

# NEXThaler® – inovatyvus sausųjų miltelių, ypač smulkias vaisto daleles formuojantis fiksuotų dozių beklometazono ir formoterolio inhaliatorius, skirtas smulkiųjų kvėpavimo takų gydymui sergant astma

NEXTHALER, AN INNOVATIVE DRY POWDER INHALER DELIVERING AN EXTRA-FINE COMBINATION OF BECLOMETHASONE AND FORMOTEROL TO TREAT LARGE AND SMALL AIRWAYS IN ASTHMA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Naujausių tyrimų duomenimis, smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai, sergant astma, yra gana dažni ir gali būti randami netgi tiems pacientams, kuriems nėra proksimalinių bronchų obstrukcijos požymių. Periferiniai, labiausiai nutolę kvėpavimo takai, paprastai vadinami smulkiaisiais bronchais ir jų vidinis skersmuo yra <2 mm, o tai sukelia didžiąją oro srauto pasipriešinimo dalį sergant astma. Paprastai į kvėpavimo takus įkvepiamos dalelės turi būti mažesnės nei 5 µm. Tačiau tik gerokai mažesni vidutinį aerodinaminį skersmenį (MMAD) turinčios dalelės gali veiksmingai patekti į smulkiuosius kvėpavimo takus ir juose nusėsti. Įrodyta, kad inhaliatorius yra labai svarbus veiksnys, užtikrinantis, kad inhaliuojamasis vaistas pasiektų netgi tolimiausius bronchų medžio dalis bei taip pagerintų astmos gydymo rezultatus ir simptomų kontrolę. NEXThaler® sausųjų miltelių inhaliatorius (DPI) buvo sukurtas specialiai atsižvelgiant į astma sergančių ir kasdien įkvepiamuosius vaistus vartojančių pacientų poreikius. Gydant NEXThaler® DPI, vaistai patenka tiek į stambiuosius, tiek į smulkiuosius kvėpavimo takus. Atliktų tyrimų duomenimis, NEXThaler® DPI: 1) patogus naudoti kiekvieną dieną, nes lengvai paruošiamas: „atidarai – įkvepi – uždarai“; 2) triguba grįžtamojo ryšio sistema, susieta su prietaiso aktyvinimu, tik esant pakankamai įkvėpimo srovei, o tai užtikrina, kad pacientas įkvėps visą reikalingą vaisto dozę kiekvienos inhaliacijos metu; 3) prietaiso generuojamos ypač smulkiosios vaisto dalelės veiksmingai pasiekia ir smulkiuosius kvėpavimo takus.

**Reikšminiai žodžiai:** NEXThaler®, ypač smulkiųjų dalelių, sausųjų miltelių inhaliatorius, astma.

**Summary.** Recent studies have reported that small airway abnormalities are common among patients with asthma and can also be found in patients without signs of proximal airflow obstruction. The peripheral airways commonly referred to as the small airways, are airways with <2 mm in internal diameter and account for a significant part of the total airflow resistance in asthmatics. Generally, particles <5 µm have the potential to be deposited into the airways. Formulations with a small mass median aerodynamic diameter (MMAD) have been shown to provide higher lung deposition with better penetration into the small airways than those with a higher MMAD. The inhaler has been shown to be a very important factor in ensuring that the inhaled drug reaches the entire bronchial tree, even its peripheral parts, and thus improves asthma management and symptom control. The NEXThaler® dry powder inhaler (DPI) has been specifically designed to meet the requirements of patients with persistent asthma with a regular daily treatment that can allow maximum efficacy in both the large and small airways. The available information confirms that the NEXThaler® DPI addresses these needs as 1) the open-inhale-close inhalation sequence makes NEXThaler® DPI easy to be used by patients every day, 2) the triple full dose feedback system linked to the BAM activation permits that the full therapeutic dose is taken by the patients at each inhalation, and 3) the extra-fine formulation allows the drug particles to be delivered throughout the entire bronchial tree.

**Keywords:** NEXThaler®, extra-fine particle, dry powder inhaler, asthma.

## ĮVADAS

Astma yra reikšminga visuomenės sveikatos problema, paveikianti milijonus žmonių visame pasaulyje [1]. Ligai patogenetiškai būdingas bronchų lėtinis uždegimas, pažeidžiantis visus kvėpavimo takus [2]. Periferiniai, labiausiai nutolę kvėpavimo takai, paprastai vadinami smulkiuosiais bronchais. Jų vidinis skersmuo yra <2 mm ir sukelia didžiąją oro srauto pasipriešinimo dalį sergant astma [3]. Smulkieji kvėpavimo takai neretai apibūdinami kaip „tylioji zona“. Vis tik yra atvirkščiai – jie svarbūs astmos kontrolei, ypač fizinio krūvio sukeltos arba labiau nakties metu pasireiškiančios astmos atvejais [4–8]. Nustatyta, kad smulkieji kvėpavimo takai taip pat susiję su padidėjusia astmos paūmėjimo rizika [6]. Na, o įprastas plaučių funkcijos vertinimas, matuojant didžiausią iškvėpimo srautą (angl. *peak expiratory flow*, PEF) ir forsotą iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (FEV<sub>1</sub>), neparodo realios smulkiųjų kvėpavimo takų būklės, jų pokyčių [4, 5].

Naujausių tyrimų duomenimis, smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai, sergant astma, yra gana dažni ir gali būti randami netgi tiems pacientams, kuriems nėra proksimalinių bronchų obstrukcijos požymių [9–11]. Taip pat pastebėta, kad plaučių ventilacijos heterogeniškumas ryškesnis pacientams, sergantiems prastai kontroliuojama astma, todėl ventilacijos heterogeniškumo rodikliai yra vieninteliai nepriklausomi prognostiniai veiksniai, galintys paaiškinti apie 20 proc. astmos kontrolės pokyčių dispersiją vartojant įkvėpiamuosius gliukokortikoidus (IGK). Todėl tikimasi, kad astmos kontrolę galima pagerinti, vartojant vaistus, kurie po tinkamo įkvėpimo tolygiai pasiskirsto visame bronchų medyje, taip pasiekdami ir sukeldami įkvėpiamųjų vaistų poveikį tiek stambiuju, tiek smulkiųjų kvėpavimo takų gydymui [10, 11].

Įrodyta, kad tinkamas inhaliatoriaus veikimo būdas yra pagrindinis veiksnys, užtikrinantis, kad inhaliuojamasis vaistas pasiektų būtent visą bronchų medį, netgi tolimiausias jo dalis bei taip pagerintų astmos kontrolę [13]. Tačiau realiame gyvenime gana dažnai nustatomi ir kiti svarbūs veiksniai, pvz., inhaliavimo klaidos, taip pat susijusios su bloga astmos simptomų kontrole [14–16]. Įrodyta, kad, netinkamai sukėpuojant įkvėpiamuosius vaistus, padidėja skubiosios pagalbos bronchus plečiančiųjų vaistų ir skubiosios medicinos pagalbos paslaugų poreikis, atsiranda astmos simptomų variabilumas [17, 18]. Siekiant išvengti arba sumažinti inhaliavimo klaidų tikimybę, reikalingas ne tik gerai parengtas medicinos personalas, paaiškinantis, kaip elgtis su prietaisu, bet labai svarbu ir pats inhaliatorius, jo struktūra, kad pacientui pavyktų lengvai įsisavinti inhaliavimo techniką, o prietaisą būtų paprasta naudoti [19, 20].

Siekiant pagerinti vaistų patekimą į smulkiuosius bronchus, patobulinti inhaliacijos techniką ir kaip

įmanoma sumažinti vaistų vartojimo klaidų galimybes, sukurta daugybė įvairių vaistų, prietaisų, skirtų įkvėpti – tiek miltelinių, tiek aerozolinių. Inhaliacinių prietaisų naujovė – fiksuotų dozių vaistų derinys su IGK / ilgo veikimo  $\beta_2$ -agonistu (IVBA) beklometazono dipropionatu / formoterolio fumaratu (BDP/F), kuris inovatyvaus sausųjų miltelių inhaliatoriaus (angl. *dry powder inhaler*, DPI) NEXThaler® pagalba formuoja ypač smulkias įkvėpiamojo vaisto daleles.

## INOVATYVAUS INHALIATORIAUS KŪRIMO PAGRINDAS

Norint, kad įkvėpjamieji vaistai pasiektų smulkiuosius kvėpavimo takus, įkvėpiamos dalelės turi būti atitinkamo vidutinio aerodinaminio skersmens (angl. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) [21]. Paprastai į kvėpavimo takus įkvėpiamos dalelės turi būti mažesnės nei 5  $\mu$ m. Tačiau tik gerokai mažesni MMAD turinčios dalelės gali veiksmingai patekti į smulkiuosius kvėpavimo takus ir juose nusėsti [2]. Paprastai tokių dalelių MMAD yra <2  $\mu$ m ir jos vadinamos ypač smulkiomis [22–24]. Pirmasis vaistams įkvėpti skirtas prietaisas, formuojantis ypač smulkias vaisto daleles, buvo beklometazonas suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriuje (angl. *pressurized metered dose inhaler*, pMDI). Po to buvo sukurtas IGK/IVBA derinys, įkvėpiamas per pMDI, formuojantis ypač smulkias vaisto daleles, kurios nusėda tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose [25].

Siekiant palyginti skirtingų dydžių įkvėpiamųjų vaistų dalelių nusėdimą kvėpavimo takuose, buvo taikytas vienfotonės emisijos kompiuterinės tomografijos vaizdavimo tyrimas (kompiuterinės tomografijos  $\gamma$  scintigrafija) [22]. Pastebėta, kad 77 proc. ne ypač smulkios flutikazono ir salmeterolio suspensijos dalelės, turinčios hidrofluoralkano propelento (angl. *hydrofluoroalkane*, HFA) ir įkvėpiamos per pMDI, daugiausia nusėda orofaringiniame tarpe ir tik apie 16 proc. plaučiuose, palyginus su atitinkamai 35 ir 58 proc. ypač smulkiomis beklometazono dipropionato tirpalo dalelėmis su HFA. Nors DPI yra dažniausiai naudojami prietaisai, skiriant įkvėpiamuosius vaistus, tačiau iki šiol nebuvo sukurta DPI, išskiriančio ypač smulkias vaisto daleles [26]. Inhaliacinių sausųjų miltelių pavidalo prietaiso sukūrimas yra gana sudėtingas. Per inhaliatorių įkvėpiamo vaisto veiksmingumas priklauso nuo inhaliatoriaus ir DPI pasipriešinimo sąsajų, taip pat labai svarbus sergančiojo atliekamas įkvėpimas, sukeliantis vaisto deagregaciją, tai yra vaisto dalelių, galinčių patekti ir nusėsti kvėpavimo takuose, atsiskyrimą, o vėliau ir patekimą į per inhaliatorių įkvėpiamo oro srautą [27]. Kiekvienas DPI turi tam tikrą slenkstinę įkvėpimo energiją, žemiau kurios tik ribotas vaisto dalelių kiekis atsiskiria nuo nešiklio (paprastai laktozės) arba neatsiskiria visai [28]. Todėl

# Farmakoterapija

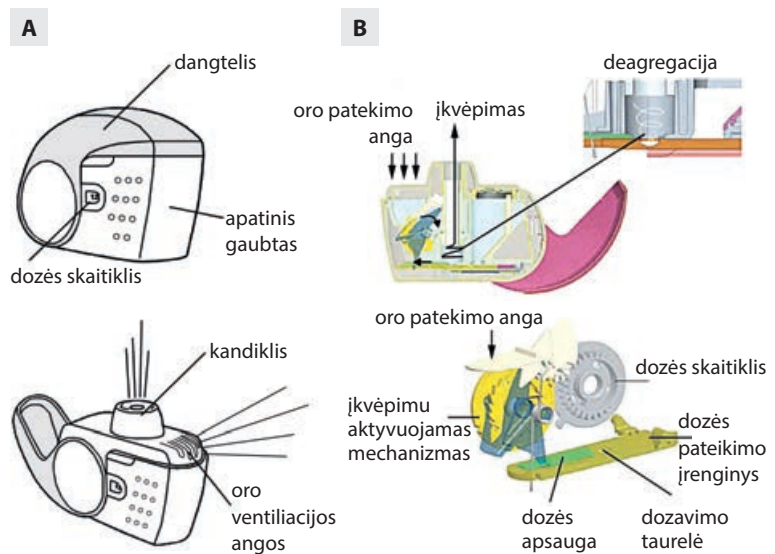
labai svarbu, kad prietaiso veiksmingumas nepriklaustų nuo įkvėpimo būdo ir tai nedarytų įtakos vaistų vartojimui. NEXThaler® DPI buvo sukurtas generuoti ypač smulkias abiejų aktyvių komponentų (BDP/F 100/6 μg, o tai atitinka 81,9 μg įkvėpto BDP ir 5,0 μg įkvėpto F dozę) daleles, siekiant užtikrinti tolygų dozės patekimą į kvėpavimo takus nepriklausomai nuo paciento įkvėpimo.

## PAGRINDINĖS PRIETAISO NEXTHALER® CHARAKTERISTIKOS

NEXThaler® yra daugiadozis, įkvėpimu aktyvuojamas DPI, kurio ikvepiamo oro srauto pasipriešinimas yra 0,036 kPa1 / 2 l/min., atitinkantis 55 l/min. srauto greitį, esant 4 kPa. Pagrindinės inhaliatoriaus ir jo išorinių bei vidinių komponentų charakteristikos pateikiamos 1 pav. NEXThaler® DPI įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas (angl. *breath-actuated mechanism*, BAM) užtikrina, kad vaisto dozė atpalaiduojama tik pasiekus 35 l/min. įkvėpimo srovės greitį. Dozės saugiklis apsaugo, kad vaistas nebūtų įkvėptas, kol nesugeneruojama deagregacijai reikalinga oro srovė. Vaisto įkvėpimas yra paprasta trijų žingsnių procedūra: atslenkant inhaliatoriaus kandiklio dangtelį, fiksuota vaisto dozė patenka į specialų konteineriuką ir yra paruošta įkvėpti. Dozės skaičius sumažėja vienetu tik po veiksmingo vaisto įkvėpimo ir uždarius prietaiso kandiklio dangtelį. Po šio veiksmo inhaliatoriaus mechanizmas iš naujo paruošiamas kitam įkvėpimui.

Dar vienas naujojo inovatyvaus inhaliatoriaus pranašumas – grįžtamojo ryšio sistema pacientui, padedanti įsitikinti, ar vaisto dozė buvo įkvėpta. Pirmiausia, pasigirsta spragtelėjimas, kai pacientui pavyksta sugeneruoti tinkamą įkvėpimo oro srovę, kad būtų aktyvuojamas inhaliatorius ir vidinis dozės atpalaidavimo mechanizmas. Jei inhaliatorius atidaromas ir, neįkvėpus vaisto, uždaromas, dozė neprarandama – ji grįžta į bendrąją miltelių talpyklą, taip apsaugant pacientą, kad kitą kartą nebūtų įkvėpta dviguba vaisto dozė. Antra, dozių skaičiuoklė sujungta su BAM mechanizmu, todėl vienetu sumažėja ne po vaisto dozės paruošimo, o tik ją tinkamai įkvėpus. Taigi, jei pacientas paruošia dozę, bet neįkvėpia, dozės skaitiklis nemažėja. Beje, vaisto nešiklis yra laktozė, todėl, tinkamai įkvėpus vaistą, juntamas dar ir saldus skonis. Ši triguba grįžtamojo ryšio sistema pacientams ir sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams sudaro galimybes kontroliuoti, ar vaisto dozė buvo tinkamai įkvėpta.

2 pav. pateikiama įkvėpimo vaisto dozės emisija, užfiksuota esant trimis skirtingiems oro srautams (40, 60 ir 100 l/min.) [29]. Visų trijų patikrintų srautų



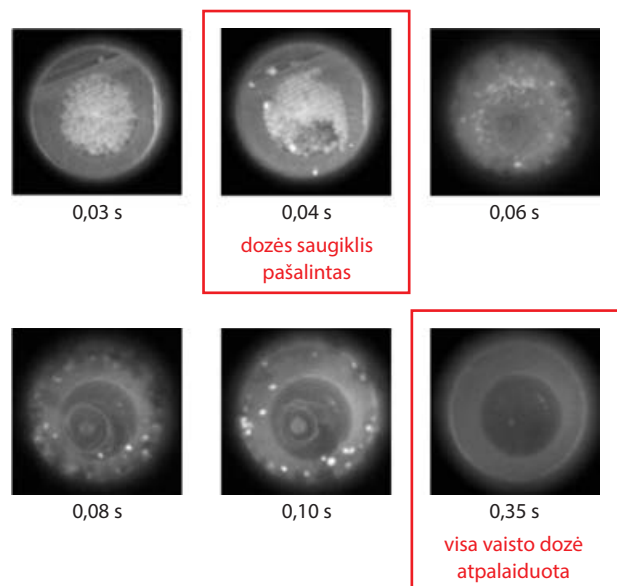
1 pav. NEXThaler® DPI komponentai ir veikimo mechanizmas: (A) išoriniai komponentai; (B) vidiniai komponentai ir veikimo mechanizmas

**Santrumpos:** DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius (ang. *dry powder inhaler*).

metu dalelės greitai pakeliamos ir įtraukiamos į sukurtą prietaiso centrinėje kameroje. 2 pav. taip pat parodyta, kad, suaktyvinus BAM, visa dozė iš dozavimo taurelės išleidžiama per 0,35 sek. naudojant 40 l/min. oro srautą. Panašūs rezultatai gauti naudojant visus tirtus srautus.

## YPAČ SMULKIŲ VAISTO DALELIŲ PATEKIMAS IR NUSĖDIMAS KVĖPAVIMO TAKUOSE

NEXThaler® šiuo metu rinkoje yra vienintelis DPI, formuojantis ypač smulkias vaisto daleles. Ši unikali prietaiso savybė priklauso nuo dviejų veiksnių: 1) NEXThaler® DPI prietaisas sukuria ypač smulkias



2 pav. Dalelių deagregacija ir atspalaidavimas NEXThaler® DPI sukurtos kameroje

**Santrumpos:** DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius (ang. *dry powder inhaler*).

# Farmakoterapija

vaisto daleles, sujungtas su didesnėmis nei paprastai naudojamos laktozės kaip nešiklio dalelėmis; 2) įkvėpimo metu didelių laktozės kaip nešiklio dalelių migracija iš rezervuaro į prietaiso ciklono kamerą ir vėlesnis dalelių susidūrimas su kameros sienelėmis sąlygoja, kad nuo nešiklio greitai atsiskiria reikalingas kiekis ypač smulkių vaisto dalelių.

Ypač smulkių fiksuotos dozės BDP/F dalelių gebėjimas pasiekti pagrindinius ir smulkiuosius kvėpavimo takus tirtas atvirame vienos dozės paralelinių grupių tyrime, kuriame dalyvavo dešimt sveikų savanorių ir devyni astma sergantys pacientai, kurių plaučių funkcija pagal FEV<sub>1</sub> buvo ne mažesnė kaip 30 proc. ir ne didesnė kaip 80 proc. Ypač smulkios BDP/F derinio dalelės buvo pažymėtos <sup>99</sup>mTc,  $\gamma$ -daleles spinduliuojamuoju izotopu, po to atlikti viršutinės tiriamųjų kūno dalies vaizdiniai, radiologiniai tyrimai gama kameroje [30], prieš tai specialiais *in vitro* tyrimais patikrinus, kad radioaktyvusis žymėjimas nekeičia BDP ir F (tiek pažymėtų, tiek nepažymėtų) dalelių dydžio [31]. *In vivo* kiekvieno paciento plaučių kontūrai buvo nuskaityti naudojant 81 m-Kriptono ventilacijos skenavimą. Aktyvumas matuotas: 1) plaučiuose; 2) ne krūtinės zonoje; 3) iškvėptas vaisto kiekis nustatytas  $\gamma$ -scintigrafijos būdu po keturių radioaktyviai pažymėto BDP/F derinio inhaliacijų. Sveikų savanorių ir astma sergančių pacientų plaučiuose vaisto dalelių nusėdimas buvo atitinkamai 41 ir 42 proc. nominalios dozės – tai atitinka 55 ir 56 proc. įkvėptos vaisto dozės. Apytikslis iškvėpto vaisto kiekis svyravo nuo 1,2 iki 2,5 proc. nominalios dozės, o tai patvirtina, kad, įkvėpus vaistą ypač smulkių dalelių pavidale, iškvėpiama tik labai maža dozės dalis.

Šie rezultatai parodė, kad didelis kiekis ypač smulkių BDP/F dalelių, įkvėptų per NEXThaler® DPI, sėkmingai pasiekė gydymo taikinį ir nusėdo kvėpavimo takuose. Panašūs rezultatai buvo gauti ir ankstesniuose tyrimuo-

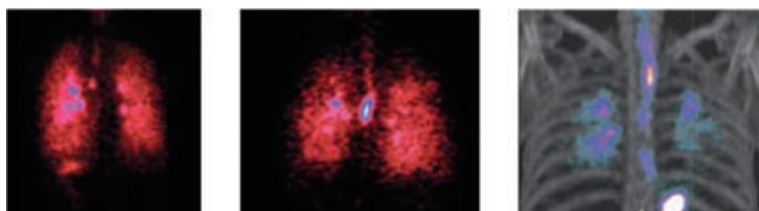
se, vertinant ypač smulkių BDP/F dalelių patekimą per pMDI (3 pav.). Tačiau lyginamosios grupės, gydytos flutikazono propionato ir salmeterolio deriniu į kvėpavimo takus patenkančių dalelių, turinčių didesnę MMAD, būdu, depozicija plaučiuose buvo mažesnė (3 pav.) [32].

## KLINIKINIS BEKLOMETAZONO DIPROPIONATO / FORMOTEROLIO FUMARATO DERINIO, ĮKVĖPTO PER NEXTHALER® INHALIATORIŲ, VEIKSMINGUMAS

Vertinant ypač smulkių BDP/F dalelių, įkvėpiamų per NEXThaler® DPI, veiksmingumą, buvo atliktas tyrimas, kurio metu 754 sergantieji astma, kuriems pasiekta ligos kontrolė ir kurie jau buvo gydomi vidutine IGK doze arba fiksuotu IGK/IVBA deriniu, atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama BDP/F 100/6  $\mu$ g dozė du kartus per parą per ypač smulkias daleles formuojantį NEXThaler® DPI arba BDP/F 100/6  $\mu$ g dozė du kartus per parą per ypač smulkias daleles formuojantį pMDI, arba BDP/F 100/6  $\mu$ g dozė du kartus per parą per ypač smulkių dalelių neformuojantį inhaliatorių [33]. Pirminė vertinamoji baigtis buvo rytinio PEF pokytis po aštuonių savaitių gydymo, palyginus su pradine verte tyrimo pradžioje. Kliniškai reikšmingai geresni rytinio PEF matavimų rezultatai, taip pat astmos kontrolės klausimyno balai ir didesnė procentinė dienų, kai nereikėjo vartoti skubiosios pagalbos vaistų, skaičiaus dalis nustatyta abiejose ypač smulkių BDP/F 100/6  $\mu$ g dalelių grupėse (tiek skiriant per DPI, tiek per mMDI). Taip pat nustatytas geras vaistų saugumo profilis.

Palyginus ypač smulkias BDP/F daleles formuojantį NEXThaler® DPI su ypač smulkias BDP/F daleles formuojančiu pMDI, nustatyta, kad vidutinė rytinė PEF vertė, prieš įkvėpiant vaisto dozę, buvo didesnė asmenims, gydytiems DPI grupėje nei gydytiems pMDI grupėje (palyginus su pradinėmis vertėmis ir esant iš anksto nustatyta ribai: –15 l/min.; nustatytas vidutiniškas skirtumas: –1,84; 95 proc., pasikliautinis intervalas (PI): –6,73 iki 3,05). Šio tyrimo rezultatai užtikrina, kad gydymo veiksmingumas (atsižvelgiant į ligos kontrolę), gydant BDP/F per pMDI, gali būti pasiektas ir naudojant NEXThaler® DPI.

Kitame tyrime buvo lyginamas ypač smulkių dalelių BDP/F skyrimas per NEXThaler® DPI (viena arba dvi inhaliacijos du kartus per dieną) ir ypač smulkių dalelių BDP/F skyrimo per pMDI (viena arba dvi inhaliacijos du kartus per dieną) veiksmingumas plaučių funkcijos rodikliams. Tirti 69 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia astma ir gydyti IGK (<2000  $\mu$ g BDP arba jo ekvivalentais).



A. Ypač smulkios BDP/F dalelės, įkvėptos per NEXThaler® DPI

B. Ypač smulkios BDP/F dalelės, įkvėptos per pMDI

C. Ne ypač smulkios FP/Salm dalelės, įkvėptos per pMDI

**3 pav. Scintigrafiškai įvertintas vaisto dalelių nusėdimas astma sergančiojo plaučiuose įkvėpus per (A) ypač smulkių BDP/F dalelių NEXThaler® DPI, (B) ypač smulkių BDP/F dalelių pMDI ir (C) ne ypač smulkių FP/Salm dalelių pMDI**

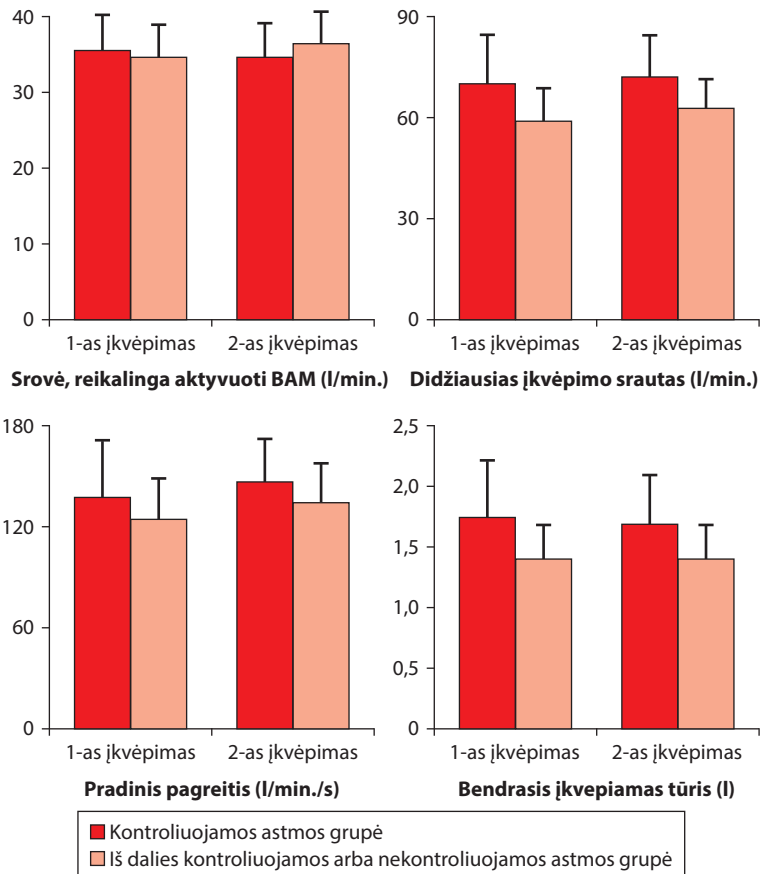
Santrumpos: BDP/F – beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas; BUD/F – budezonidas / formoterolis; DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius (angl. *dry powder inhaler*); FP/Salm – flutikazono propionatas / salmeterolis; pMDI – suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorius (angl. *pressurized metered dose inhaler*).

Rezultatai parodė statistiškai ir kliniškai reikšmingą dozės ir PEF atsaką abiejose tirtose grupėse. Pacientams, gydytiems BDP/F per NEXThaler® DPI, vidutinis PEF pokytis, palyginus su pradiniu rodikliu, buvo reikšmingai didesnis skiriant po du vaisto įkvėpimus du kartus per dieną, palyginus su vienu įkvėpimu du kartus per dieną (atitinkamai – 10,5 + 47,4 l/min. (n=111) ir 25,7 + 42,9 l/min. (n=105), p=0,007) [34].

## NUOSEKLUS VISOS VAISTO DOZĖS ATPALAVIMAS

Veiksmingas vaistų patekimas iš DPI į plaučius priklauso nuo vaisto formos, prietaiso ir paciento įkvėpimo. Šiuo atveju svarbu įkvėpimo oro srovė (pasipriešinti DPI prietaiso rezistentiškumui ir suteikianti reikalingos energijos vaisto miltelių deagregacijai), įkvėpimo ir įkvėpimo tūrio pagreičio greitis, siekiant užtikrinti vaisto patekimą ir nusėdimą kvėpavimo takuose. Buvo atliktas tyrimas, siekiant įvertinti skirtingą ligos kontrolę turinčių astma sergančiųjų galimybes sugeneruoti pakankamą įkvėpimo srautą, norint tinkamai įkvėpti vaistą per NEXThaler® DPI [35]. Pacientų buvo prašoma atlikti dvi atskiras inhaliacijas per NEXThaler® DPI, vertinant informaciją, pateiktą vaisto informaciniame lapelyje. Akustinio vertinimo būdu išmatuoti šie įkvėpimo kintamieji: 1) įkvėpimo oro srautas, inicijuojantis BAM aktyvaciją; 2) didžiausias įkvėpimo srovės greitis (angl. *peak inhalation flow*, PIF); 3) pradinis pagreitis (srauto kitimo greitis įkvėpiant); 4) įkvėpimo tūris.

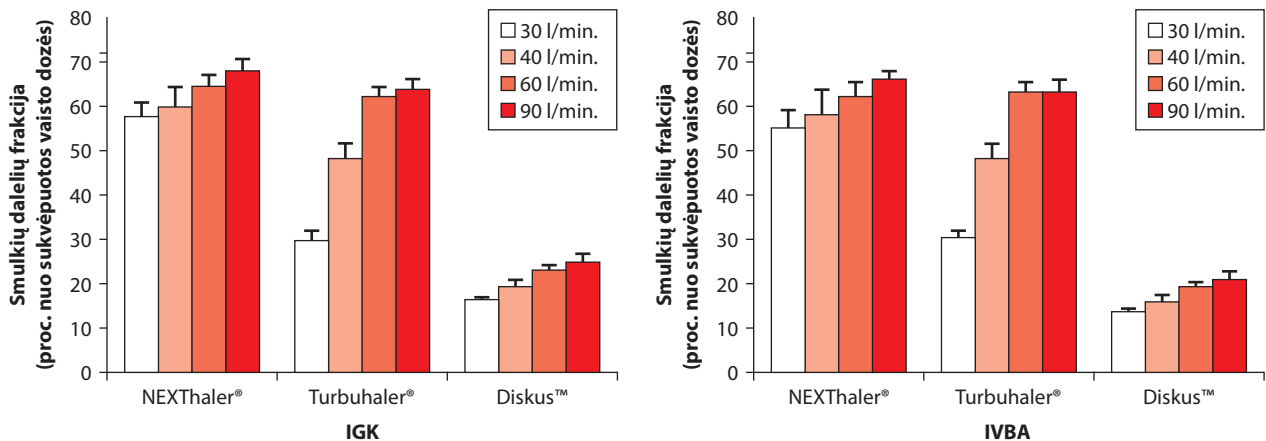
Iš viso tirta 40 suaugusių astma sergančių asmenų. Iš jų



4 pav. NEXThaler® DPI inhaliaciniai kintamieji, išmatuoti pacientams, sergantiems astma su skirtingais astmos kontrolės lygiais

**Santrumpos:** BAM – įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas (angl. *breath-actuated mechanism*); DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius (ang. *dry powder inhaler*)

20 turėjo kontroliuojamą stabilios eigos ligą, 20 – iš dalies kontroliuojamą arba nekontroliuojamą astmą (remiantis Pasaulinės astmos iniciatyvos gydyti (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) kriterijais). Apibendrinti tyrimo rezultatai pateikiami 4 pav. BAM suaktyvino visi tyrimo dalyvavę asmenys, esant vidutiniškai 35 l/min. oro srautui. PIF vertės buvo didesnės nei reikia suaktyvinti



5 pav. Smulkių dalelių frakcija, įkvėpus fiksuotų dozių IGK/IVBA derinį per DPI, esant skirtingiems įkvėpimo srautams

**Santrumpos:** DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius (ang. *dry powder inhaler*); IGK – įkvėpiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo  $\beta_2$ -agonistas

# Farmakoterapija

BAM, o tai reiškia, kad visi tirti pacientai, nepriklausomai nuo astmos kontrolės lygio, prietaisą naudojo teisingai. Vidutinis įkvėpimo srautas ( $\pm$  standartinis nuokrypis) buvo 70,5 (28,2) l/min. kontroliuojamos astmos grupėje

ir 58,8 (20,1) l/min. – nekontroliuojama arba iš dalies kontroliuojama astma sergantiesiems. Be to, pradinis pagreitis, kuris yra papildomas, bet labai svarbus veiksnys veiksmingai įkvėpimo vaisto miltelių deagregacijai, nuo inhaliacijų nesiskyrė ir nepriklausė nuo astmos kontrolės lygio (4 pav.).

**Lentelė. Sausųjų miltelių inhaliatorių, talpinančių fiksuotą IGK/IVBA derinį, pagrindinių charakteristikų palyginimas**

	NEXThaler® DPI	Seretide® Diskus™	Symbicort® Turbuhaler®
Molekulės	Beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas (BDP/F)	Flutikazono propionatas / salmeterolis (FP/Salm)	Budezonidas / formoterolio fumaratas (BUD/F)
MMAD	1,4/1,5 $\mu$ m (BDP/F)	3,6/3,5 $\mu$ m (FP/Salm)***	3,1/3,3 $\mu$ m (BUD/F)***
Formuoja ypač smulkiąsias įkvėpimo vaisto daleles	Taip	Ne	Ne
Žingsnių kiekis, kuriuos reikia atlikti, norint paruošti inhaliatorių naudojimui	3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atidaryti</li> <li>• Įkvėpti</li> <li>• Uždaryti</li> </ul>	4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atidaryti</li> <li>• Paruošti dozę</li> <li>• Įkvėpti</li> <li>• Uždaryti</li> </ul>	5 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atidaryti</li> <li>• Pasukti judančią inhaliatoriaus dalį viena kryptimi</li> <li>• Pasukti judančią inhaliatoriaus dalį priešinga kryptimi</li> <li>• Įkvėpti</li> <li>• Uždaryti</li> </ul>
Grįžtamojo ryšio sistema	3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visos sėkmingai įkvėptos vaisto dozės grįžtamojo ryšio sistema* (spragtelėjimas)</li> <li>• Dozių skaitiklis</li> <li>• Savitas skonis (laktozės)</li> </ul>	2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozių skaitiklis*</li> <li>• Savitas skonis (laktozės)</li> </ul>	1† <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozės indikatorius*</li> </ul>
Įkvėpimo vaisto dalelių nusėdimas plaučiuose <sup>‡</sup>	56 proc. nuo iš inhaliatoriaus įkvėptos vaisto dozės <sup>‡</sup>	16 proc. nuo įkvėptos vaisto dozės**	22 proc. dozės***
Nepriklauso nuo įkvėpimo srauto	Taip	Taip	Ne
Procentinė pacientų dalis, kurie padaro kritinių klaidų, naudodami inhaliatorių	29 proc. <sup>§§</sup>	35–41 proc. <sup>§§-¶¶</sup>	44–53 proc. <sup>§§-¶¶</sup>
Procentinė pacientų dalis, kurie patenkinami lengvu inhaliatoriaus naudojimu <sup>§</sup>	74,2 proc.	16,7 proc.	9,1 proc.

**Santrumpos:** MMAD – vidutinis aerodinaminis skersmuo (angl. *mass median aerodynamic diameter*).

\*Dozės skaitiklis skaičiuoja kiekvieną atskirą dozę ir rodo tikslų inhaliatoriuje likusių dozių skaičių; dozės indikatorius grafiškai arba skaitmeniniu būdu rodo inhaliatoriuje likusių dozių skaičių (pvz., graduota spalvota juosta arba skaičiai su dešimtosiomis dalimis), tačiau nėra tikslaus matavimo.

†Symbicort® Turbuhaler® sudėtyje esančiame BUD/F derinyje yra laktozės, tačiau tai informaciniame vaisto lapelyje, skirtame pacientui, nenurodytas kaip galimas grįžtamasis ryšys pacientui.

‡Duomenų apie įkvėpimo vaisto dalelių per Symbicort® Turbuhaler® inhaliatorių nusėdimą plaučiuose nėra. Pateikiami duomenys iš tyrimų su budezonidu, įkvėpimu per Turbuhaler®.

§Astma sergančiųjų duomenys: †30 lit. šaltinis; \*\*22 lit. šaltinis; ††23 lit. šaltinis; §§38 lit. šaltinis; ¶¶20 lit. šaltinis; \*\*\*25 lit. šaltinis.

Farmacinėse įkvėpimų ir nazalinių produktų kokybės gairėse [36] rekomenduojama, kad per DPI patektų pastovus gydyti skirtos medžiagos kiekis nepriklausomai nuo įkvėpimų kiekio arba įkvėpimo pastangų diapazono, kuris turėtų atitikti numatytą pacientų populiaciją. Ypač smulkių BDP/F dalelių per NEXThaler® DPI 100/6  $\mu$ g dozės emisijos charakteristikos *in vitro* sąlygomis buvo išmatuotos skirtingais srautais su 4 l įkvėpimo tūriu ir tinkamu smogtuvu, šiuo atveju – Next kartos smogtuvu. Panašios *in vitro* dozės emisijos charakteristikos buvo išmatuotos ir flutikazono propionato / salmeterolio (FP / Salm) deriniui per Seretide® Diskus™ (250/50  $\mu$ g) ir budezonido / formoterolio fumarato (BUD / F) deriniui per Symbicort® Turbuhaler® (160/4,5  $\mu$ g). NEXThaler® DPI prietaisas tiek BDP, tiek formoteroliui, įkvėpiant nuo 30 iki 90 l/min. oro srove, nuosekliai atpalaidavo didelę smulkių dalelių frakciją (smulkių dalelių dozė, išreikšta procentais nuo tinkamai įkvėptos vaisto dozės) (5 pav.). Rezultatai taip pat rodo, kad NEXThaler® DPI gali sugeneruoti didesnę smulkių dalelių frakciją, palyginus su Seretide® Diskus®, esant 30–40–60–90 l/min. įkvėpimo oro srovės greičiams. Be to, rezultatai parodė, kad smulkių dalelių frakcija nebuvo tokia priklausoma nuo įkvėpimo oro srauto kaip Symbicort® Turbuhaler, kuris yra jautresnis įkvėpimo oro srauto pokyčiams (vertintas srautas nuo 30 iki 60 l/min.). Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, vaisto dozės, įkvėptos per NEXThaler® DPI, taip pat per Seretide® Diskus®, emisija yra gana nepriklausoma nuo įkvėpimo oro srauto.

## ĮKVEPIAMŲJŲ VAISTŲ PRIETAISO PATOGUMAS

Lentelėje pateikiamos skirtingų, šiuo metu prieinamų DPI, talpinančių IGK/IVBA, charakteristikos. Pastebėta, kad, siekiant geros astmos kontrolės, yra svarbios tiek inhaliacijoms naudojamų prietaisų savybės, tiek pacientų teikiama pirmenybė vienam arba kitam prietaisui [37]. Atliktas

tyrimas, kurio metu nustatyta, kad inhaliatoriaus pasirinkimas gali turėti įtakos tiek klinikiniam rezultatams, tiek sąlygoti sveikatos priežiūros išteklių panaudojimą. Prielankumas kuriam nors iš inhaliatorių gali sąlygoti geresnį sergančiojo gydymo režimo laikymąsi, kuris vis dar nėra optimalus ir siekia 16–50 proc. [37].

Taigi, palygintas NEXThaler® DPI ir kitų DPI, skirtų fiksuotiems IGK/IVBA deriniams įkvėpti (Seretide® Diskus™ ir Symbicort® Turbuhaler®), naudojimo patogumas. Vertintas pacientų požiūris į prietaisus: kam teikia pirmenybę, kokias inhaliatorių savybes vertina. Tyrimas buvo atsitiktinių imčių, kryžminis, iš viso įtraukti 66 suaugę tiriamieji, sergantys astma ir anamnezėje nenaudoję DPI [38]. Inhaliatoriaus naudojimo patogumas buvo vertintas šiais aspektais: 1) veiksmingumas: kiekvieno prietaiso nepavykusių žingsnių skaičius ir žmonių, kurie negalėjo sėkmingai naudotis šiuo prietaisu, skaičius; 2) laikas, skirtas prietaisui parngti įkvėpimui, ir laikas, skirtas vaisto informaciniam lapeliui perskaityti, taip pat laikas, kurio pacientams prireikė paruošti prietaisą vaistui įkvėpti; 3) pasitenkinimas: kuriam prietaisui pacientas teikia pirmenybę. Inhaliatoriaus naudojimo technika buvo įvertinta po vaisto informacinio lapelio perskaitymo. Nustatyta, kad NEXThaler® DPI yra pranašesnis už kitus du lygintus DPI – nustatytas mažesnis klaidų skaičius, naudojant prietaisus ( $p < 0,001$ ), trumpesnis inhaliatoriaus paruošimo laikas vaistui įkvėpti ( $p < 0,001$ ) bei trumpesnis laikas, reikalingas informaciniam lapeliui perskaityti ( $p < 0,001$ ). Be to, dalyvių, sėkmingai be klaidų įkvėpusių vaistą, dalis buvo žymiai didesnė vartojant NEXThaler® DPI nei Seretide® Diskus™ ir Symbicort® Turbuhaler® ( $p < 0,001$ ). Pacientai įvertino NEXThaler® DPI kaip lengviausiai naudojamą inhaliatorių ( $p < 0,001$ ), kurio pasirinkimui 97 proc. pacientų teiktų pirmenybę. Dėl to manoma, kad inhaliatoriaus naudojimo paprastumas ir galimybė turėti grįžtamąjį ryšį (ar vaisto dozė buvo įkvėpta, ar tai atlikta tinkamai) yra susiję su gydymo režimo laikymusi [39].

## APIBENDRINIMAS

NEXThaler® DPI buvo specialiai sukurtas atsižvelgiant į astma sergančių ir kasdien įkvėpiamuosius vaistus vartojančių pacientų poreikius. Gydant NEXThaler® DPI, vaistai pasiekia tiek stambiuosius, tiek smulkiuosius kvėpavimo takus. Atliktų tyrimų duomenimis, NEXThaler® DPI: 1) patogus naudoti kiekvieną dieną, nes lengvai paruošiamas: „atidarai – įkvėpi – uždarai“ principas; 2) triguba grįžtamojo ryšio sistema, susieta su prietaiso aktyvinimu tik esant pakankamai įkvėpimo srovei, o tai užtikrina, kad pacientas įkvėps visą reikalingą vaisto dozę kiekvienos inhaliacijos metu; 3) prietaiso generuojamos ypač smulkios vaisto dalelės veiksmingai pasiekia ir smulkiuosius kvėpavimo takus.

## LITERATŪRA

1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11(3):404-6.
2. Usmani OS, Barnes PJ. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med.* 2012; 44(2):146-56.
3. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol.* 1992; 72(3):1016-23.
4. Bjermer L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. *Respir Med.* 2001; 95(9):703-19.
5. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(5 Pt 2):S181-3.
6. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration.* 2010; 80(2):120-6.
7. Kaminsky DA, Irvin CG, Gurka DA, Feldsien DC, Wagner EM, Liu MC, et al. Peripheral airways responsiveness to cool, dry air in normal and asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152(6 Pt 1):1784-90.
8. Kraft M, Djukanovic R, Torvik J, Cunningham L, Henson J, Wilson S, et al. Evaluation of airway inflammation by endobronchial and transbronchial biopsy in nocturnal and non-nocturnal asthma. *Chest.* 1995; 107(3 Suppl):162S.
9. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109(3):185-9.
10. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med.* 2013; 107(11):1667-74.
11. Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22(4):326-32.
12. Farah CS, King GG, Brown NJ, Downie SR, Kermod JA, Hardaker KM, et al. The role of the small airways in the clinical expression of asthma in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2):381-7.
13. Newman S. Improving inhaler technique, adherence to therapy and the precision of dosing: major challenges for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11(3):365-78.
14. Hesselink AE, Penninx BW, Wijnhoven HA, Kriegsman DM, van Eijk JT. Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD. *Scan J Prim Health Care.* 2001; 19(4):255-60.
15. Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. *Allergy.* 1986; 41(2):118-24.
16. Goren A, Noviski N, Avital A, Maayan C, Stahl E, Godfrey S, et al. Assessment of the ability of young children to use a powder inhaler device (Turbuhaler). *Pediatr Pulmonol.* 1994; 18(2):77-80.
17. Bryant L, Bang C, Chew C, Baik SH, Wiseman D. Adequacy of inhaler technique used by people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Prim Health Care.* 2013; 5(3):191-8.
18. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care.* 2005; 50(10):1360-74.
19. Ninane V, Brusselle GG, Louis R, Dupont L, Liistro G, De Backer W, et al. Usage of inhalation devices in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a Delphi consensus statement. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11(3):313-23.
20. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011; 105(6):930-8.
21. Usmani OS, Biddiscombe ME, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(12):1497-504.
22. Leach CL, Kuehl PJ, Chand R, Ketani L, Norenberg JP, McDonald JD. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydro-

# Farmakoterapija

- fluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108(3):195-200.
23. **Hirst PH, Bacon RE, Pitcairn GR, Silvasti M, Newman SP.** A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler, Turbuhaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Respir Med.* 2001; 95(9):720-7.
  24. **Paggiaro P, Nicolini G, Papi A.** Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol hydrofluoroalkane-propelled inhaler in asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2008; 2(2):161-6.
  25. **Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S, Arrigo R, Benfante A, Bellia V.** Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. *J Asthma Allergy.* 2013; 6:11-21.
  26. **Dekhuijzen PN, Vincken W, Virchow JC, Roche N, Agusti A, Lavorini F, et al.** Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med.* 2013; 107(12):1817-21.
  27. **Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al.** What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011; 37(6):1308-31.
  28. **Newhouse MT, Nantel NP, Chambers CB, Pratt B, Parry-Billings M.** Clickhaler (a novel dry powder inhaler) provides similar bronchodilation to pressurized metered-dose inhaler, even at low flow rates. *Chest.* 1995; 115(4):952-6.
  29. **Pasquali I, Brambilla G, Long E, Hargrave GK, Versteeg HK.** A visualization study for the aerosol generation in NEXThaler®. Poster presentation at the 2012 AAPS Annual Meeting and Exposition, October 14-18; 2012; Chicago. Poster: M1150.
  30. **Mariotti F, Sergio F, Acerbi D, Meyer T, Herpichet Ch.** Lung deposition of the extra-fine dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate via the NEXT DPI® in healthy subjects, asthmatic and COPD patients. Presented at the European Respiratory Society 21st Annual Congress; 24 - 28 September 2011; Amsterdam. *Eur Respir J.* 2011; 38(Suppl 55):830.
  31. **Mitchell JP, Nagel MW.** Cascade impactors for the size characterization of aerosols from medical inhalers: their uses and limitations. *J Aerosol Med.* 2003; 16(4):341-77.
  32. **De Backer W, Devolder A, Poli G, Acerbi D, Monno R, Herpich C, 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):137-48.
  33. **Sergio F, Francisco C, Muraro A, Kannies F.** Beclomethasone/formoterol administered via extrafine dry powder inhaler in controlled asthmatic patients: comparison with pMDI and beclomethasone monotherapy. Presented at the European Respiratory Society 22st Annual Congress; 1 - 5 September 2012; Vienna, Austria. *Eur Respir J.* 2012; 40(Suppl 56):P1798.
  34. **Zuccaro F, Sergio F, Petruzzelli S, Singh D.** Therapeutic equivalence of beclomethasone dipropionate/formoterol administered via NEXTTM DPI with beclomethasone dipropionate/formoterol administered via HFA pMDI in adult asthmatic patients. Presented at the European Respiratory Society 20th Annual Congress 18-22 September 2010; Barcelona, Spain. *Eur Respir J.* 2010; 36(54):829s.
  35. **Scuri M, Alfieri V, Giorgio A, Pisi R, Ferrari F, Taverna MCh, et al.** Measurement of the inhalation profile through a novel dry powder inhaler (NEXThaler) in asthmatic patients using acoustic monitoring. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187:A1931.
  36. **EMA/CHMP/QWP/49313/2005corr.** London, 21 June 2006. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products_en.pdf)
  37. **Price D, Thomas M, Mitchell G, Niziol C, Featherstone R.** Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurised metered dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurised metered dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device. *Respir Med.* 2003; 97(1):12-9.
  38. **Voshaar T, Spinola M, Linnane P, Campanini A, Lock D, Lafratta A, et al.** Comparing usability of NEXThaler® with other inhaled corticosteroid/longacting beta2-agonist fixed combination dry powder inhalers in asthma patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014; 27(5):363-70. doi: 10.1089/jamp.2013.1086.
  39. **Anderson P.** Patient preference for and satisfaction of inhaler devices. *Eur Respir Rev.* 2005; 14:109-16.

*Parengta pagal straipsnį: Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG, Pirozynski M, Loukides S, Louis R, et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclomethasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11(9):1497-506.