

Odemkněte potenciál inhalačních systémů



www.upira.cz

MUDr. Mgr. Jiří NEVRLKA

UPIRA s.r.o. (Úspěšná péče o imunitu, respirační a alergie)
Farmakologický ústav LF MU Brno / OLM FN Brno - Bohunice

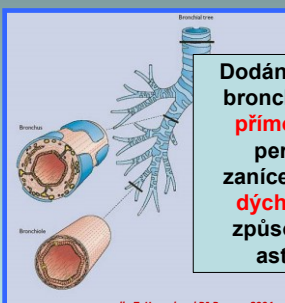
„konflikt zájmů“

MUDr. Jiří Nevrlka

> není zaměstnancem, členem, ani podílníkem farmaceutické společnosti.
> historicky dostal finanční odměnu za přednášky a/nebo konzultace od farmaceutických společností: ALK Abelló, Astra Zeneca, Berlin-Chemie Menarini Group, Glenmark, GSK, MSD, Novartis, Orion Pharma, Sandoz, Stallergenes Greer, TEVA, Zentiva.

Přednáška je sponzorována společností Chiesi

Ideální antiastmatikum = inhalační



Dodání protizánětlivých i bronchodilatačních léků přímo do centrálních i periferních oblastí zanícených dolních cest dýchacích je ideálním způsobem, jak ovlivnit astma bronchiale.

podle T. Hansel and P.J Barnes, 2004

Ideální antiastmatikum = inhalační

Vlastnosti a výhody inhalačního podání léčiv ¹

- Transport léku **přímo na místo působení**
- Rychlé dosažení **vysoké účinné koncentrace léčiv**
- Umožnění **rychlého nástupu účinku léčiv ²**
- **Snížení systémové biodostupnosti** léčivých látek
- Podávány jsou malé dávky účinných látek
- Příznivý bezpečnostní profil dostupných léčiv
- **Rozsáhlá klinická evidence** bezpečnosti a účinnosti

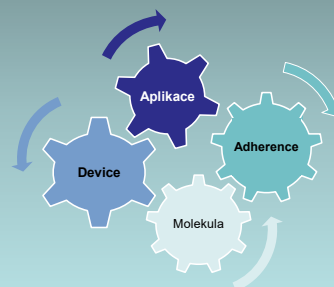
1. Kašák, V., Remedia 2007, 17 (1): 26-38.

2. V případě, že tomu nebrání farmakologické vlastnosti účinné látky.

Ideální antiastmatikum = inhalační

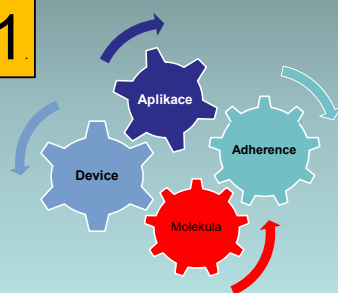
- **Efektivní**
 - optimální plicní depozice
 - účinné i při nižších nádechových průtocích
- **Bezpečné**
 - nízká orofaryngeální a GIT depozice
 - bez aditiv (škodlivých pro pacienty i přírodu)
- **Snadno použitelné**
 - nenáročné na koordinaci
 - použitelné v každé věkové kategorii (dětí, seniorů)
 - umožňující kontrolu spotřeby (počítadlo dávek,...)
- **Cenově dostupné**

Ideální antiastmatikum = inhalační



Ideální antiastmatikum– molekula

1



Ideální antiastmatikum– molekula

TAB. 1 Denní dávky jednotlivých inhalačních kortikosteroidů pro dospělé a děti starší 12 let*

inhalační kortikoidy	dávka (µg)		
	nízká	střední	vysoká
beklometason dipropionát (pMDI, HFA)	200–500	> 500–1 000	> 1 000
beklometason dipropionát (pMDI extrafiné částice)	100–200	> 200–400	> 400
budesonid (DPI)	200–400	> 400–800	> 800
ciklisonid (extrafiné částice)	80–160	> 160–320	> 320
flutikason furoát (DPI)	100	> 100–200	> 200
flutikason propionát (DPI)	100–250	> 250–500	> 500
flutikason propionát (pMDI, HFA)	100–250	> 250–500	> 500
mometason furoát (DPI)	200	> 200–400	> 400
mometason furoát (pMDI, HFA)	200–400	> 400	> 400

* nejedná se o dávky ekvivalentní

Podle GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021 update).
<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>

Cave: Odměřená vs. podaná dávka: Combair 100/6 µg vs. Trimbaw 87/5/9 µg
 Cave: Trojkombinace ICS/LABA/LAMA se posuzují specificky (EMA)

Ideální antiastmatikum– molekula

systémová dostupnost
- redukce

A) Kombinovaná
léčba

TAB. 1 Denní dávky jednotlivých inhalačních kortikosteroidů pro dospělé a děti starší 12 let*

inhalační kortikoidy	dávka (µg)		
	nízká	střední	vysoká
beklometason dipropionát (pMDI, HFA)	200–500	> 500–1 000	> 1 000
beklometason dipropionát (pMDI extrafiné částice)	100–200	> 200–400	> 400
budesonid (DPI)	200–400	> 400–800	> 800
ciklisonid (extrafiné částice)	80–160	> 160–320	> 320
flutikason furoát (DPI)	100	> 100–200	> 200
flutikason propionát (DPI)	100–250	> 250–500	> 500
flutikason propionát (pMDI, HFA)	100–250	> 250–500	> 500
mometason furoát (DPI)	200	> 200–400	> 400
mometason furoát (pMDI, HFA)	200–400	> 400	> 400

* nejedná se o dávky ekvivalentní

redukce ICS (přidat LABA → LTRA / LAMA / .. → biologika)

Podle GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021 update).
<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>

Ideální antiastmatikum– molekula

systémová dostupnost
- redukce

B) Extrafiné
částice

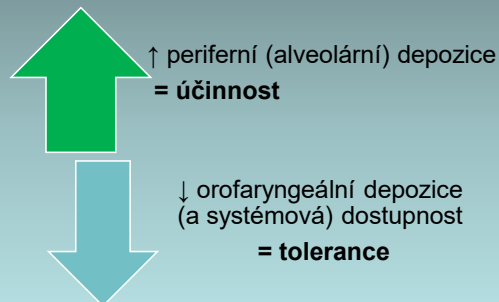
TAB. 1 Denní dávky jednotlivých inhalačních kortikosteroidů pro dospělé a děti starší 12 let*

inhalační kortikoidy	dávka (µg)		
	nízká	střední	vysoká
beklometason dipropionát (pMDI, HFA)	200–500	> 500–1 000	> 1 000
beklometason dipropionát (pMDI extrafiné částice)	100–200	> 200–400	> 400
budesonid (DPI)	200–400	> 400–800	> 800
ciklisonid (extrafiné částice)	80–160	> 160–320	> 320
flutikason furoát (DPI)	100	> 100–200	> 200
flutikason propionát (DPI)	100–250	> 250–500	> 500
flutikason propionát (pMDI, HFA)	100–250	> 250–500	> 500
mometason furoát (DPI)	200	> 200–400	> 400
mometason furoát (pMDI, HFA)	200–400	> 400	> 400

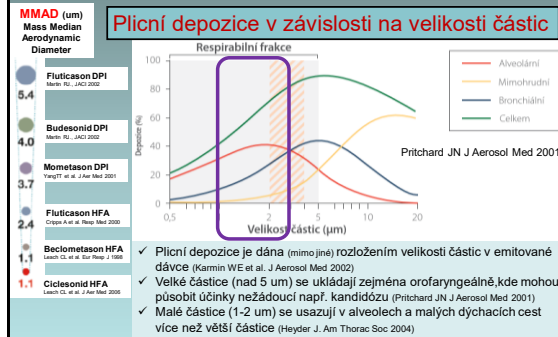
* nejedná se o dávky ekvivalentní

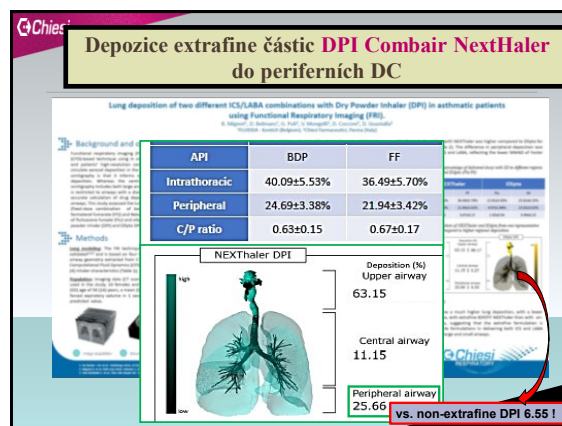
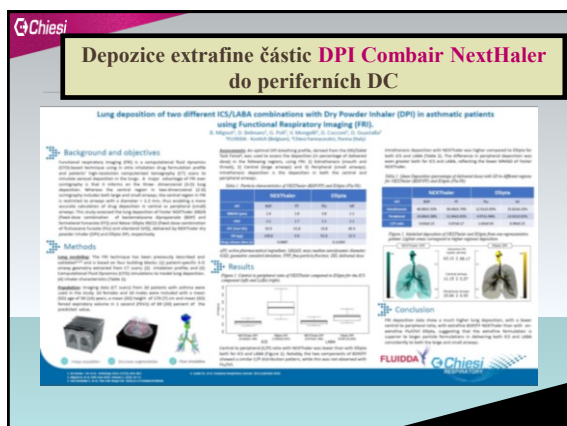
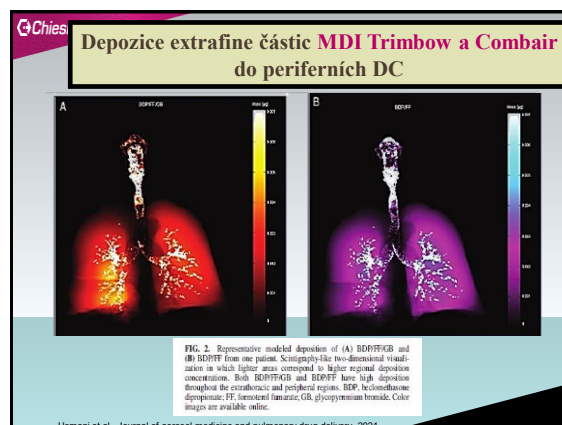
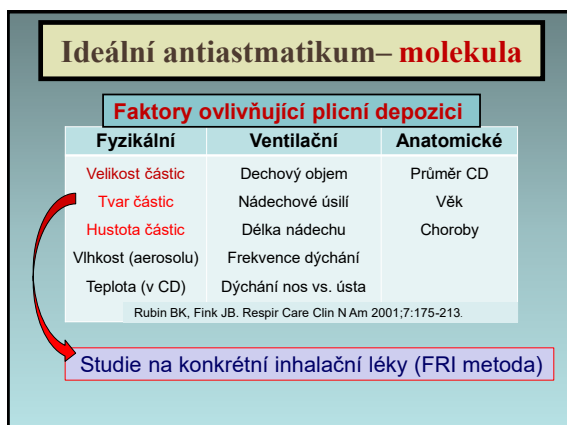
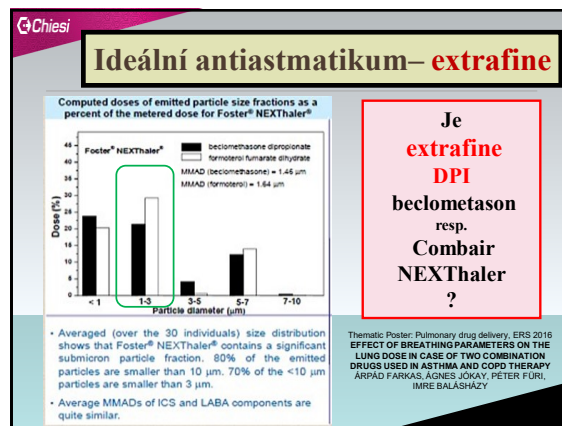
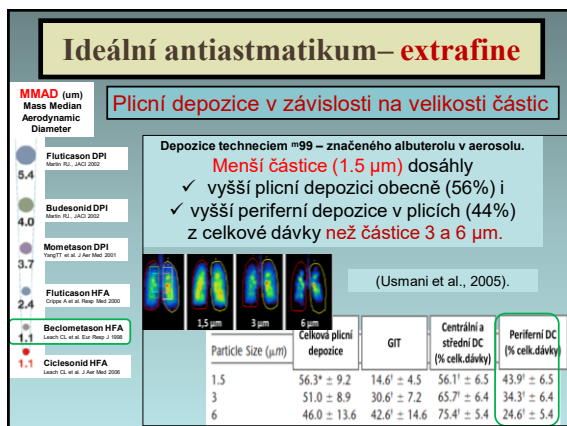
Podle GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021 update).
<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>

Ideální antiastmatikum– extrafiné



Ideální antiastmatikum– extrafiné

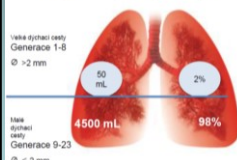




Ideální antiastmatikum – Malé CD

Zánět v malých dýchacích cestech se aktivně podílí na patologii astmatu?

Malé dýchací cesty tvoří největší část plic – 98%!

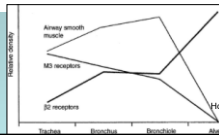


Hodnota FEV₁ je do značné míry tvořena dýchacími cestami prvních čtyř generací a proto není moc snížena ani v případě značné obstrukce malých dýchacích cest!

Pozice Malých CD:

- rozsah
- vztah k FEV₁
- BDL-R

1. Vlach JC Pneumologie 2009
2. Contoli M et al. Allergy 2010
3. Cohen J et al. ERJ Express 2010



Rozložení receptorů ve velkých a malých CD, kde β₂ receptory jsou přibližně rovné v malých CD a M₃ receptory přimávají ve velkých CD.

Ideální antiastmatikum – Malé CD

	GINA 1 (n=135)	GINA 2 (n=85)	GINA 3 (n=207)	GINA 4 (n=300)	GINA 5 (n=44)
Spirometry					
FEV ₁	41%	43%	51%	55%	86%
FEF ₂₅₋₇₅	27%	40%	54%	55%	75%
Decrease in FVC	72%	68%	75%	73%	84%
Body plethysmography					
Residual volume/total lung capacity	14%	16%	19%	28%	31%
Functional residual capacity	16%	23%	19%	25%	27%
Impulse oscillometry					
R5-R20	30%	40%	37%	51%	71%
AX	32%	34%	35%	49%	68%
R5	33%	32%	29%	33%	53%
Multiple breath nitrogen washout					
S _{ac}	22%	20%	30%	33%	64%
S _{aw}	12%	18%	19%	21%	41%

Klinický význam postižení Malých CD

ATLANTIS study (Postma et al., 2019)

Postižení malých DC se zvyšuje se stupněm astmatu dle GINA.

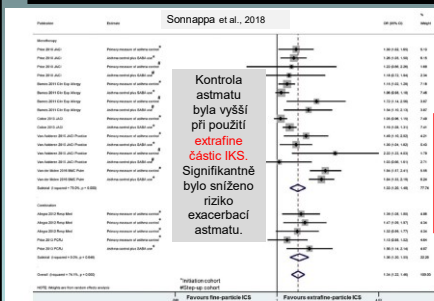
Asthma severity, based on GINA scale groups, was determined by treatment used in the 8 weeks before baseline. Abnormal values were defined as more than the upper level of normal or less than the lower level of normal.

GINA=Global Initiative for Asthma. FEV₁=forced expiratory flow at 25-75% of FVC. FEV₂₅₋₇₅=forced expiratory flow at 25% of FVC. R5-R20=impulse oscillometry. AX=area of reactance. S_{ac}=residual volume at 50% S_{ac}=conducting airway ventilation heterogeneity. S_{aw}=airway ventilation heterogeneity.

Table 3: Prevalence of participants with abnormal values of lung physiology variables used to diagnose small airways dysfunction, grouped by asthma severity

Nedostatečné léčení zánět v malých dýchacích cestech, do kterých nepronikají konvenční inhalační steroidy, přispívá k zrychlenému poklesu plicních funkcí a remodelaci dýchacích cest! Hamid O. Respiration 2012

Ideální antiastmatikum – extrafine



Kontrola astmatu byla vyšší při použití extrafine částic IKS. Signifikantně bylo sníženo riziko exacerbací astmatu.

Klinický význam použití extrafine IKS

FIGURE 2. Forest plot of meta-analysis on the relationship between extrafine ICS and measures of asthma control (all studies). Squares indicate study-specific risk estimates (size of the square reflects the study-specific statistical weight); horizontal lines indicate 95% CI; the diamond indicates the pooled OR with its 95% CI. See Table 1 for the populations in the 3 comparisons from the Alaghi et al. study.

Ideální antiastmatikum – extrafine

Reference	Study design	Treatments and daily dose	Results
Pap et al ¹	Double-blind, RCT	Extra-fine BDP (400/24 µg) versus PPI 500/100 µg	Greater FVC change from baseline with extra-fine BDP as compared with PPI (p = 0.048).
Huchler et al ²	Double-blind, double-dummy, RCT	Extra-fine BDP (400/24 µg) versus BDP + I 1000/4 µg	Significant improvement from baseline of FEV ₁ /FVC was observed only with extra-fine BDP and not with PPI.
Schilhone et al ³	Double-blind, double-dummy, RCT	Extra-fine BDP (400/24 µg) versus PPI 500/100 µg	Significantly higher percentage of patients with controlled asthma with extra-fine BDP as compared with BDP + I (p = 0.013); significantly better asthma control total score, daytime symptoms score and rescue medication use score with extra-fine BDP as compared with BDP + I (p = 0.03).
Alaghi et al ⁴	Randomised observational study	Extra-fine BDP (mean daily BDP dose 312 µg) versus BDP (mean daily BDP dose 713 µg) and PPI (mean daily PPI dose 732 µg)	Significantly higher percentage of patients with controlled asthma with extra-fine BDP as compared with BDP (p = 0.002) and significantly higher quality of life with extra-fine BDP as compared with PPI (p = 0.008).

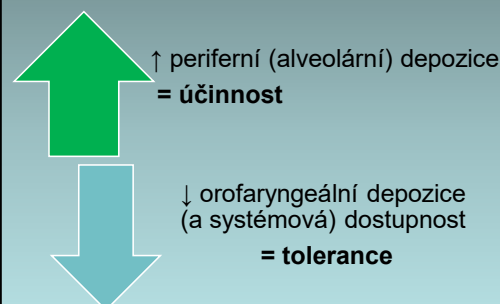
Abbreviations: BDP, beclomethasone dipropionate; ICS, inhaled corticosteroid; PPI, fluticasone propionate; FVC, forced vital capacity; BDP + I, beclomethasone dipropionate + formoterol; FEV₁/FVC, percentage of forced expiratory volume in 1 second; BDL, baseline; RCT, randomised controlled trial; PPI, fluticasone propionate.

Schilhone et al., Journal of asthma and allergy, 2013

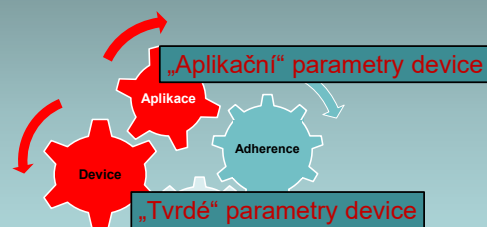
Zlepšení vybraných plicních funkcí a kvality života pacientů s astmatem při použití extrafine částic.

Pilotní výsledky ukazují, že je potřeba cílit léčbu na malé CD, co může zlepšit průběh onemocnění a kvalitu života pacienta.

Ideální antiastmatikum – extrafine

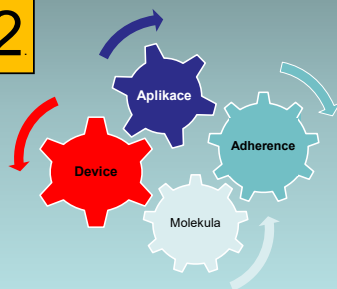


Ideální antiastmatikum – device



Ideální antiastmatikum – device

2



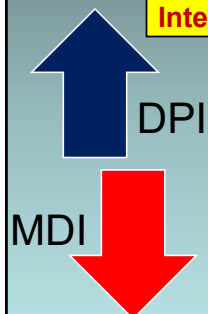
Ideální antiastmatikum – device

Inhalační systém	Vnitřní odpor	Doporučený PIF (l/min)	Konzistence dávky (%ND)	Respirabilní Frakce (% ND)	MMAD (μm)	Plicní depozice
MDI-HFA		20-60		44-59	0,9-1,1	50-60
MDI-HFA-mod.	0,0153	20-60	96		1,1-4,7	20-60
Aerolizer	0,0598		91-100		4,4	28
Breezhaler	0,07	≥ 60				
Diskus	0,0828	30-90	89-98	16-32	4,3	16
Easyhaler	0,1363	> 28		32-45		24-29
Ellipta	0,0286	43	84-90	FF: 9-22, Vi: 28-37	FF: 4, Vi: 2,3	
HandiHaler		20-60	55-60	20-25	<5,6	
Genuair	0,0787	>35-95			2,1-2,9	30
Spiromax	0,09	>30	95	41-64	2,2-2,4	50-65
Turbuhaler	0,1228	30-60	91-100	58	2,4-5,5	32-36
Twisthaler	0,1287	> 24	91-100	40	2,0-2,2	
Respimat SMI		není		61-81	<5,8	39-52

Literatura: KAŠÁK, V. Inhalační systémy v terapii astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. *Remedia*, 2014; 24.

Ideální antiastmatikum – device

Intenzita inspiračního manévru

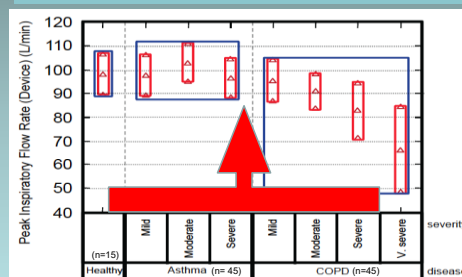


DPI: Nadechněte **různě**,
intenzivně a **zhluboka**.

Vdechujeme **pomalou**, **plynule** a **zhluboka**,
aby nedocházelo k turbulenci vdechovaného
aerosolu a tento laminárně proudil do DC

Ideální antiastmatikum – device

Možnosti dosažení ideálního nádechu, resp. PIF (l/min),
u různých skupin pacientů



Upraveno podle Prime et al. AJRCCM 2012;185:A2941(abstrakt) a posteru D71 (ATS Congress, 2012)

Chiesi

Combair NEXThaler DPI nádechová rychlost a konzistence dávky

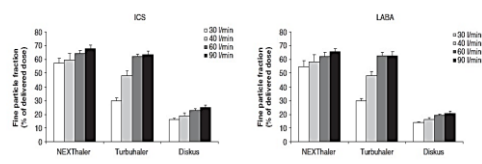


Figure 5. Fine particle fraction of ICS/LABA fixed combination DPIs tested at different inspiratory flow rates. The graph compares fine particle fraction, that is, particles < 5 μm (expressed as % of delivered dose) of different DPIs tested at several inspiratory flow rates. Measurements were obtained by using a next generation impactor following the procedure detailed in the European Pharmacopoeia (inhalation volume of 4 L).

Data are reported as mean of six repetitions (three for each of two different devices) ± standard deviation.

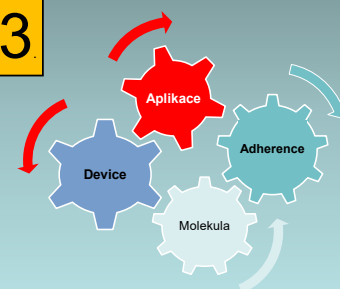
DPI: Dry powder inhaler; ICS/LABA: Inhaled corticosteroid/long-acting β₂-agonist.

Corradi et al., Expert opinion on drug delivery, 2014

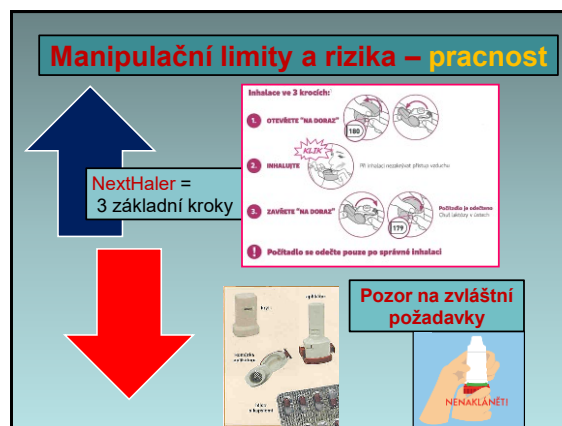
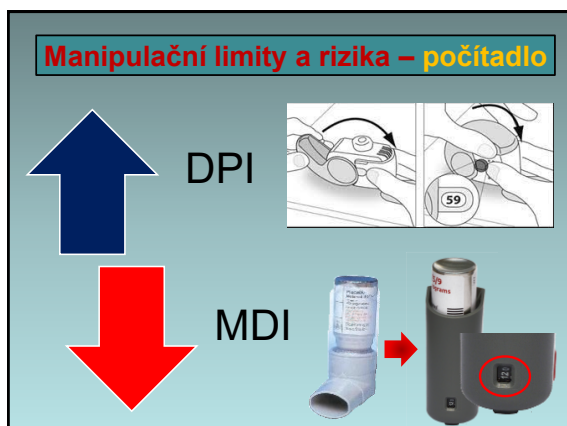
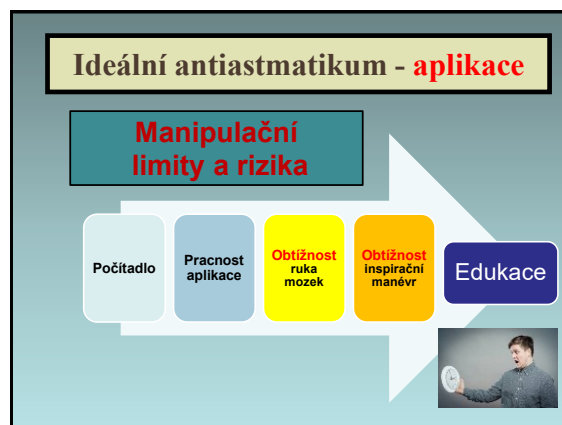
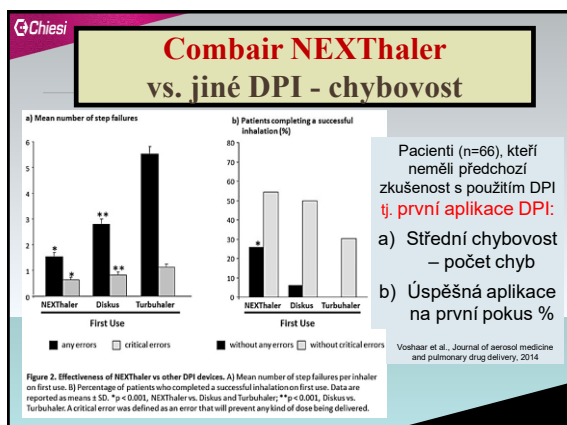
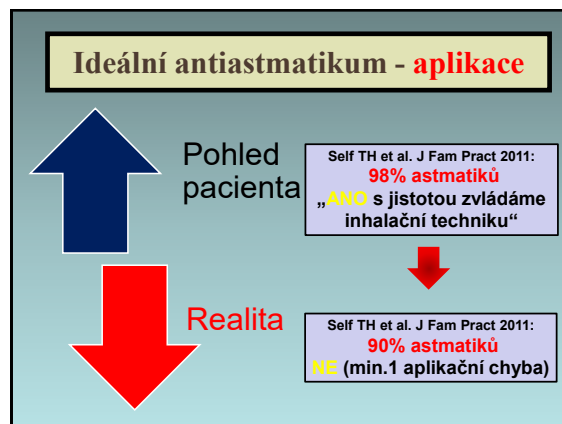
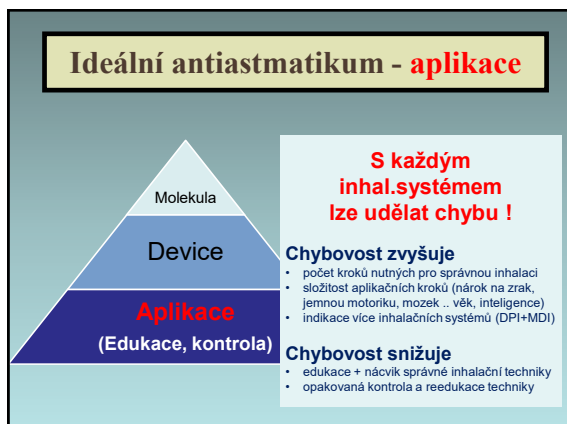
Při různých nádechových rychlostech 30, 40, 60 a 90 L/min.
vykazuje NEXThaler potřebné (a přibližně stejné) uvolnění dávky.

Ideální antiastmatikum - aplikace

3



Inhalační
terapie
-
device
„aplikační
parametry“



Manipulační limity a rizika obtížnost aplikace I

Manévr ruka – mozek

DPI
(BAI, MDI+spacer)

Girand V et al. Eur Respir J 2002: 4078 pac.
MDI používá nesprávně 71%
konkrétně ruka-mozek asi 1/2.

MDI

Edukace
Kontroly

Obtížnost aplikace – ruka/mozek (kazuistika)

Pacientka 59 let
Anamnéza: AB od 25 let, převzata XII/2012 – Zyrtec tbl. 1-0-0.
Neefekt: anamn. „sprej“ bez efektu.
Stav: subj. piskavé dušnosti s opresí 2-3x/lt, „bronchitidy“ x obj. FEV1 109%
... „je spokojena – nechce nic brát – astma má už 25 let“

Intervence 1: Buventol Easyhaler 200 d. 1-0-1 + MDI
Stav(ko): subj. kvituje „musela by denně (1-0-1)“

Intervence 2: dtto + Combair 100/6 2-0-0
Neefekt: subj. není přínos, Buventol i denne x obj. 45

Intervence 3: Combair NextHaler 100/6 1-0-1 + Buventol d.p.
Stav (telef.): subj. kvituje „nemusi vůbec aplikovat Buventol“
+ aktuálně doznívá nachlazení tentokrát bez „přechodu na průdušky“

špatná aplikace (ruka/mozek)

Manipulační limity a rizika - obtížnost aplikace II

Intenzita inspirační manévru

DPI

DPI: Nadechněte rázně, intenzivně a zhluboka.

MDI

Vdechujeme pomalu, plynule a zhluboka, aby nedocházelo k turbulenci vdechovaného aerosolu a tento laminární proudil do DC

Držme se dlouhodobě jednoho systému (DPI vs. MDI, konkrétní device)

Edukace
Kontroly

Manipulační limity a rizika - obtížnost aplikace III

Hloubka inspirační manévru

Příprava

DPI/MDI: Vydechněte zhluboka před vlastní aplikací léku.

Dotažení

DPI/MDI: Nadechněte zhluboka. Tj. 10 (5) sekund

Velikost částic v NEXThaleru – hloubka (dotažení) nádechu léku

EFFECT OF BREATH-HOLD TIME ON THE LUNG DOSE

ICS lung dose as a function of breath-hold time in case of Foster® NEXThaler® and Diskus®

LABA lung dose as a function of breath-hold time in case of Foster® NEXThaler® and Diskus®

Při zadržení dechu po inhalaci dávky NEXThaleru nad 5s je min. 2x vyšší plicní depozice pro IKS i pro LABA komponentu.

Thematic Poster: Pulmonary drug delivery, ERS 2016
EFFECT OF BREATHING PARAMETERS ON THE LUNG DOSE IN CASE OF TWO COMBINATION DRUGS USED IN ASTHMA AND COPD THERAPY
ARPAID FARFAS, AGNES JÓKAY, PÉTER FÜRI, IMRE BALÁSHÁZY

Ideální antiastmatikum - adherence

4

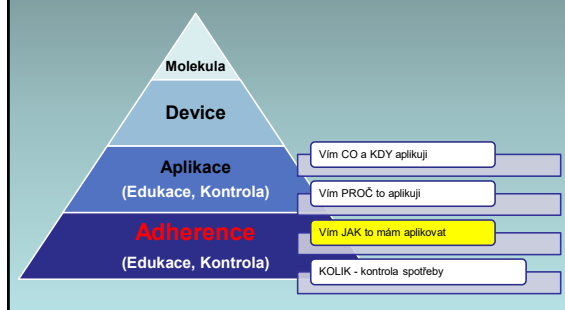
Aplikace

Adherence

Device

Molekula

Ideální antiastmatikum - adherence



Inhalační terapie – adherence

Adherence u respiračních onemocnění patří k jedné z nejnižších

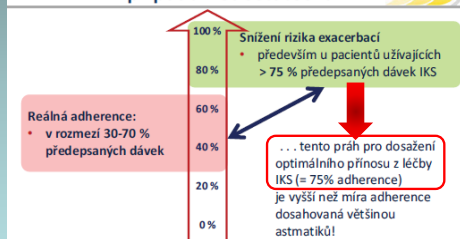
Adherence v různých terapeutických oblastech (analýza dat z 94 studií)

Terapeutická oblast	Průměrná hodnota %	Rozpětí %
Ca	80 %	(35-97)
Kardiiovaskulární - vše	71 %	(39-93)
Hypertenze	73 %	(39-93)
Epilepsie	70 %	(46-88)
Glaukom	78 %	(76-80)
Interní onemocnění	75 %	(51-85)
Diabetes	73 %	(66-85)
Psychiatrické onemocnění	78 %	(75-83)
Respirační onemocnění	54 %	(37-92)
Astma	55 %	(37-92)
CHOPN	51 %	(50-52)

Upraveno podle Clanton, J. A., et al.: Clinical therapeutics 2001; 23 (8): 1296-1310.

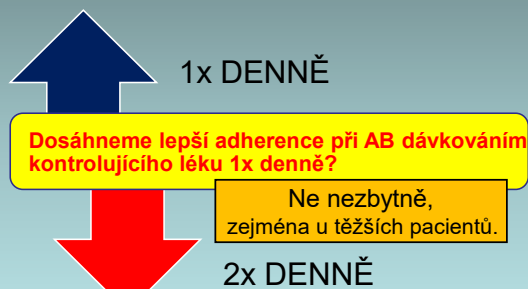
Inhalační terapie – adherence

Adherence astmatiků k léčbě IKS je v řadě případů nedostatečná



Wells, K. E., et al.: Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 216-220.

Ideální antiastmatikum - adherence



Inhalační terapie – adherence

A) Adherence 1x denně ?

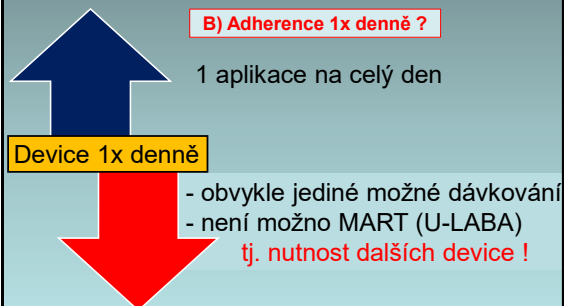
Compliance pacienta v % podle dávkování inhalačního léku

	1x1	2x1	3x1	4x1
po 3 měsících	67,6 %	60,9 %	51,6 %	42,6 %
po 6 měsících	52,8 %	45,6 %	38,4 %	30,1 %
po 9 měsících	46,7 %	40,1 %	33,4 %	25,4 %
po 12 měsících	43,3 %	37,0 %	30,2 %	23,0 %

Toy et al., Respir Med 2011

Ideální antiastmatikum - adherence

B) Adherence 1x denně ?



[illegible]