

Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler® – część I.

Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński

Kierownik (p.o.) Zakładu
Alergologii i Pneumonologii
Centrum Medycznego
Kształcenia Podyplomowego
Warszawa

T E R A P I A

Modern inhalation therapy with the use of Easyhaler® – part 1

S U M M A R Y

Inhalation therapy has been for treating patients used for the past 4000 years. Initially leaves from plant rich in cholinolytic alkaloids were used to treat asthma related disorders. In 1956 two individual orally inhaled products were registered for patent use – Medihaler – Epi, ad Medihaler – Iso. These pMDI were the first modern active inhalers used by asthmatics. The patient only had to exhale than inhale simultaneously triggering the pMDI. The development of DPIs' was made in order to reduce the number of inhaler-derived errors (mainly coordination of inhaling and triggering the dose). Due to popularity of the pMDI Easyhaler a DPI multi dose inhaler is very similar to the most popular pMDI. The deposition dose is similar in both inhalers (26,2% - pMDI, 28,9% - Easyhaler). High FPF (for budesonide, beclomethasone, and salbutamol) reduces the local side effects of Easyhaler. FPD – for budesonide is 61 +/- 10 µg. Easyhaler in comparison with Turbuhaler delivers a comparable dose to the lower airways with each inhalation. Easyhaler i also very easy to use by the patents and the inhalation technique t be taught by the health providers. It is the most often selected inhaler by he patient.

Terapia inhalacyjna stosowana jest od pond 4 tysięcy lat.

Wykorzystywano do niej naturalne produkty spalania liści roślin zawierających alkaloidy o działaniu cholinolitycznym. W 1956 roku dopuszczono do obrotu dwa pierwsze produkty – Medihaler-Iso (izoproterenol) oraz Medihaler-Epi (adrenalina). Od wprowadzenia tych produktów leczniczych liczy się początek nowoczesnej, indywidualnej terapii inhalacyjnej. Te pierwsze inhalatory to dozowniki ciśnieniowe (inhalatory aktywne). Chory musiał tylko wyzwolić dawkę leku, gdy rozpoczynał wykonanie głębokiego wdechu. Generatorem pozbawionym większości wad dozownika ciśnieniowego jest generator suchego proszku (DPI – dry powder inhaler). Rozwój DPI wiązał się z pojawiającymi się trudnościami w ładowaniu pojedynczych kapsułek z lekiem do dozownika. Dlatego stworzenie inhalatora podobnego do pMDI (swoim wyglądem, łatwością obsługi) było prawdziwym przełomem w terapii inhalacyjnej. Takim inhalatorem był Easyhaler® - opracowany jako bardzo podobny do pMDI. Easyhaler charakteryzuje się również podobnym profilem deponowanej dawki (26,2% dawki nominalnej z pMDI i 28,9% z Easyhaler). Wysoka FPF w przypadku Easyhaler (zarówno dla beklometazonu, budezonidu, jak i salbutamolu) w znacznej części

redukuje możliwość występowania tych objawów niepożądanych. Easyhaler dostarcza przy każdej kolejnej dawce emitowanej porównywalną FDP. DPI generują wyższe FPF w porównaniu z pMDI. To dawka zawarta w FPF – czyli dawka zależna od frakcji drobnocząstkowej (FPD – ang. fine particle dose) wpływa najbardziej na przewidywalność klinicznego zachowania się inhalatorów. Easyhaler jest jednym z lepszych DPI, jego FPD dla budesonidu wynosi 61 +/- 10 µg. Easyhaler w porównaniu z Turbuhalerem i Dyskiem dostarcza powtarzalna, i jak wspomniałem stałą dawkę leku. Kolejną cechą idealnego inhalatora jest łatwość jego stosowania. Nauka prawidłowej techniki inhalacyjnej powinna być niemal intuicyjna.

Pirożyński M.: Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler® – część I. Alergia, 2014, 1: 38-40



Terapia inhalacyjna stosowana jest od ponad 4 tysięcy lat. Wykorzystywano do niej naturalne produkty spalania liści roślin zawierających alkaloidy o działaniu cholinolitycznym (*Datura ferrox*, *Atropa belladonna*) w efekcie przynoszące rozszerzenie obkurczonych oskrzeli. W XVII wieku wprowadzono inhalacje do leczenia gruźlicy płuc oraz zakażeń układu oddechowego. Do przełomu XIX i XX wieku terapia inhalacyjna opierała się głównie na stosowaniu dymów i oparów (1). Od samego początku stosowania aerozoloterapii, zastanawiano się nad rolą depozycji cząstek w drzewie oskrzelowym w wywieraniu efektu klinicznego. Pierwsze prace o depozycji pochodzą z drugiej połowy XIX wieku. Waldenbourg w 1872 roku opublikował dane określające, że 25% atomizowanego roztworu deponuje w jamie ustnej, a około 30% penetruje tchawicę (1).

Układ oddechowy jest doskonałym układem filtrującym powietrze. Gdyby tak nie było każdy wdech narażałby nasz organizm na penetrację milionów toksycznych, agresywnych cząstek nieodwracalnie uszkadzających środowisko wewnętrzne organizmu. W terapii inhalacyjnej wykorzystujemy te zdolności filtracyjne układu oddechowego w celu zdeponowania molekuł leku w miejscu toczącego się procesu chorobowego (2). Wiedza o depozycji wskazuje, że pacjent nie jest tylko biernym uczestnikiem inhalowania leku. W przypadku inhalatorów indywidualnych (pMDI, DPI, MDLI) sposób inhalowania ma kluczowe znaczenie w dostarczaniu dawki leczniczej aerozolu do dróg oddechowych. Sposób inhalowania jest odmienny w przypadku poszczególnych inhalatorów. Porównywanie inhalatorów musi uwzględniać różnice w sposobie aerolizacji leku. Nie jest możliwe proste porównanie generatorów aerozoli. Oddech wykorzystywany do zainhalowania leku w przypadku stosowania generatorów indywidualnych wykonywany jest przez chorego po wykonaniu pełnego wydechu, aż do osiągnięcia maksymalnej dla chorego wdechowej pojemności życiowej (IC). Opor stawiany przez każdy inhalator suchego proszku stwarza odmienne warunki dla zdeponowania cząstek. Dlatego wszystkie inhalatory suchego proszku (DPI) różnią się między sobą zawartością zdeponowanego aerozolu. W przypadku DPI wdech chorego wykorzystywany jest do deagregacji proszku, jego aerolizacji a następnie penetracji i depozycji w układzie oddechowym (3).

Inhalatory

W 1956 roku dopuszczono do obrotu dwa pierwsze produkty – Medihaler-Iso (izoproterenol) oraz Medihaler-Epi (adrenalina). Od wprowadzenia tych produktów leczniczych liczy się początek nowoczesnej, indywidualnej terapii inhalacyjnej. Te pierwsze inhalatory to dozowniki ciśnieniowe (inhalatory aktywne). Chory musiał tylko wyzwolić dawkę leku, gdy rozpoczynał wykonanie głębokiego wdechu. Ten inhalator dzięki swej ogromnej prostocie, łatwości w obsłudze, oraz wielkości stał się złotym standardem w terapii inhalacyjnej. Na całym świecie produkowanych jest ponad 500 milionów dozowników rocznie i co sekundę z tych urządzeń uwalnianych jest 2000 dawek leków. Ich najczęstszą wadą są błędy

koordynacji – różnice w czasie wyzwolenia dawki i wykonania pełnego wdechu. Te błędy przyczyniają się do zmian w depozycji cząstek leku, tym samym ograniczając skuteczność kliniczną pMDI.

Generatorem pozbawionym większości wad dozownika ciśnieniowego jest generator suchego proszku (DPI – dry powder inhaler). DPI nie posiada gazu wyzwalającego, zatem wydobywający się aerozol nie uderza z szybkością ponad 60 km/godz. (jak w przypadku pMDI) w tylną ścianę gardła, i nie wywołuje odruchów kaszlu, podrażnienia czy skurczu krtani. DPI nie wymaga od chorego doskonałej koordynacji wyzwolenia dawki leku z początkiem wdechu. Gdyby nie konieczność wycofania nośników freonowych z inhalatorów pMDI zmuszająca wielu producentów do wprowadzenia zamienników dotychczasowych systemów inhalacyjnych ich stosowanie nie podlegałoby dyskusji.

Porozumienie w Montrealu eliminujące freony w związku z groźnym dla środowiska efektem dziury ozonowej stało się inspiracją dla całej gamy nowych systemów dozujących aerozole medyczne (2). Łatwość eliminacji generatorów była tylko pozorna.

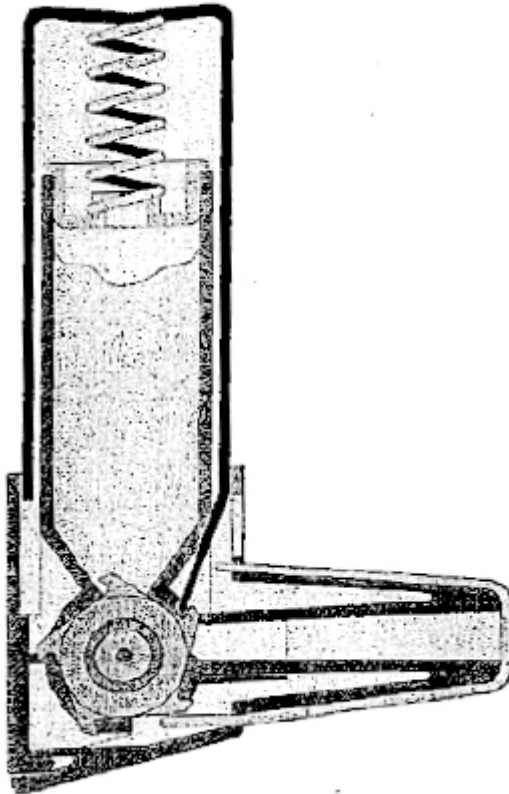
Inhalatory proszkowe dzielimy na pasywne jednodawkowe i wielodawkowe. Nie ma dowodów na wyższość jednej grupy nad drugą. Preferencje pacjentów w obu grupach są podobne.

DPI znacznie wcześniej niż pMDI znalazły swoje miejsce w terapii inhalacyjnej bowiem w 1940 roku opublikowano patent inhalatora proszkowego – Aerohaler (Abbott). Był on wykorzystywany do terapii izoproterenolem oraz penicyliną (4). Jednak pojawianie się DPI spowodowane było po prostu koniecznością zmodyfikowania dotychczas dostępnych inhalatorów po wprowadzeniu zapisów traktatu Montrealskiego. Pierwszym nowoczesnym inhalatorem proszkowym był DPI jednodawkowy Spinhaler stosowany do terapii kromoglikanem disodowym. Kolejnym był Rotahaler stosowany do terapii krótkodziałającymi β_2 mimetykami (SABA) oraz wziewnymi glikokortikosteroidami (wGKS) (1).

Wprowadzenie każdego następnego inhalatora z swoistą formulacją produktu leczniczego wymagało przeprowadzenia licznych badań wykazujących równoważność terapeutyczną z produktem (i inhalatorem) referencyjnym (2;5). W krótkim czasie pojawiły się kolejne DPI – Turbuhaler, Dysk, Aerolizer i Easyhaler®.

1
RYC.

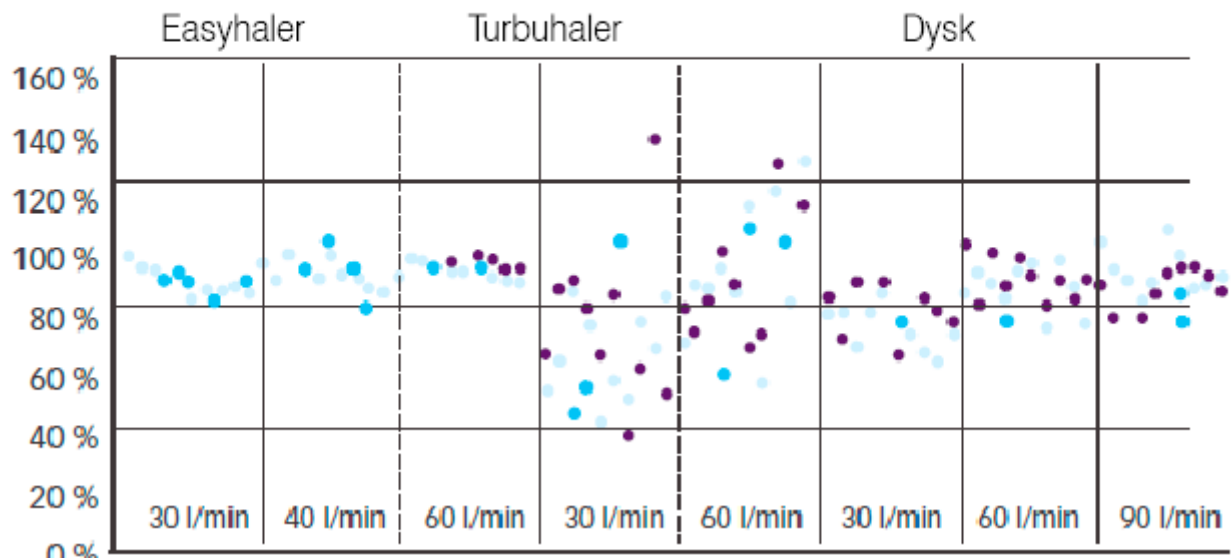
Przekrój inhalatora Easyhaler®



Rozwój DPI wiązał się z pojawiającymi się trudnościami w ładowaniu pojedynczych kapsułek z lekiem do dozownika. Dzieciom, osobom niesprawnym oraz starszym trudności sprawiało ładowanie małych kapsułek do inhalatorów. Pojawianie się inhalatorów wielodawkowych suchego proszku w znacznym stopniu eliminowało te problemy. Jednak większość chorych nadal chętnie korzystała z starego złotego wzorca – pMDI. Dlatego stworzenie inhalatora podobnego do pMDI (swoim wyglądem, łatwością obsługi) było prawdziwym przełomem w terapii inhalacyjnej. Takim inhalatorem był Easyhaler® - opracowany jako bardzo podobny do pMDI (Rycina 1). Jego kształt, wielodawkowość oraz sposób inhalacji bardzo upodabniał go do klasycznego dozownika ciśnieniowego znanego dla chorych od 1956 roku (1). Easyhaler charakteryzuje się również podobnym profilem deponowanej dawki (26,2% dawki nominalnej z pMDI i 28,9% z Easyhaler)(6). Cecha ta pozwala na zamienne stosowanie podobnych dawek salbutamolu z pMDI jak i Easyhaler (6). Ważnym jest fakt, że depozycja z obu inhalatorów jest podobna niezależnie od stopnia obturacji, jak również porównywalne są efekty przyrostu FEV1(6). W zależności od stopnia obturacji depozycja wahała się między 15 a 33% dawki nominalnej (średnio 24 +/- 6%). Istotnym parametrem przewidującym skuteczność kliniczną inhalatora jest wytwarzanie frakcji drobnocząstkowej (FPF – ang. fine particle fraction). Im więcej w generowanej chmurze drobnych cząstek o wielkości < 4,7 µm tym lepsza penetracja takiej chmury w obwodowych drogach oddechowych, i wyższy efekt rozszerzania oskrzeli (wpływ sympatykomimetyczny) i działania przeciwzapalnego (zależnego o wziewnych steroidów). DPI generują wyższe FPF w porównaniu z pMDI. To dawka zawarta w FPF – czyli dawka zależna od frakcji drobnocząstkowej (FPD – ang. fine particle dose) wpływa najbardziej na przewidywalność klinicznego zachowania się inhalatorów. Easyhaler jest jednym z lepszych DPI, jego FPD dla budesonidu wynosi 61 +/- 10 µg (7). Istotne jest również to, że dawka emitowana jest niezależna od przepływu w zakresie 20 – 60 L/min, czym różni się od innych DPI np. od Turbuhalera (Rycina 2).

2
RYC.

Równomierność inhalowanej dawki w różnych przepływach w trzech DPI (8)



Ta cecha determinuje częstość występowania objawów niepożądanych zależnych od wielkości generowanych drobin aerozolu. Im bardziej grubocząstkowy aerozol, tym większa depozycja w jamie nosowo – gardłowej. Z tym zjawiskiem wiążą się takie objawy jak ból i pieczenie gardła oraz języka, podrażnienie tylnej ściany gardzieli, chrypka itp. (8). Jednak to nie one są najgroźniejszymi objawami związanymi z depozycją aerozolu grubocząstkowego. Tym najgroźniejszym jest zwiększona dostępność systemowa aerozolu deponującego w jamie ustnej. W przypadku wziewnych glikokortykosteroidów obserwujemy groźne zjawisko w postaci zaburzeń osi przysadka – nadnercza związane z frakcją wchłanianego w jamie ustnej i połykanego steroidu (wchłanianego w przewodzie pokarmowym) (8;9). Zatem wysoka FPF w przypadku Easyhaler (zarówno dla beklometazonu, budesonidu, jak i salbutamolu) w znacznej części redukuje możliwość występowania tych objawów niepożądanych(9).

Czy Easyhaler jest inhalatorem bliskim ideału

Wydaje się, że tak (Ryc. 3). Easyhaler dostarcza przy każdej kolejnej dawce emitowanej porównywalną FDP (10). Zatem nie tylko wyglądem upodobnienia się do swojego wzorca – pMDI ale również i cechą stałości składu kolejnych dawek niezależnie od przepływu (Rycina 2). Jest jednym z najbardziej stałych pod tym względem DPI (11). Jak już wspomniałem wcześniej Easyhaler generuje niemal optymalną chmurę aerozolu pod względem rozkładu cząstek, co oznacza, że dawka dostarczana do obwodowych dróg oddechowych jest powtarzalna, tym samym odpowiedź kliniczna za każdym razem porównywalna i przewidywalna. Ta cecha jest jedną z najważniejszych cech każdego inhalatora, a zwłaszcza DPI zależnych od przepływu generowanego przez chorego. Zmiana wielkości dostarczonej dawki w zależności od generowanego przepływu w drogach oddechowych wprowadza chaos w interpretacji wyników leczenia i przydatności klinicznej inhalatora. Easyhaler w porównaniu z Turbuhalerem i Dyskiem dostarcza powtarzalną, i jak wspomniałem stałą dawkę leku (11). Easyhaler wykazuje efekt kliniczny nawet przy minimalnych przepływach generowanych przez chorych (oznacza to, że dawka leku jest emitowana i deponowana). Jest to ważne, u chorych z ciężką obturacją. Mamy wówczas pewność dostarczania odpowiedniej dawki leku. Nawet nagłe zwiększenie przepływu w oskrzelach, powodujące większe osadzenie drobin w drogach centralnych nie wpłynie na skuteczność kliniczną omawianego inhalatora (3;12).

- Jednorodna i powtarzalna dawka dostarczana niezależna od przepływu
- Generowana optymalna wielkość cząstek
- Informacja dla chorego czy zainhalowana została dawka leku
- Ochrona przed czynnikami środowiskowymi (temperatura, wilgotność)
- Stabilność produktu
- Łatwość użycia przez chorego
- Odporność na czynniki mechaniczne

Kolejną cechą idealnego inhalatora jest łatwość jego stosowania. Nauka prawidłowej techniki inhalacyjnej powinna być niemal intuicyjna.

Ahonen i wsp oceniając wybór Easyhaler spośród innych generatorów aerozoli do stosowania w leczeniu astmy (pMDI, pMDI + KI, Turbuhaler, Dysk stwierdzili, że Easyhaler jest znacznie chętniej wybieranym generatorem w porównaniu z pozostałymi (różnice znamienne statystycznie $p < 0,001$) (13). Ponadto umożliwia łatwe nauczenie się techniki inhalacyjnej. Easyhaler był zdecydowanie częściej wybierany od klasycznych dozowników ciśnieniowych (87% vs 7%) oraz dozownika suchego proszku – Turbuhaler (60% vs 35%). Autorzy zwrócili uwagę, że inhalator ten jest atrakcyjnym zamiennikiem klasycznych pMDI oraz Turbuhalera. Inni autorzy również podkreślali łatwość stosowania Easyhaler przez chorych, w tym również przez dzieci (10;14;15).

Stabilność produktu została wykazana w warunkach umiarkowanych, jednak wysoka wilgotność oraz temperatura otoczenia ($> 25^{\circ}\text{C}$) mogą wpłynąć na stopień zawilgocenia proszku, i tym samym na generację optymalnej chmury aerozolu (10). Cechą wyróżniającą ten inhalator jest generowanie chmury aerozolu bez względu na ułożenie inhalatora względem ust chorego (16). Co zdecydowanie go wyróżnia w porównaniu z pMDI oraz Turbuhalerem (10).

Jeden z największych autorytetów terapii inhalacyjnej w Polsce – prof. Jerzy Alkiewicz stwierdził w 2004 r. „To pacjent a nie lekarz jest chory, zatem to on decyduje o wyborze inhalatora!!! Ale to my wybieramy sposób postępowania”. Stwierdzenie to jest jednym z najistotniejszych podsumowań terapii inhalacyjnej.

Na podstawie omówionych wyników badań przedklinicznych Easyhaler® może być bezpiecznie wybierany przez chorych, jako inhalator niemal idealny (17). □

Pracę nadesłano 2014.03.19

Zaakceptowano do druku 2014.03.20

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Zamknij

Drukuj