

Easyhaler na tle innych inhalatorów suchego proszku

Prof. dr hab. n. med.

Andrzej Emeryk¹

Dr n. med.

Małgorzata Bartkowiak-Emeryk²

¹ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

² Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński

T E R A P I A

Easyhaler against other dry powder inhalers

S U M M A R Y

Dry powder inhalers (DPI) are the most complicated individual inhaler devices. Easyhaler is a reservoir, multi-dose, high-resistance and low-flow DPI. It is very easy to operate and has a high acceptance by patients contrary to other inhalers.

Inhalatory suchego proszku (DPI) są najbardziej skomplikowanymi indywidualnymi urządzeniami inhalacyjnymi. Easyhaler jest rezerwuarowym, wielodawkowym, wysokooporowym i niskoprzepływowym DPI. W przeciwieństwie do innych DPI cechuje go bardzo prosta obsługa i wysoka akceptacja przez chorych.

Emeryk A.: Easyhaler na tle innych inhalatorów suchego proszku. *Alergia*, 2013, 2: 11-14



Jak działają inhalatory suchego proszku

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat inhalatora Easyhaler, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmu działania urządzenia oraz doświadczeń i opinii ze strony chorych.

Inhalator suchego proszku (ang. Dry Powder Inhaler – DPI) jest indywidualnym urządzeniem inhalacyjnym tworzącym aerozol z leku będącego w formie proszku. Tego typu dozowniki zostały wprowadzone do powszechnego użycia pod koniec lat 60-tych ubiegłego wieku wraz z wejściem na rynek Spinhalera firmy Fisons Ltd. zawierającego kromoglikan dwusodowy (Intal Spincaps) lub kromoglikan dwusodowy w połączeniu z izoprenalina (Intal Compound) UK(1). Spinhaler, choć z dzisiejszego punktu widzenia był dość prymitywnym urządzeniem opatentowanym już w roku 1959 z bardzo niską depozycją płucną (5-10% dawki emitowanej kromoglikanu dwusodowego), to stał się

prototypem dla wielu późniejszych inhalatorów (2). Między innymi kontynuacją Spinhalera jest Aerolizer, Cyklohaler i Cyklohaler Nowej Generacji (3).

DPIs ze względu na swoje liczne zalety (tabela I) są aktualnie, obok inhalatorów ciśnieniowych dozujących (pMDI), najczęściej sprzedawanymi indywidualnymi urządzeniami inhalacyjnymi na świecie (4). Dane ze sprzedaży leków inhalacyjnych w 2010 roku z 5 największych krajów w Unii Europejskiej pokazały, że rynek DPIs w tych krajach przekracza 50% wszystkich inhalatorów indywidualnych (5).

TABELA 1 Mechanizmy aerolizacji proszku w wybranych DPIs

Mechanizm	Inhalator
Efekt Venturiego	Easyhaler
Inercja	Clickhaler, CertiHaler
Zasilanie dokanałowe	Turbuhaler, Twisthaler
Komora cyklonowa	Pulvinal, Airmax, Novolizer, Tajfun
Sprężone powietrze	Inhance, Aspiair
Zasilanie zewnętrzne (bateria)	MicroDose i inne w trakcie badań

W tego typu urządzeniach inhalacyjnych (DPI) lek występuje w formie proszku o bardzo małych rozmiarach cząstek (uzyskiwanych najczęściej w procesie specyficznego mielenia). Wartość średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadająca mediany rozkładu masowego - MMAD (ang. mass median aerodynamic diameter) takich cząstek wynosi z reguły $< 4,0 \mu\text{m}$, a w najnowszych DPI nawet $< 2,0 \mu\text{m}$ (6). Proszek jest zazwyczaj umieszczany na znacznie większym nośniku, najczęściej laktozowym (jednowodna laktoza o MMAD $> 50-100 \mu\text{m}$)(7).

Sam proces inhalacji z DPI przebiega w kilku fazach. Można wyróżnić:

- etap przygotowania pojedynczej dawki leku,
- proces aerolizacji (upowietrznienia) proszku,
- fazę właściwej inhalacji wraz z depozycją leku w drogach oddechowych.

Wszystkie DPI dostępne obecnie w praktyce klinicznej zaliczane są do DPI I generacji (kapsułkowe, jednodawkowe) lub DPI II generacji (blistrowe lub rezerwarowe, wielodawkowe). Są to inhalatory „bierne”, co oznacza, iż energia niezbędna do procesu aerolizacji leku pochodzi z wdechu chorego (5,7,8). Sam proces aerolizacji może przebiegać wg różnych mechanizmów. Mechanizmy aerolizacji proszku w wybranych DPIs zestawiono w Tabeli I (wg 9, modyfikacja własna).

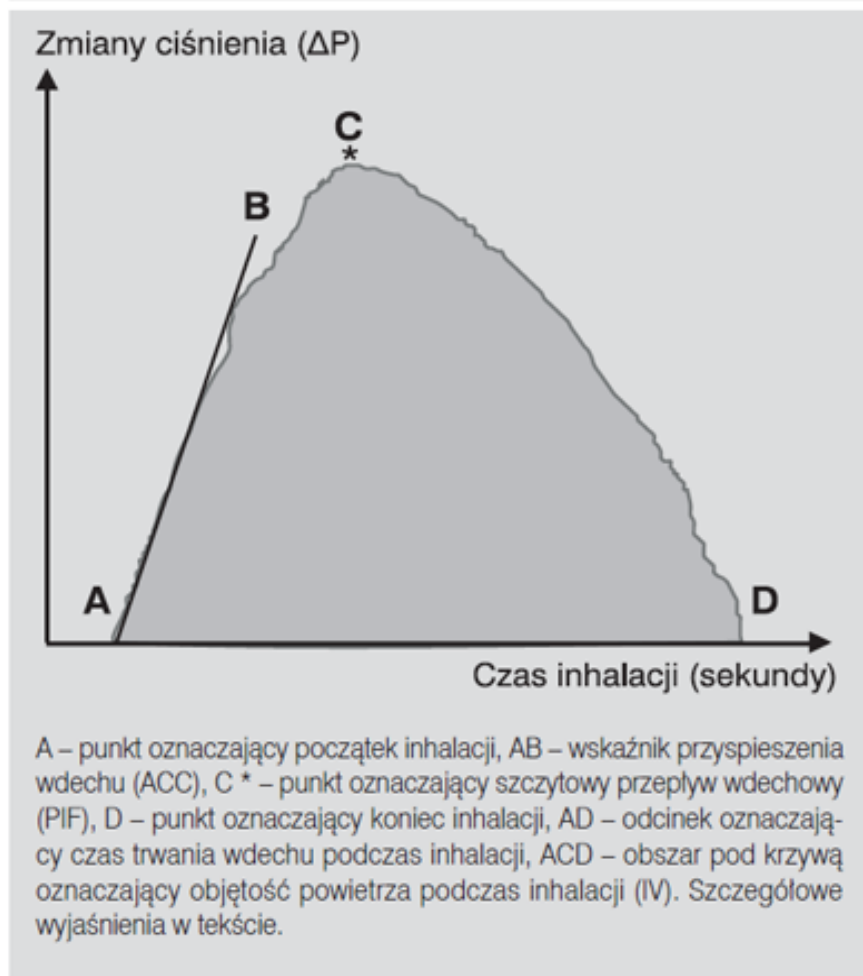
Wdech chorego przez dany DPI generuje energię turbulentną, która powstaje w wyniku spadku ciśnienia (ΔP) będącego wynikiem interakcji pomiędzy przepływem powietrza generowanym przez chorego (Q), a oporem dla przepływającego powietrza jaki stawia dany inhalator (R)(10). Powyższe zależności można opisać prostym wzorem (11):

$$\sqrt{\Delta P} = Q \times R$$

Wynika z niego, że im większy przepływ wdechowy, tym większy spadek ciśnienia i z reguły lepsza (pełniejsza) aerolizacja proszku. Jednakże zbyt duży przepływ wdechowy, przekraczający znacznie 120-150 l/min (dla popularnych DPIs), może być przyczyną zbyt dużej depozycji leku w jamie ustnej, gardle, krtani, tchawicy i w początkowych rozgałęzieniach oskrzeli, a przez to znacznie mniejszej depozycji płucnej (12). Oczywiście jest to zjawisko niekorzystne z punktu widzenia terapii astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Jak wspomniano powyżej w DPI I i II generacji aerolizacja proszku zależy od charakterystyki wdechu chorego, a dokładniej od profilu ciśnienia wdechowego. Najważniejsze parametry wdechu chorego rzutujące na właściwą aerolizację proszku, to: przyspieszenie w początkowej fazie wdechu (acceleration rate – ACC), szczytowy przepływ wdechowy (peak inspiratory flow - PIF), czas osiągnięcia PIF (time of PIF - tPIF), objętość inhalacyjna (inhalation volume - IV) oraz czas trwania inhalacji (time of inhalation - TI)(ryc.1)(10,12). Szczególnie ten pierwszy parametr jest ważny, gdyż wpływa istotnie na proces aerolizacji leku. Największy przepływ wdechowy powinien być bowiem w początkowej fazie inhalacji, gdyż większość leku opuszcza inhalator właśnie w tej fazie wdechu (13). A zatem DPI I lub II generacji zbliżony do ideału powinien cechować się niską wartością PIF jaką powinien osiągać chory oraz wysoką wartością ACC. Gwarantuje to optymalny przebieg procesu aerolizacji i zwiększa szansę na optymalną depozycję płucną (10,14,15).

1 RYC. Parametry wdechu chorego kluczowe dla optymalnej aerolizacji leku w proszku (opr. własne na podst. 14,15)



Nieprawidłowy wdech chorego podczas inhalacji, czyli zbyt słaby (najczęściej) lub/i zbyt krótki, zaburza proces optymalnej aerolizacji proszku i niesie daleko idące implikacje kliniczne (9). Między innymi dochodzi wtedy do (16):

- zmniejszenia dawki leku opuszczając inhalator (słabszy proces aerolizacji leku)
- spadku frakcji leku przypadającej na cząstki 1-5 μm (FPF – fine particle fraction)
- zmniejszenia dawki leku osiągającego dolne drogi oddechowe, a szczególnie drobne oskrzela
- słabszego efektu terapeutycznego (głównie leków p-zapalnych)
- pogorszenia kontroli astmy lub POChP
- konieczności dodania innych leków
- podwyższenia kosztów terapii
- pogorszenia compliance chorego.

Problem ten próbuje się zminimalizować w DPIs III generacji (tzw. „czynne” DPI). W tych konstrukcjach proces aerolizacji leku jest całkowicie lub częściowo niezależny od wdechu chorego, a dokonuje się dzięki zewnętrznemu zasilaniu (baterie) lub energii mechanicznej pochodzącej z odpowiedniego manewru inhalatorem (7). Aktualnie tego typu DPIs nie są dostępne w kraju.

Jak każde urządzenie inhalacyjne DPIs mają prócz zalet, także i wady. Najważniejsze wady i zalety DPI I i II generacji zestawiono w tabeli II.

TABELA 2 Wady i zalety DPIs I i II generacji

Zalety	Wady
<ul style="list-style-type: none"> • przyjazne środowisku • podanie leku aktywowane wdechem • nie wymaga rozpuszczalnika i nośnika gazowego • wysoka stabilność leku • wysoka depozycja płucna • małe wymiary • stała gotowość do użycia • duża liczba dawek leku • obecny licznik dawek (większość nowoczesnych DPIs) • łatwość utrzymania higieny 	<ul style="list-style-type: none"> • wymaga generowania odpowiednio silnego i głębokiego wdechu dla dostarczenia leku • w większości urządzeń zmienność depozycji zależna od wielkości przepływu wdechowego • konieczność pomiaru szczytowego przepływu wdechowego w niektórych grupach chorych • niektóre urządzenia dostarczają pojedyncze dawki leki (DPI I generacji) • nie wszystkie leki dostępne w DPIs • droższe w produkcji od pMDIs • stosowanie u dzieci w wieku > 4-5 r.ż. • podatne na wilgotność • część urządzeń zawiera laktozę (nośnik) i jest przeciwwskazana u chorych z nietolerancją laktozy

DPIs są szeroko reprezentowane na polskim rynku, a kolejno dostępne były: Spinhaler, Diskhaler, Turbuhaler, Dysk, Aerolizer, Cyclohaler (i jego modyfikacje), Novolizer, a ostatnio generyczny DPIs względem Dysku o nieznanym nazwie (17,18,19,20).



Charakterystyka Easyhalera

• Easyhaler jest wielodawkowym, rezerwuarowym, wysokooporowym DPI, zaliczanym do II generacji tego typu urządzeń inhalacyjnych (ryc.2)(21). Inhalator ten, choć został skonstruowany jeszcze w latach 90-tych ubiegłego stulecia w firmie Orion Pharma, ciągle jest szeroko stosowany w wielu krajach i nadal rozwijany (21). Aktualnie na świecie

dostępne są 4 leki z Easyhalera: beklometazon, budezonid, formoterol i salbutamol, zarejestrowane do terapii i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)(Tabela III)(22). W trakcie procesu rejestracyjnego jest kombinacja budezonidu i formoterolu.

TABELA 3 Leki dostępne w inhalatorze Easyhaler

Lek	Beklometazon*	Budezonid	Formoterol	Salbutamol
Wielkość dawki	100 µm (200)	100 µm (200)	12 µm (120)	100 µm (200)
(Liczba dawek w jednym urządzeniu)	200 µm (200) 400 µm (100)	200 µm (200) 400 µm (100)		200 µm (200)

* lek niedostępny w Polsce

- Easyhaler może zawierać od 100 do 200 dawek leku (podobnie jak Novolizer i Turbuhaler), co warunkuje jego długą przydatność dla chorego i eliminuje konieczność częstego przepisywania nowych leków. Urządzenie jest wyposażone także w licznik dawek (ocena ilościowa) oraz w wyraźne ostrzeżenie dla użytkownika przed ostatnimi dawkami. Z punktu widzenia chorego ważnym elementem jest mała liczba czynności (tylko 5) potrzebnych do wykonania inhalacji z Easyhalera, co zmniejsza ryzyko popełnienia błędu w użytkowaniu tego inhalatora i ułatwia edukację. Pod tym względem jest to inhalator bezkonkurencyjny na rynku w kraju.

- Jedną z najważniejszych cech i zalet Easyhalera jest niski optymalny przepływ wdechowy wymagany do prawidłowej aerolizacji i wysokiej depozycji płucnej inhalowanego leku (ok.30% dawki emitowanej). Wynosi on jedynie 28-60 l/min (tabela IV) (23). Taka wielkość przepływu jest osiągnięta przez zdecydowaną większość dorosłych z chorobami obturacyjnymi oskrzeli, a także przez dzieci już od 6 roku życia chorych na astmę (24). W tabeli IV zestawiono optymalne wartości PIF dla popularnych DPIs (15, 25,26,27,28,29,30,31).

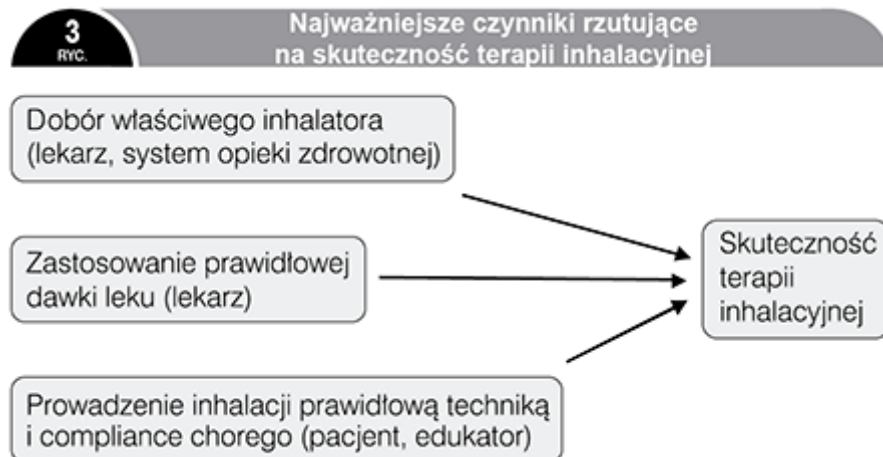
- Kolejną zaletą Easyhalera jest wysoka wartość ACC, jaką potrafią uzyskać zarówno ludzie zdrowi, jak i chorzy, korzystna dla procesu pełnej aerolizacji proszku (32). Wartość ta wynosi dla Easyhalera ok. 22 kPa/sek w grupie zdrowych dorosłych oraz ok. 12,5 u zdrowych dzieci. Przykładowe wartości ACC dla innych DPI: Dysk 11 (dorośli) oraz 6 (dzieci), Turbuhaler 13 (dorośli) i 7 (dzieci). A zatem są znacznie niższe, niż dla Easyhalera.

- Inną, bardzo ważną zaletą każdego DPI jest utrzymanie emisji stałej, maksymalnej dawki leku oraz pożądanego spektrum aerozolu (w tym zakładanej wielkości FPF) podczas inhalacji przy różnych przepływach wdechowych (33). Takie właściwości ma niewiele inhalatorów, a wśród nich jest Easyhaler. Oznacza to, że ten inhalator jest w znacznym stopniu przepływowoniezależny, szczególnie w zakresie przepływów wdechowych w granicach 30-60 l/min (23,29). A zatem zarówno chorzy z aktualną obturacją drzewa oskrzelowego (niskie wartości PIF), jak i chorzy bez obturacji będą inhalować podobną dawkę leku z Easyhalera o podobnym FPF. Takich własności nie posiada Dysk, a szczególnie Turbuhaler (29,34,35,36,37,38).

Powyższe rozważania wskazują, iż prowadzenie terapii z użyciem Easyhalera przez chorych mogących mieć trudności z generacją optymalnych przepływów wdechowych (małe dzieci, osoby starsze), albo u chorych z wysokim ryzykiem generacji zmiennych przepływów wdechowych (chorzy z częstymi epizodami znacznej obturacji oskrzeli) pozostaje bez zwiększonego ryzyka pogorszenia efektu klinicznego stosowanych leków.

Pacjent a DPI

Szereg elementów rzutuje na skuteczność terapii inhalacyjnej (Ryc. 3). Zalicza się do nich: dobór właściwego inhalatora (lekarz), zastosowanie prawidłowej dawki leku inhalacyjnego (lekarz), prowadzenie inhalacji prawidłową techniką inhalacyjną (pacjent, edukator) oraz przestrzeganie zaleceń lekarskich (pacjent).



W procesie wyboru inhalatora powinno się uwzględnić takie zmienne, jak: efektywność i tolerancję danego leku z danego inhalatora, łatwość i prostotę używania urządzenia (dla konkretnego chorego), koszt urządzenia i leku oraz preferencje chorego (39). Niektóre przewodniki wskazują także wzięcie pod uwagę zdolności chorego do uzyskania odpowiedniej wartości PIF (40). Zalecają również stosowanie leków inhalacyjnych z tego samego typu inhalatorów (pMDI lub DPIs lub nebulizacja), a w przypadku DPIs z inhalatorów identycznych lub o podobnym oporze własnym (15,41,42).

Elementy zależne od chorego, takie jak jego kompetencje i preferencja decydują o akceptacji terapii inhalacyjnej, a w dalszej konsekwencji, o ścisłym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (compliance) i satysfakcji z takiej terapii (43). Jednym z czynników, który w znacznym stopniu rzutuje na preferencję danego DPI przez chorego i wysoki compliance jest łatwość jego używania inhalatora (13). W badaniu Ronmark i wsp. wykazano, iż 45 % chorych na astmę (dotychczas nieleczonych inhalacyjnie) potrafi prawidłowo wykonać inhalację z Easyhalera po przeczytaniu instrukcji obsługi tego urządzenia, a po 4 tygodniach terapii ten odsetek wzrósł blisko dwukrotnie (84 %)(44). Wyniki innych randomizowanych badań nad akceptacją lub/i preferencją różnych inhalatorów u chorych na astmę lub POChP pokazały, że:

Akceptacja Easyhalera zazwyczaj była wyższa, niż innych badanych DPI (Turbuhaler, Dysk) lub inhalatorów typu pMDI (23,45,46,47).

Większy odsetek chorych preferował Easyhaler vs. inne DPI lub pMDI (23,45,46,45,48,49,50).

Większość chorych po przeszkoleniu lepiej radziła sobie z Easyhalerem, niż z Dyskiem czy Turbuhalerem, na co niewątpliwie miała wpływ prostota konstrukcji Easyhalera oraz łatwość obsługi podczas pierwszego użycia tego inhalatora (51).

Te elementy zapewne decydowały też o preferowaniu Easyhalera vs. inne DPIs w cytowanych wyżej badaniach wykonanych w różnych krajach Europy. Podobne wyniki uzyskano w reprezentatywnej grupie chorych na astmę lub POChP w Polsce uprzednio korzystających z różnych DPI (52). Między innymi wykazano, że 86-97% chorych (w zależności od etapu instrukcji) jest w stanie poprawnie powtórzyć wszystkie czynności opisane w instrukcji obsługi Easyhalera i zademonstrowane wcześniej przez lekarza. Ponad 95% chorych zadeklarowało, że obsługa tego inhalatora jest łatwa lub bardzo łatwa.

Podsumowanie

Inhalatory suchego proszku (DPIs) są najbardziej skomplikowanymi indywidualnymi urządzeniami inhalacyjnymi. Parametry techniczne DPI wpływają na możliwość wykonania prawidłowej inhalacji, rzutu na wielkość i charakter depozycji płucnej oraz na skuteczność kliniczną inhalowanych leków. Easyhaler posiada unikalne cechy techniczne i użytkowe, takie jak: małe gabaryty, łatwość w pierwszym użyciu, wielodawkowość, niezależność frakcji drobnych cząstek oraz dawki emitowanej od wielkości przepływu wdechowego, wymagany niski przepływ wdechowy (28-60 l/min) oraz wysoką depozycję płucną inhalowanych leków. Najważniejsze leki inhalacyjne stosowane w terapii astmy i POChP: glikokortykosteroidy, długodziałające b-2 mimetyki oraz krótkodziałające b-2 mimetyki są dostępne z Easyhalera, co znacznie ułatwia edukację chorego, minimalizuje liczbę błędów podczas inhalacji, wpływa na wysoką akceptację inhalatora oraz poprawia przestrzeganie zaleceń lekarskich przez chorego. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)