

FIX HÁRMAS KOMBINÁCIÓS SPRAY

a krónikus obstruktív légúti betegek kezelésében

Dr. Rónai Zoltán

Arany Kehely Egészségcentrum, Pécs

Mi az a három dolog, ami feltétlenül szükséges a krónikus obstruktív légúti betegség (COPD) kezelésének sikeréhez? A válasz egyszerűnek tűnik: legyen jó hatóanyagunk, legyen jó inhalációs eszközünk és mindehhez találjunk egy jól együttműködő beteget. Jó eszközünk rengeteg van: adagolós aeroszolok, szárazporbelégzők és porlasztórendszerek egész sora várja, hogy olyan beteghez kerüljön, akinek – személyre szabottan – a leginkább megfelelő inhalációs eszköze lehet. A korszerű eszközökben mind kiváló hatóanyagok – rövid hatású β_2 -agonisták (SABA), hosszú hatású β_2 -agonisták (LABA), hosszú hatású antikolinerg szerek (LAMA), illetve inhalációs kortikoszteroidok (ICS) – vannak. A jól együttműködő beteg már nehezebb ügy, erről bővebben inkább később...

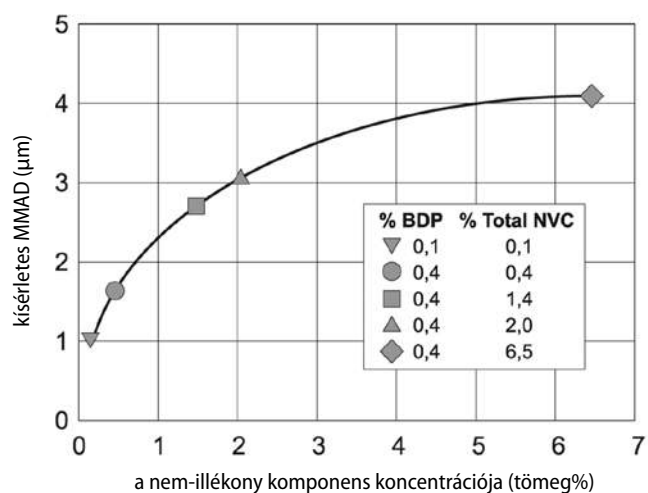
A következőkben azt tekintjük át, hogyan járul hozzá a fix hármes kombinációt tartalmazó, Modulite® technológia szerint működő adagolós aeroszol a COPD-s beteg sikeres kezeléséhez.

MIBŐL ÁLL A MODULITE® TECHNOLÓGIA?

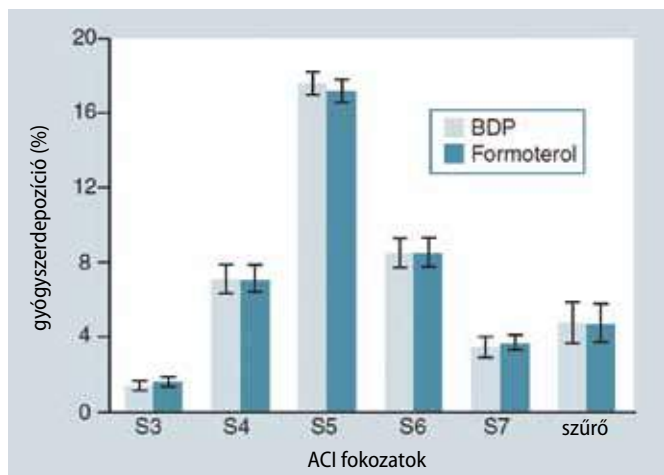
Korábban – a régi, klór-fluorokarbon hajtógázzal működő adagolós aeroszolok esetén – a hatóanyag a hajtógázzal a legtöbb esetben szuszpenziót alkotott, és a permet távozása után a hajtógáz párolgása szabályozatlanul, véletlenszerűen történt. Emiatt nem lehetett meghatározni, hogy a gyógyszer tartályt elhagyó részecskék mekkora átmérővel és mekkora sebességgel bírnak, amikor elindulnak a légutak mélyébe vezető úton.^{1,2}

Az új, hidro-fluoroalkán (HFA) hajtógáz bevezetésével a hatóanyagok egy része oldatba került, más részük továbbra is szuszpenzióban maradt. Azonban a permetben lévő hajtógáz a tartály elhagyása után ennél a megoldásnál is szabályozatlanul párolog, így itt sem határozható meg, milyen átmérőjű részecskék jutnak a légutakba.^{1,2}

A Modulite® technológia lényege, hogy az adagolós aeroszol tartályában az aktív hatóanyagok, a hajtógáz és a koszolvens mellett egy nem-illékony komponens (glicerol vagy polietilén-glikol) is van.^{1,2} A nem-illékony komponens koncentrációjának változtatásával befolyásolni lehet a permet párolgását, és ezáltal a részecskék aerodinamikus átmérőjét, valamint a finom ré-



1. ábra: Modulite® technológia: a nem-illékony komponens koncentrációjának változtatásával a kívánt átlagos részecskeméretű aeroszol állítható elő (MMAD: átlagos tömegarányos aerodinamikai átmérő; BDP: beklometazon-dipropionát; NVC: nem-illékony komponens) (Ganderton és mtsai. nyomán)¹



2. ábra: Fix kettős kombináció BDP és formoterol komponensének finom részecske eloszlása hasonló. Ez az egyes légúti szakaszokon megvalósuló kodepozícióra utal, ami hozzájárul a komponensek fokozott szinergizmusához (BDP: beklometazon-dipropionát; ACI: Anderson kaszkád-impaktor) (Paggiaro és mtsai. nyomán)³

szecske frakció arányát (1. ábra). A technológia nagyon flexibilis, széles tartományban teszi lehetővé a részecskék méretének és tömegének módosítását, így módon minden egyes hatóanyaghoz megtervezhető az optimális részecskeeloszlás és finom részecske arány.¹ Az oldat (hatóanyag, koszolvens, HFA és nem-illékony komponens) megfelelő koncentrációinak beállításával olyan részecskeméretet hozhatók létre, amelyet a kezelés megkíván. A technológia rövid és hosszú hatású β 2-agonisták, antikolinerg szerek, kortikoszteroidok és ezek kombinációi esetén is alkalmazható, és alkalmas a jelenlegi eszközök hatásfokának növelésére is.^{1,2}

VIZSGÁLATOK MODULITE® TECHNOLOGIÁS AEROSZOLOKKAL

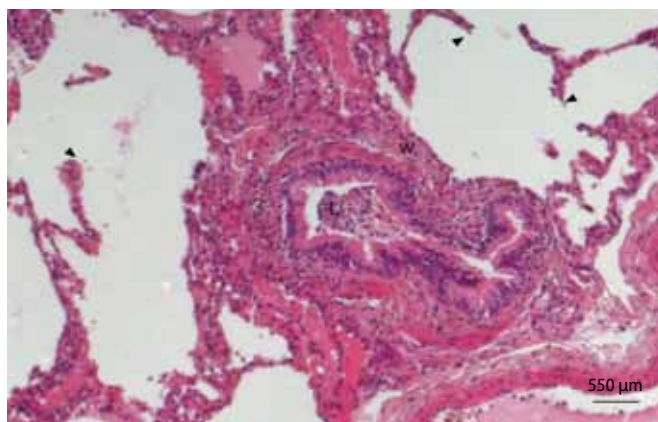
Paggiaro és mtsai. fix kettős kombináció esetén *in vitro* Andersen kaszkád-impaktoros mérésekkel³ (2. ábra), valamint De Backer és mtsai. tüdőszcintigráfias vizsgálatokkal⁴ korábban már igazolták, hogy az extrafinom gyógyszerkód a légutak teljes hosszában magas tüdődepozíciót biztosít. Azt is kimutatták, hogy a két komponens finom részecske eloszlása hasonló, ami az egyes légúti szakaszokon megvalósuló kodepozícióra utal³, és ami hozzájárulhat a komponensek fokozott szinergizmusához.⁵

Usmani és mtsai. egy új képalkotó eljárás (Functional Respiratory Imaging, FRI) segítségével a COPD-s betegeknek adott extrafinom ICS tartalmú fix kombinációk

esetében igazolták ugyanezt. Az FRI a tüdőszcintigráfia alternatívája: azonos mérési eredményeket ad sugárterhelés nélkül.⁶ A munkacsoport mérési eredményei szerint az átlagos részecskeméret fix kettős kombináció (beklometazon-dipropionát/formoterol furoát) esetén 1,3 μ m, fix hármás kombináció (beklometazon-dipropionát/formoterol furoát/glikopirronium) esetén pedig 1,1 μ m volt, a finom részecske frakció mindkét fix kombináció esetén legalább 42% volt.⁷

MIÉRT FONTOS A TELJES LÉGÚTI LEFEDETTSÉG?

Szövettani, funkcionális és képalkotó vizsgálatok egyaránt igazolták, hogy a kislégutakban zajló kóros változások nemcsak asztma, hanem COPD esetén is lényeges szereppel bírnak.⁸⁻¹⁰ A kislégutak fala már nem tartalmaz támasztó porcszövetet, így az itt zajló krónikus gyulladás (obstruktív bronchiolitis) – *nomen est omen* – egyik következménye maga az obstrukció, mely létrehozza a légcsapdákat, illetve az ebből fakadó nehézlégzést.¹¹ Az asztmás betegek kislégúti érintettségét Usmani és mtsai. pletizmográfiával, impulzus oszcillometriával és nitrogén-kimosással egyaránt igazolták.¹² Burgel és mtsai. a COPD-s betegek kislégutaiban jellegzetes szövettani elváltozásokat mutattak ki: a felszakadt alveoláris szeptumok mellett beszűkült konduktív légutakat láttak megvastagodott hörgőfallal, a lumenben mucinnal és gyulladásos sejtekkel⁹ (3. ábra). Deepak és mtsai. HRCT-vizsgálatokkal asztma és COPD esetén egyaránt kislégúti érintettségre utaló elváltozásokat észleltek.¹⁰ A Modulite® technológiával olyan extrafinom gyógyszer-



3. ábra: Jellegzetes szövettani elváltozások a COPD-s beteg kislégutaiban. Beszűkült konduktív légutak megvastagodott hörgőfallal (W), a lumenben (L) mucinnal és gyulladásos sejtekkel (a nyílhegyek a felszakadt alveoláris szeptumokat mutatják). (Burgel és mtsai. nyomán)⁹

köd hozható létre, ami a légutak teljes hosszában lerakódik, és több hatóanyag együttes adása esetén biztosítja a szükséges szinergizmus létrejöttét¹³⁻¹⁶, amihez a hatóanyagoknak *egy időben, egy helyen* kell tartózkodniuk.^{3,5}

JÓ HATÓANYAG – MODULITE® TECHNOLOGIA

A Modulite® technológiával stabil oldat hozható létre, ami állandó és egyenletes hatóanyag-koncentrációt biztosít.¹⁷ Mindhárom hatóanyag azonos tüdőterületre jut, és ennek köszönhetően a fix hármas kombináció hatóanyagai a légutak teljes hosszában képesek a gyulladást csökkenteni (ICS) és kettős hörgőtágítást létrehozni (LABA/LAMA).^{3,5,18}

Az ICS és a LABA molekuláris interakciói régóta ismertek. A szteroidok aktiválják a β 2-receptor géneket, ily módon növelik a receptorok számát és érzékenységét, a LABA pedig fokozza a szteroid receptorok érzékenységét és növeli a sejtmagba irányuló transzlokációt. Ezeknek a kölcsönhatásoknak köszönhető a fokozott gyulladáscsökkentő hatás. Ezt a gyógyszerek klinikai dózisa mellett *in vitro* (gyulladásos sejtekben) és *in vivo* (hörgőbiopsziás mintákban) asztma és COPD esetén egyaránt igazolták.^{13,19} A SABA és a LAMA, valamint a LABA és a LAMA szinergizmusa ugyancsak jól ismert.¹⁴⁻¹⁵ A legújabb kutatások igazolták a humán légutakban az ICS és a LAMA közti kölcsönhatást is.¹⁶

A Modulite® technológia lehetővé teszi, hogy a fix hármas kombinációs spray hatóanyagai a teljes légúti rendszerben *egy időben, egy helyen* lehessenek, ami további hatásfokozódást biztosít a hatóanyagok szinergizmusa révén.^{3,5}

JÓ BETEG – MODULITE® TECHNOLOGIA

Míg jó eszközt és jó hatóanyagot könnyen találunk COPD esetén, a jól együttműködő beteg megtalálása már nehezebb. Mi a probléma COPD-s beteggel? Jól ismert tény, hogy COPD esetén a betegek terápiás együttműködése nem jó. Több vizsgálatban igazolták azt is, hogy a COPD-s betegek mentális képességei romlanak.²⁰ Hogyan segíthetünk a betegnek?

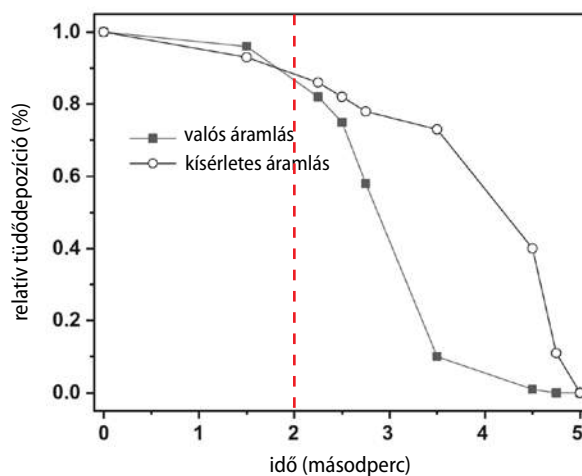
Adjunk egyszerűen használható eszközt!

Adagolás aeroszol használatakor a betegek számtalan hibát követhetnek el, de ezek közül a leggyakoribb az

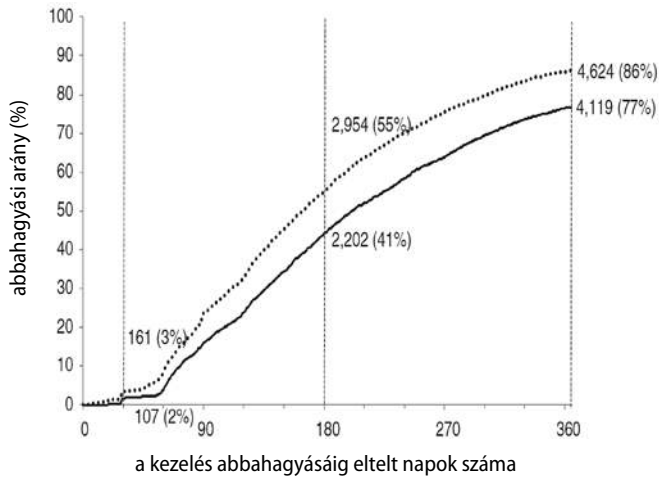
eszköz elsütésének és a belégzés megkezdésének rossz koordinálása.²¹ A Modulite® technológia az adagolás aeroszol használatát egyszerűbbé teszi, ugyanis nem szükséges szinkronizálni a belégzés megkezdését és az eszköz elsütését: a belégzés megkezdése után a betegnek közel 2 másodperce van az eszköz elsütésére jelentősebb depozíciós veszteség nélkül.²²

Monokomponensű készítmények esetén már az ezredforduló táján több szerző is igazolta, hogy a HFA hajtógázzal meghajtott adagolás aeroszolt a permet lassabban hagyja el, így könnyebben szinkronba hozható az elsütés és a belégzés megkezdése.²³⁻²⁵ Azt is kimutatták, hogy HFA hajtógáz esetén rossz koordináció mellett a leadott dózis csökkenése klinikailag nem jelentős, és a teljes tüdődepozíció még így is 37% körüli.²⁶

Farkas Árpád és mtsai. 2018-ban megjelent közleményükben ugyanezt fix ICS/LABA kombinációt tartalmazó Modulite® spray esetén is igazolták.²² Számítógépes modellezéssel és nagy sebességű kamerával vizsgálták a gyógyszerkód mozgását, és megállapították, hogy a belégzés megkezdése után a betegnek – a bejutó dózis lényeges csökkenése nélkül – közel 2 másodperce van arra, hogy elsüsse az eszközt (5. ábra). Ez alátámasztja, hogy a betegoktatás során elég az eszköz elsütését röviddel a belégzés megkezdése után megtenni, és ily módon csökkenthető a pontos (és mint kiderült, indokolatlan) szinkronizálás igénye okozta stressz, ami magában hordozta a túl korai elsütés és a csökkent tüdődepozíció kockázatát.



5. ábra: Relatív tüdődepozíció a belégzés megkezdéséig eltelt idő függvényében a való életben mért (■) és a kísérletes (○) áramlások esetén. A betegnek közel 2 másodperce van az eszköz elsütésére a belégzés megindítása után jelentősebb depozíciós veszteség nélkül. (Farkas és mtsai. nyomán)²²



6. ábra: A kezelés abbahagyásáig eltelt napok száma stabil állapotú COPD-s betegeknek egyféle (—) és többféle (···) inhalációs eszköz használata esetén (Yu és mtsai. nyomán)²⁷

Modulite® technológia szerint működő adagolós aeroszol esetén nem jelent klinikailag releváns problémát a pontatlan koordináció. A fix hármaskombinációs spray alkalmazási előírataiban is szerepel, hogy az eszközt a belégzés megkezdése után kell elsütni.¹⁸ Ha az eszközhasználat betanításakor a beteg a két mozdulatot nem egyszerre, hanem egymás után végezheti, akkor könnyebben fogja megtanulni.

Adjunk egyféle eszközt!

Mivel a spray és a szárazporbelégző használati módja nagyon eltérő, ezért a hibák megsokszorozódnak, ha a betegnek többféle inhalációs eszközt kell használnia. Egyféle eszköz használatakor kevesebb az eszközhasználati hiba és javul a compliance is.^{27,28} Célszerű a fenntartó terápiát azonos eszközben, de legalább azonos eszköztípusban (vagy csak spray-ben, vagy csak szárazporbelégzőben) adni.

Az azonos működési elvű eszközök adása klinikailag hasznos. Yu és mtsai. igazolták, hogy többféle eszköz használata csökkenti az együttműködést. Mind a jól kontrollált, mind pedig a rosszul kontrollált COPD-s betegek szignifikánsan hosszabb ideig használták a gyógyszereiket az orvos által javasolt módon abban az esetben, ha egyféle eszközt kaptak²⁷ (6. ábra).

Bosnic-Anticevich és mtsai. azt is kimutatták, hogy a többféle eszköz használata ront a beteg állapotán. A COPD-s betegeknek azonos működési elvű eszközök használata esetén kevesebb volt az exacerbáció, és kevesebb SABA fogyott.²⁸

IRODALOM

- Ganderton D, Lewis D, Davies R, et al. Modulite: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers. *Respir Med* 2002; 96(Suppl 4): S3-S8.
- Rónai Z. Testreszabott aeroszolok. Modulite: a legújabb inhalációs technológia. *AMEGA* 2007; 14(4): 6-11.
- Paggiaro P, Nicolini G, Papi A. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol hydrofluoroalkane-propelled inhaler in asthma. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2(2):161-6.
- De Backer W, Devolder A, Poli G, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23(3): 137-148.
- Donohue JF. Combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: clinical aspects. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 272-281.
- <https://www.fluidra.com>
- Usmani O, Vos W, Mignot B, et al. Lung deposition of extrafine inhaled corticosteroid (ICS)-containing fixed combinations drug in COPD patients using Functional Respiratory Imaging (FRI). Poster 1015. ERS International Congress, Paris 2018
- Carr TF, Altisheh R, Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *WAO Journal* 2017; 10: 20. doi: 10.1186/s40413-017-0153-4
- Burgel PR, Bourdin A, Chanez P, et al. Update on the roles of distal airways in COPD. *Eur Respir Rev* 2011; 20(119): 7-22. doi: 10.1183/09059180.10010610.
- Deepak D, Prasad A, Atwal S, et al. Recognition of small airways obstruction in asthma and COPD - The road less travelled. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(3): TE01-TE05.
- Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019; 53(5). pii: 1900164. doi: 10.1183/13993003.00164-2019.
- Usmani OS, Singh D, Spinola M, et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Resp Med* 2016; 116: 19-27. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006. Epub 2016 May 7.
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182-191.
- Fukunaga K, Kume H, Oguma T, et al. Involvement of Ca²⁺ signaling in the synergistic effects between muscarinic receptor antagonists and beta-2-adrenoceptor agonists in airway smooth muscle. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1590; doi:10.3390/ijms17091590
- Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur J Pharmacol* 2015; 761: 168-173.
- Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, et al. Interaction between corticosteroids and muscarinic antagonists in human airways. *Pulmon Pharmacol Therapeut* 2016; 36: 1-9.
- Nicolini G, Scichilone N, Bizzi A, et al. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(5): 855-864.
- Trimbow alkalmazási előírata
- Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; number 3: CD003794.
- Liao KM, Ho CH, Ko SC, Li CY. Increased risk of dementia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(23): e930.
- Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: A call for improved clinician and patient education. *Resp Care* 2005; 50(10): 1360-1375.
- Farkas A, Horváth A, Kerekes A, et al. Effect of delayed pMDI actuation on the lung deposition of a fixed-dose combination aerosol drug. *Int J Pharmacol* 2018; 547: 480-488.
- Leach CL. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med* 1998; 92: 3-8.
- Cheng YS, Fu C, Yazzie D, Zhou Y. Respiratory deposition patterns of salbutamol pMDI with CFC and HFA-134a formulations in a human airway replica. *J Aerosol Med* 2001; 14: 255-266.
- Meyer T, Brand P, Ehlich H, et al. Deposition of Foradil P in human lungs: comparison of in vitro and in vivo data. *J Aerosol Med* 2004; 17: 43-49.
- Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, et al. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler. *J Aerosol Med* 2005; 18(4): 379-385.
- Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ* 2011; 14(4): 486-96.
- Bosnic-Anticevich S, Chrystyn H, Costello RW, et al. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 59-71.