

Qvar – BDP vrlo sitnih čestica – djelotvornost i sigurnost primjene

Qvar – Ultrafine BDP Particles – Safety and Efficiency

MIROSLAV SAMARŽIJA

Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Jordanovac 104

SAŽETAK Astma je kronična upalna bolest dišnih putova koja zahvaća i male dišne putove. Inhalacijski kortikosteroidi učinkoviti su lijekovi u liječenju astme, međutim slabo dopiru u male dišne putove. Nove formulacije inhalacijskih kortikosteroida s vrlo sitnim česticama, manjim od 5 µm, značajno se bolje odlažu u male dišne putove i alveole. Qvar HFA-beklometazon dipropionat, nova je formulacija beklometazona s vrlo sitnim česticama, što omogućava da se više od 50% lijeka raspodijeli u pluća te je na taj način potrebna 2,6 puta niža doza kortikosteroida da bi se ostvarilo jednak učinak u usporedbi s klasičnim inhalacijskim beklometazon dipropionatom. Pored toga Autohaler se vrlo jednostavno upotrebljava jer se aktivira udahom te eliminira problem koordinacije pritiska na inhaler i udaha. Qvar ostvaruje jednaku ili bolju učinkovitost uz značajno manje lokalnih nuspojava u usporedbi s klasičnim inhalacijskim kortikosteroidima te podjednaku učestalost sistemskih nuspojava. Zbog dobre raspodjele u plućima i djelovanja na male dišne putove te zbog inhalera koji se jednostavno upotrebljava, Qvar Autohaler omogućuje bolju kontrolu astme.

KLJUČNE RIJEČI astma, Qvar, mali dišni putovi, inhalacijski kortikosteroidi

SUMMARY Asthma is a chronic inflammatory airway disease that also affects small airways. Inhaled corticosteroids are effective in the treatment of asthma; however, their deposition in small airways is weak. Deposition of new formulations of inhaled corticosteroids with ultrafine particles, smaller than 5 µm, in small airways and alveoli is significantly better. Qvar, HFA - beclomethasone dipropionate, is a new formulation of beclomethasone with ultrafine particles. Qvar allows for more than 50% of the drug to be deposited in the lungs, and 2.6 times lower steroid doses are required to achieve the same effect in comparison with conventional inhaled corticosteroids. Qvar achieves equal or better effects with significantly fewer local side effects and similar incidence of systemic side effects compared with conventional inhaled corticosteroids.

KEY WORDS asthma, Qvar, small airways, inhaled corticosteroids



Astma je kronična upalna bolest dišnih putova. Inhalacijski kortikosteroidi osnovni su lijekovi za liječenje bolesnika s astmom (1). Inhalacijski kortikosteroidi ostvaruju brojne protuupalne učinke u dišnim putovima astmatičara, (2) te značajno poboljšavaju simptome, smanjuju bronhalnu hiperreaktivnost i poboljšavaju plućnu funkciju (3). Unatoč dokazanoj odličnoj učinkovitosti lijekova te dostupnim brojnim smjernicama za liječenje astme kontrola bolesti postignuta je samo u dijela bolesnika (4). Loša kontrola bolesti velik je teret za bolesnike i njihove obitelji, dovodi do povećanih troškova zdravstvenog sustava zbog čestih posjeta hitnoj službi i hospitalizacija te povećane učestalosti izostanka s posla ili škole (4). Brojni su razlozi loše kontrole bolesti: pogrešno postavljena dijagnoza, pogrešan odabir inhalera,

loša inhalatorna tehnika, pušenje, istodobna prisutnost rinitisa, individualne razlike u odgovoru na liječenje, fenotipske specifičnosti, neadekvatna suradnja bolesnika te neadekvatno liječenje (4).

Inhalacijski kortikosteroidi

Inhalacijski kortikosteroidi primjenjuju se u obliku aerosola ili praha. Danas se uglavnom rabe dvije vrste inhalera: raspršivači aerosola, pMDI (engl. pressurized metered-dose inhaler) i raspršivači suhoga praha, DPI (engl. dry powder inhaler). Najčešće propisivani inhaler je pMDI. Sadržava lijek pomiješan s potisnim plinom koji bivaju izbačeni nakon pritiska na inhaler. Kao potisni plin godinama se rabio klorofluorokarbon (CFC) koji je zabranjen Protokolom iz Montreala zbog

štetnosti za ozon (5). Hidrofluoroalkan (HFA) potisni je plin koji ne sadržava klor, zbog toga nije štetan za ozon te je ušao u široku primjenu kao potisni plin u pMDI. Ekološki aspekt koji je doveo do razvoja HFA omogućio je i značajno unaprjeđenje tehnologije pripreme inhalacijskih kortikosteroida te razvoja inhalacijskih kortikosteroida vrlo sitnih čestica manjih od 5 μm (slika 1) (6, 7). Klasični pMDI s CFC potisnim plinom i DPI omogućavaju odlaganje 5 – 30% lijeka u dišne putove i pluća, dok se većina lijeka taloži u ustima i ždrijelu (8). Manja količina lijeka u dišnim putovima i plućima dovodi do smanjenja učinkovitosti. Klasični inhalacijski kortikosteroidi slabo dopiru u periferne, male dišne putove i alveole koji značajno pridonose patogenezi i simptomima bolesti (8). Pojačano odlaganje kortikosteroida u ustima i ždrijelu dovodi do nagašenih lokalnih nuspojava kao što je oralna kandidijaza, te pojačane apsorpcije, što dovodi do više sistemskih nuspojava (9). Zbog navedenoga dolazi do razvoja inhalacijskih kortikosteroida vrlo sitnih čestica, veličine 1 – 5 μm koji značajno bolje dopiru do malih dišnih putova i alveola. U Hrvatskoj su na tržištu dostupna dva takva lijeka, HFA-beklometazon dipropionat (BDP) i HFA-ciklezonid.

Karakteristike Qvara

Prosječna veličina čestice Qvara je 1,1 μm , više od 3 puta manje od CFC-beklometazon dipropionata. Potisna snaga Qvarinhalera također je tri puta manja od klasičnog pMDI-a uz značajno manju brzinu čestica te višu temperaturu samog plina. Manje čestice, uz mekši, topliji i duži mlaz čestica omogućuju manje odlaganja lijeka u ustima i ždrijelu te značajno bolje odlaganje u male dišne putove i pluća u usporedbi s CFC inhalacijskim kortikosteroidima (8). Qvar dolazi u unaprijeđenom pMDI Autohaleru. Autohaler omogućava automatsku aktivaciju inhalera udahom čime se eliminira problem koordinacije pritiska na inhaler i udara. U bolesnika koji rabe Qvar u pluća se odlaze više od 50% isporučenog lijeka, što je značajno veća količina u usporedbi s klasičnom primjenom CFC-BDP-a (slika 2) (8, 10, 11). Sve navedeno dovodi do značajno bolje učinkovitosti Qvara: jednako učinkovita doza Qvara je 2,6 puta niža od CFC-beklometazon dipropionata (100 μg Qvara odgovara 250 μg klasičnog beklometazon dipropionata). U tablici 1. prikazane su ekvipotentne doze inhalacijskih kortikosteroida (1, 12).

Klinička učinkovitost Qvara

Inhalacijski beklometazon dipropionat rabi se godinama u liječenju astme te je dokazao svoju učinkovitost u brojnim kliničkim ispitivanjima i kliničkoj praksi. Zabranom CFC potisnog plina razvijena je nova formulacija beklometazon dipropionata s HFA potisnim plinom. Navedena formulacija, osim što je ekološki prihvatljiva jer ne oštećuje ozon, sadržava vrlo sitne čestice čija je prednost bolje dosezanje malih dišnih putova. U nastavku će biti prikazana klinička ispitivanja o učinkovitosti nove formulacije HFA-beklometazon dipropionata

Hampel i suradnici randomizirali su 270 astmatičara koji nisu ranije rabili inhalacijske kortikosteroide u tri skupine: 91 bolesnik dobivao je Qvar u dozi od 50 μg dva puta na dan, 92 bolesnika uzimala su Qvar od 100 μg dva puta na dan, a 87 bolesnika dobivalo je placebo. Početne vrijednosti FEV1 (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi) za sve tri skupine bile su slične (75,3%, 75,5%, 77,1%). U obje skupine bolesnika koji su aktivno liječeni postignuto je statistički značajno poboljšanje u FEV1 (za 6,7 i 8,6%, $p < 0,01$). Slično poboljšanje nađeno je i u jutarnjem PEF-u nakon 6 tjedana liječenja. Poboljšanje plućne funkcije utjecalo je i na značajno manju potrebu za kratkodjelujućim bronhodilatatorima u ispitanika koji su uzimali Qvar (13).

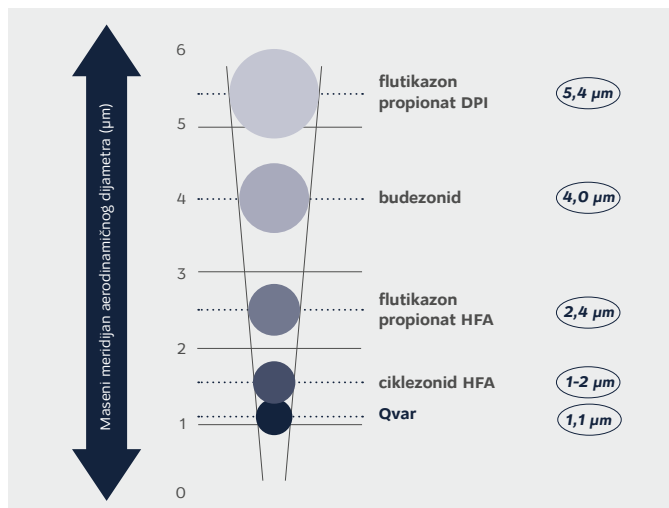
Studija Matthysa i suradnika na 256 ispitanika koji nisu prije uzimali kortikosteroide ispitala je učinkovitost u bolesnika koji su primali Qvar u dozi od 400 μg na dan u usporedbi s placebo. Bolesnici koji su uzimali Qvar imali su statistički značajno poboljšanje plućne funkcije mjereno s FEV1 ($p < 0,006$) te poboljšanje simptoma već nakon tjedan dana terapije. Taj učinak održan je tijekom čitavih 6 tjedana koliko je trajalo ispitivanje ($p < 0,006$). Također, Qvar je doveo do statistički i klinički značajnog poboljšanja u jutarnjem PEF-u (engl. peak expiratory flow, tj. vršnom protoku zraka u ekspiriju) te smanjenju potrebe za kratkodjelujućim bronhodilatatorima (14).

Brojne studije uspoređivale su učinkovitost Qvara i CFC-beklometazon dipropionata. Busse i suradnici dizajnirali su ispitivanje koje je uspoređivalo doze Qvara i stare formulacije lijeka. Randomizirali su 323 bolesnika s umjerenom teškom i teškom astmom. Bolesnici su primali 100, 400 i 800 μg stare formulacije beklometazona te 100, 400, 800 μg Qvara. U svim skupinama ispitanika došlo je do značajnog poboljšanja FEV1 u usporedbi s početnim vrijednostima te je također primijećeno poboljšanje FEV1 ovisno o dozi. Učinak obaju lijekova primijećen je već nakon tjedan dana terapije te je održan tijekom svih 6 tjedana studije. Ispitivanje je pokazalo da je krivulja poboljšanja FEV1 bila značajno pomaknuta u lijevo u bolesnika s Qvarom, pokazujući da je potrebna 2,6 puta viša doza stare formulacije beklometazona kako bi se pokazala jednaka učinkovitost (15).

Davies i suradnici ispitali su učinkovitost Qvara u bolesnika koji su unatoč terapiji inhalacijskim kortikosteroidima i dalje imali simptome bolesti. Randomizirali su 233 bolesnika u dvije skupine, jedna je dobivala CFC-beklometazon dipropionat u dozi od 1500 μg na dan, a druga Qvar u dozi od 800 μg na dan. Nakon 12 tjedana terapije jutarnji PEF bio je jednak u obje skupine ispitanika, kao i FEV1, smanjenje simptoma te uzimanje kratkodjelujućih bronhodilatatora. Studija je potvrdila da se isti stupanj kontrole bolesti može postići uz dvostruko nižu dozu inhalacijskog kortikosteroida ako se rabi Qvar (16).

Price i suradnici proveli su veliku (više od 2600 ispitanika), retrospektivnu, 'real-life' studiju koristeći se bazom podataka liječnika obiteljske medicine. Uspoređivali su učinkovi-

SLIKA 1. VELIČINA ČESTICA INHALACIJSKIH KORTIKOSTEROIDA (6, 7)



TABLICA 1. PREPORUČENE I EKVIVALENTNE DNEVNE DOZE RASPOLOŽIVIH IKS-a PRI RAZLIČITIM TEŽINAMA ASTME

	Niska dnevna doza (µg)	Srednja dnevna doza (µg)	Visoka dnevna doza (µg)
Qvar (*)	100-200	>200-400	>400-800
CFC-BDP (**)	200-500	>500-1000	>1000-2000
flutikazon propionat (**)	100-250	>250-500	>500-1000
budezonid (**)	200-400	>400-800	>800-1600
ciklezonid (**)	80-160	>160-320	>320-1280

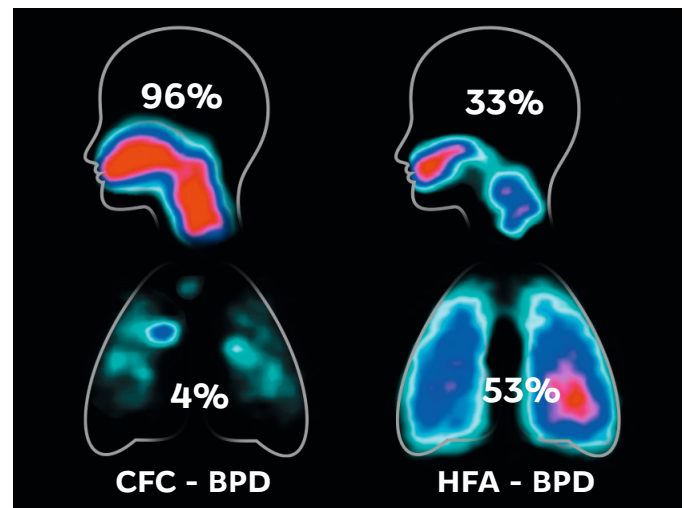
* QVAR (12), ** GINA (1)

tost liječenja Qvarom i flutikazonom tijekom godine dana. U obje skupine više od 80% bolesnika postiglo je zadovoljavajuću kontrolu bolesti. U skupini bolesnika koji su uzimali flutikazon doza inhalacijskog steroida bila je značajno viša ($p < 0,001$). Bolesnici koji su uzimali Qvar imali su 30% veću šansu da će postići kontrolu bolesti (omjer rizika 1,30 u korist bolesnika koji su uzimali Qvar). U obje skupine bolesnika učestalost egzacerbacija bila je podjednaka. Zaključak autora je da su oba lijeka učinkovita u smislu postizanja kontrole bolesti, ali uz značajno niže doze inhaliranog kortikosteroida u bolesnika koji su uzimali Qvar (17).

Qvar i mali dišni putovi

Značenje malih dišnih putova u patogenezi astme opisano je u ovom broju MEDICUSA. Upala i opstrukcija malih dišnih putova tipično su obilježje noćne astme, astme izazvane naporom, teške astme i astme s učestalim egzacerbacijama (18). Kako je ranije navedeno, inhalacijski kortikosteroidi vrlo sitnih čestica omogućavaju bolje odlaganje lijeka u malim dišnim putovima i alveolama te na taj način učinkovitije liječe upalu u tim putovima. Slikovne metode koje su uključivale obilježene čestice Qvara i SPECT (engl. single photon emission computed tomography) pluća pokazale su da se kor-

SLIKA 2. RASPODJELA LIJEKA U DIŠNIM PUTOVIMA (8, 10)



tikosteroidi vrlo sitnih čestica odlažu u perifernim, malim dišnim putovima. Nadalje, ispitivanja koja su koristila HRCT (engl. high resolution computed tomography) pokazala su značajno manje izraženo zarobljavanje zraka (engl. air trapping) koje je jedan od pokazatelja opstrukcije na razini malih dišnih putova (19, 20). I ostali pokazatelji opstrukcije na razini malih dišnih putova, kao što su omjer volumena zatvaranja i vitalnog kapaciteta, acinarna ventilacija i impulsna oscilometrija, znatno su poboljšani uz inhalacijske kortikosteroide vrlo sitnih čestica (20).

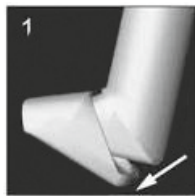
Utjecaj Qvara na upalu u dišnim putovima

Brojna ispitivanja pokazala su učinkovitost inhalacijskih kortikosteroida vrlo sitnih čestica na liječenje upale u dišnim putovima. U bolesnika s astmom liječenih Qvarom Menzies i suradnici pokazali su značajno smanjenje serumskog eozinofilnog kationskog proteina, sniženje razine dušikova monoksida u izdahnutom zraku te smanjenje broja eozinofila u perifernoj krvi (21). Sličan učinak Qvara na upalu u djece astmatičara pokazali su Charlotte i suradnici. Qvar je djelovao povoljno na brojne upalne parametre, uključujući alveolarnu i bronhalnu razinu izdahnutog dušikova monoksida te druge pokazatelje upale u kondenzatu izdahnutog zraka (22).

Sigurnost primjene Qvara

Primjena inhalacijskih kortikosteroida može imati lokalne i sistemske nuspojave. Od lokalnih nuspojava najčešće su oralna kandidijaza i disfonija. Qvar se značajno manje odlaže u usnoj šupljini u usporedbi s klasičnim inhalacijskim kortikosteroidima (33% prema 82-91%) (16), što objašnjava izrazito nisku učestalost oralne kandidijaze i disfonije u bolesnika koji uzimaju Qvar. Lipworth i suradnici proveli su studiju u trajanju od 12 tjedana te su pokazali značajno manju učestalost oralne kandidijaze (2,4% prema 22%) i disfonije (2,4% prema 7,3%) u bo-

SLIKA 3. NAČIN UPORABE Qvar Autohalera



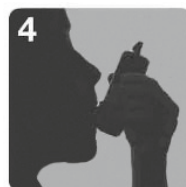
1. SKINITE POKLOPAC APLIKATORA ZA USTA TAKO DA RUB NA STRAŽNJEM DIJELU POVUČETE PREMA DOLJE.



2. DRŽITE AUTOHALER USPRAVNO. PODIGNITE RUČICU (NASTAVAK NA VRHU INHALERA) PREMA GORE.



3. VAŽNO JE DA RUKOM NE BLOKIRATE IZLAŽNI VENTIL KOJI SE NALAZI NA DONJOJ STRANI INHALERA.



4. POLAKO I DUBOKO UDAHNITE KROZ APLIKATOR. NE ZAUSTAVLJAJTE UDAH KAD ČUJETE "KLIK" I OSJETITE LIJEK. ZADRŽITE DAH OKO 10 SEKUNDI, POLAKO IZDAHNITE.

lesnika koji su uzimali inhalacijske kortikosteroide vrlo sitnih čestica u usporedbi s flutikazonom. Jednako tako, Qvar ima značajno manje lokalnih nuspojava kao što su kandidijaza u usporedbi s CFC-beklometazon dipropionatom (23).

Sistemske nuspojave posljedica su apsorpcije lijeka u cirkulaciju. Qvar se slabije odlaže u usnoj šupljini te se tako manje apsorbira. Unatoč većem odlaganju u plućima ne dolazi do značajne apsorpcije lijeka u sistemska cirkulaciju koja bi uzrokovala porast sistemskih nuspojava. Brojne studije od kojih će biti navedene samo neke, pokazale su da je Qvar siguran lijek za primjenu u bolesnika s astmom.

Pedersen i suradnici pokazali su da nema razlike u rastu djece liječene Qvarom i skupine liječene CFC-beklometazon dipropionatom tijekom godine dana. Rast je bio nešto sporiji prvih šest mjeseci u djece liječene Qvarom, međutim ta se razlika izgubila nakon godinu dana liječenja (24). Većina ostalih studija koja je ispitala učinak inhalacijskih kortikosteroida pokazala je slične rezultate, odnosno da nema razlike u utjecaju na rast između klasičnih kortikosteroida i onih s vrlo sitnim česticama te da negativan učinak na rast ovisi o dozi lijeka (20).

Brojna ispitivanja istraživala su učinak Qvara na supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda te su pokazala da obje formulacije beklometazon dipropionata jednako utječu na endokrinu funkciju pa se mogu sigurno primjenjivati u bolesnika s astmom (20).

ZAKLJUČAK

U usporedbi sa starim, klasičnim inhalacijskim kortikosteroidima Qvar pokazuje bolju redistribuciju odlaganja sa značajno manjim odlaganjem u ustima i ždrijelu te značajno boljim doseganjem ciljnih struktura, dišnih putova i alveola. Navedena redistribucija značajno je smanjila učestalost lokalnih nuspojava poput oralne kandidijaze. S druge strane, Qvar značajno smanjuje upalu u malim dišnim putovima te tako dovodi do bolje kontrole bolesti. Također, Qvar dolazi u Autohaleru, novom inhaleru koji se aktivira udahom (slika 3) (12). Uporaba Autohalera značajno je jednostavnija u usporedbi s klasičnim inhalerima, a time se postiže ispravna i bolja primjena lijeka.

LITERATURA

- BATEMAN ED, HURD SS, BARNES PJ i sur. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
- BARNES PJ, PEDERSEN S, BUSSE WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157 (3 Pt 2):S1-53.
- JUNIPER EF, KLINE PA, VANZIELEGHEM MA i sur. Long-term effects of budesonide on airway responsiveness and clinical asthma severity in inhaled steroid-dependent asthmatics. *Eur Respir J* 1990;3:1122-7.
- HAUGHNEY J, PRICE D, KAPLAN A i sur. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008;102:1681-93.
- United Nations Environmental Programme (Ozone Secretariat). Handbook for the International Treaties for the Protection of the Ozone Layer. 4th ed., Kenya; 1996.
- MARTIN RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2 Suppl):S447-60.
- NEWMAN S, SALMON A, NAVE R, DROLLMANN A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med*. 2006;100:375-84.
- LEACH C. Effect of formulation parameters on hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate drug deposition in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S250-2.
- BARNES PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995;332:868-75.
- LEACH CL. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med* 1998;92 (Suppl A):3-8.
- Vanden BURGT JA, BUSSE WW, MARTIN RJ, SZEFLER SJ, DONNELL D. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1209-26.
- Qvar Autohaler. Sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o korištenju lijeka. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/vademecum/proizvod/247/Qvar-Autohaler.html> Datum pristupa: 7. 5. 2013.
- HAMPEL F, LISBERG E, GUÉRIN JC. Effectiveness of low doses (50 mcg and 100 mcg) of beclomethasone dipropionate delivered as a CFC-free extrafine aerosol in adults with mild to moderate asthma. *J Asthma* 2000;37:389-98.
- MATTHYS H, NOWAK D, HADER S, KUNKEL G. Efficacy of chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day delivered as extrafine aerosol in adults with moderate asthma. *Respir Med* 1998;92 (Suppl A):17-22.
- BUSSE WW, BRAZINSKY S, JACOBSON K i sur. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunology* 1999; 104:1215-22.
- DAVIES RJ, STAMPONE P, O'CONNOR BJ. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate at approximately half the total daily dose. *Respir Med* 1998;92(Suppl A):23-31.
- PRICE D, MARTIN RJ, BARNES N i sur. Prescribing practices and asthma control with hydrofluoroalkane-beclomethasone and fluticasone: a real-world observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:511-8.
- HAMID Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 2012;84:4-11.
- LEACH C, COLICE GL, LUSKIN A. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6 Suppl):S88-93.
- GENTILE DA, SKONER DP. New asthma drugs: small molecule inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:260-5.
- MENZIES D, NAIR A, HOPKINSON P i sur. Differential anti-inflammatory effects of large and small particle size inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 2007;62:661-7.
- ROBROEKS CM, Van de KANT KD, Van VLIET D i sur. Comparison of the anti-inflammatory effects of extra-fine hydrofluoroalkane-beclomethasone vs fluticasone dry powder inhaler on exhaled inflammatory markers in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:601-7.
- THOMPSON PJ, DAVIES RJ, YOUNG WF i sur. Safety of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Respir Med* 1998;92 (Suppl A):33-9.
- PEDERSEN S, WARNER J, WAHN U i sur. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002;109:e92.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Miroslav Samaržija, dr. med.
 Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“
 KBC Zagreb
 10000 Zagreb, Jordanovac 104
 e-mail: miroslav.samarzija@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

18. 4. 2013.
 April 18, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

14. 5. 2013.
 May 14, 2013

