



# Easyhaler – przykład uniwersalnego inhalatora suchego proszku (DPI)

## Podsumowanie cyklu prac

Easyhaler – an example of an universal DPI. Summary of article series

### S U M M A R Y

Dry powder inhalers throughout their history of use have had their ups and downs. The failure of Aerohaler due to inability of depositing an effective therapeutically dose had a profound impact on the use of DPIs' in the field of inhalation therapy. Only in 1987 we began observing an tremendous development in the field of dry powder inhalers. A tremendous increase of new DPIs and new molecules have been observed in the last 20 years of the XX century. One of the newest was the Easyhaler. In several publications it has been shown that one can interchangeably use Easyhaler and pMDI as well as selected DPIs' (with identical molecules – salbutamol, beclomethasone, budesonide, formoterol, and combined budesonide and formoterol molecules in one inhaler). Therapeutical equivalency has been shown between these inhalers. The safety and efficacy of the new inhaler – Easyhaler has been demonstrated in several clinical studies. It has been shown that patients with the most severe exacerbations of asthma and / or COPD are capable of generating a minimal flow of 28 L/min allowing aerosolization of therapeutical molecules delivered by Easyhaler. The demonstrated deposition, in patients and healthy volunteers was shown to be 28% and 24%. These studies also have shown the possibility of interchanging the selected inhalers (pMDI and DPI) with Easyhaler. The selection of the inhaler should be carried out by the affected patient, the health provider should encourage the pick, with educational backup. This allows optimized and personalized inhalation therapy. The availability of therapeutical molecules delivered by Easyhaler, its willing selection by patients allows to state that this DPI is an ideal inhaler for patients irrespective of their age.

Inhalatory suchego proszku (DPI) z chwilą ich wprowadzenia do powszechnego użytku przeżywały swoje wznosy i upadki. Porażka z Aerohalem spowodowana niemożnością dostarczenia aerozolu składającego się wyłącznie z drobin suchego proszku, wywarło duże piętno na rozwój tej klasy generatorów. Dopiero od roku 1987 obserwujemy ogromny rozwój inhalatorów suchego proszku. Lawino rośnie liczba nowych generatorów aerozoli oraz nowych molekuł w postaci suchego proszku do inhalacji. Wykazano w licznych pracach możliwość zamiany zarówno inhalatorów pMDI jak i DPI (Turbuhaler, Aerolizer, Diskhaler) na Easyhaler z tożsamą molekułą leczniczą (salbutamol, formoterol, beklometazon oraz budesonid). Wykazanie równoważności terapeutycznej pozwala na zamienne stosowanie inhalatora Easyhaler z innymi generatorami aerozoli zawierającymi tożsame substancje czynne. Bezpieczeństwo i skuteczność nowego inhalatora muszą być wykazane w odpowiednio zaplanowanych i przeprowadzonych badaniach klinicznych. W analizowanych badaniach wykazano, że większość chorych generuje przepływ minimalny (28 L/min) pozwalający skutecznie aerosolizować proszek leczniczy z inhalatora Easyhaler. Depozycja badana zarówno na zdrowych ochotnikach jak i chorych wynosi odpowiednio 24% i 28%. W badaniach tych wykazano możliwość zamiany najpopularniejszych DPI (Turbuhaler, Aerolizer) oraz dozownika ciśnieniowego na Easyhaler. Wybór inhalatora przez chorego, powinien być akceptowalny przez lekarza, który powinien sprawdzać i oceniać, słowem edukować chorego w jego prawidłowym stosowaniu. Dzięki takiemu podejściu optymalizujemy terapię inhalacyjną. Biorąc pod uwagę, dostępność wielu molekuł leczniczych w inhalatorze Easyhaler® i jego chętny wybór przez chorych, wydają się, że jest on bliski idealnemu inhalatorowi do stosowania u dzieci jak i dorosłych.

Pirożyński M.: Easyhaler – przykład uniwersalnego inhalatora suchego proszku (DPI). Podsumowanie cyklu prac. *Alergia*, 2018, 1; 33-35

Inhalatory suchego proszku (DPI) z chwilą ich wprowadzenia do powszechnego użytku przeżywały swoje wznosy i upadki. Pierwsze próby zastosowania chlorku potasu w inhalacjach przy pomocy inhalatora suchego proszku opatentowanego przez Alfreda Newton nie znalazły powszechnego zastosowania (1). Ten nowy inhalator

DPI nie wpłynął znacząco na stosowaną terapię oraz przyzwyczajenia lekarzy i chorych a powodem tego był wybór leku o działaniu drażniącym (chlerek potasu) drogi oddechowe (2). Newton jako pierwszy zwrócił uwagę na szkodliwe oddziaływanie wilgoci na DPI, zmniejszając tym samym efektywność kliniczną tego inhalatora, a który w końcowym



**Prof. dr hab. n. med.  
Michał Pirożyński**

Kierownik Centrum  
Alergologii, Pneumonologii,  
Medycyny Ratunkowej –  
Ośrodek Symulacji CMKP  
w Warszawie

### Słowa kluczowe:

Easyhaler – DPI –  
terapia inhalacyjna –  
zamiana inhalatorów

### Key words:

Easyhaler – DPI –  
inhalation therapy  
– interchangeability of  
inhalers

efekcie nie znalazł powszechnego zastosowania. Twórcą pierwszego szeroko dostępnego inhalatora DPI - Aerohaler DPI, był Mack Fields z Abbott Laboratories (2). Aerohaler DPI był wykorzystywany do deponowania leku o działaniu bronchodilatacyjnym siarczanu izoprenaliny – Norisodrine. Mógł być wykorzystywany zarówno do leczenia schorzeń dolnych i górnych dróg oddechowych. Inhalator ten również wykorzystywano do aerolizacji penicyliny w proszku w leczeniu zakażeń układu oddechowego. Pomimo faktu, że okazał się sukcesem handlowym, nie znalazł jednak dużego uznania w leczeniu chorób układu oddechowego, głównie z powodu niemożności generacji aerozolu respirabilnego (3).

Porażka z Aerohalerem spowodowana niemożnością dostarczenia aerozolu składającego się wyłącznie z drobin suchego proszku, wywarło duże piętno na rozwój tej klasy generatorów. Dopiero w 1967 roku w Wielkiej Brytanii dopuszczono do obrotu pierwszy powszechnie stosowany i skuteczny inhalator suchego proszku – Spinhaler (Fisons). Wykorzystano go do aerolizacji kromoglikanu disodowego wykorzystywanego do leczenia astmy. Inhalator ten wykorzystywał ruch odśrodkowy wirującej kapsułki w celu oderwania z cząstek nośnika (laktozy), drobnych cząstek substancji czynnej – kromoglikanu disodowego. Tak sformułowany proszek do inhalacji do dnia dzisiejszego jest podstawą terapii inhalacyjnej w stosowanych DPI. Od roku 1987 obserwujemy ogromny rozwój inhalatorów suchego proszku. Lawinowo rośnie liczba nowych generatorów aerozoli oraz nowych molekuł w postaci suchego proszku do inhalacji. Kolejno pojawiają się Rotahaler, Dysk, Turbuhaler, Diskhaler z zamamivir – lekiem przeciwwirusowym, Aerolizer, Handihaler, Twisthaler, Exubera – pierwszy aktywny inhalator z insuliną, Flexhaler, Certihaler, Pohaler, Ellipta, Afrezza (2). Do grupy tej dołączył stosunkowo niedawno również inhalator Easyhaler (4).

Konstrukcja Easyhaler bardzo przypomina inhalator ciśnieniowy (pMDI) (4). Stworzenie inhalatora suchego proszku, który swoim wyglądem przypomina popularny, od dawna stosowany pMDI (wyglądem, ale również i łatwością w obsłudze) to był prawdziwy przełom w rozwoju DPI. Jego kształt, to że był inhalatorem wielodawkowym oraz sposób inhalacji bardzo upodobił go do klasycznego inhalatora ciśnieniowego (4). Oba inhalatory cechuje podobny profil deponowanej dawki (Easyhaler 28,9%, a pMDI 26,2%) (5). Ta cecha pozwala nie tylko zamiennie stosować oba inhalatory (np. przy zainhalowaniu  $\beta_2$  mimetyków), ale również obserwować podobny, po inhalacji leku, przyrost FEV1 (5).

**Zdolność do wytwarzania frakcji drobnych cząstek, odpowiedzialnych za efekt kliniczny terapii inhalacyjnej, stawia Easyhaler wśród najlepszych inhalatorów suchego proszku.**

FPD (fine particle dose – dawka zawarta w masie cząstek  $< 5 \mu\text{m}$ ) dla budesonidu wynosi  $61 \pm 10 \mu\text{g}$  (6). Dawka ta jest niemalże niezależna od generowanego przepływu przez chorego w zakresie 20 – 60 L/min (4). Wysoka wartość FPF (fine particle fraction - frakcja cząstek drobnych  $< 5 \mu\text{m}$ ) to również mniejsza częstość objawów niepożądanych, głównie tych miejscowych związanych z depozycją cząstek dużych w obrębie jamy ustnej i nosogardła

(4). Easyhaler dostarcza przy każdej kolejnej emitowanej dawce porównywalną FPD. Pod tym względem jest jednym z najbardziej stałych inhalatorów DPI (7). Easyhaler wykazuje efekt kliniczny, nawet przy niskich przepływach generowanych przez chorych (oznacza to, że dawka leku jest wyemitowana i zdeponowana) (4). Cecha ta jest niezwykle istotna zwłaszcza u chorych, u których obserwujemy ciężką obturację w przebiegu astmy lub POChP.

Wykazanie równoważności dawek dostarczanych przez różne inhalatory jest niezwykle istotne we współczesnej terapii inhalacyjnej (8).

**Zamiana jednego inhalatora DPI na drugi z tożsamą substancją leczniczą nie jest taka oczywista (9). Różnice w oporze wewnętrznym inhalatorów, jak również różnice w formulacji suchego proszku w tych generatorach mogą wpłynąć na różnice w skuteczności klinicznej, głównie spowodowane odmienną depozycją cząstek w obwodowych drogach oddechowych (8).**

Wykazano w licznych pracach możliwość zamiany zarówno inhalatorów pMDI jak i DPI (Turbuhaler, Aerolizer, Diskhaler) na Easyhaler z tożsamą molekułą leczniczą (salbutamol, formoterol, beklometazon oraz budesonid). Wykazanie równoważności terapeutycznej pozwala na zamienne stosowanie inhalatora Easyhaler z innymi generatorami aerozoli zawierającymi tożsame substancje czynne (8).

DPI wymagają od chorych silnego wdechu w celu deagregacji i aerolizacji leczniczego proszku oraz odpowiedniej objętości wdechowej w celu depozycji cząstek leczniczych w obwodowych drogach oddechowych. Czy każdy chory jest w stanie tego dokonać? Pytanie to dotyczy zwłaszcza dzieci z ciężkimi zastrzeniami astmy, i dorosłych z zastrzeniami astmy a także chorych na POChP. Porównując skuteczność kliniczną inhalatora Easyhaler z innymi generatorami aerozolu zwraca uwagę praca Direkwatanachai i wsp., w której analizowano zamienną dozownika ciśnieniowego, nebulizacji z Easyhaler u dzieci chorych na przewlekłą astmę (10). W pracy tej po raz pierwszy dokonano porównania skuteczności klinicznej nebulizacji, z skutecznością pMDI i DPI w leczeniu zastrzeń astmy. Podanie krótko działającego  $\beta_2$  mimetyku w inhalatorze proszkowym Easyhaler okazało się równie skuteczne jak podanie tego samego leku w nebulizacji lub przy pomocy pMDI.

**Praca ta wykazała, że dziecko z ciężkim lub umiarkowanym skurczem oskrzeli jest w stanie własnym wdechem przeprowadzić deagregację, aerolizację i depozycję proszkowego leku przy pomocy Easyhaler (10).**

O ile równoważność terapeutyczna nie jest tak trudno określić w przypadku leków rozszerzających oskrzela, to wykazanie jej w przypadku leków kontrolujących tj. steroidów jest zdecydowanie trudniej (11). Czas działania tych ostatnich jest znacznie dłuższy, a krzywa dawka – odpowiedź jest bardziej płaska w środkowej i końcowej jej części. Wykazanie równoważności terapeutycznej dla beklometazonu podawanego przy pomocy Easyhaler i pMDI było możliwe dzięki generacji w obu inhalatorach



podobnej PFF (8). Podobną równoważność terapeutyczną wykazano dla budesonidu aerolizowanego w Easyhaler i Turbuhaler (8). Porównując liczne badania inhalatorów suchego proszku Easyhaler okazał się równoważny terapeutycznie w zakresie badań substancji leczniczych (salbutamolu, terbutaliny, formoterol, beklometazonu, budesonidu) z innymi generatorami aerozoli (pMDI, pMDI + KI, Turbuhaler, Diskhaler) (8).

Odbiór inhalatora przez chorych jest niezwykle istotnym czynnikiem.

**Prof. Jerzy Alkiewicz stwierdził w 2004 r. 'To pacjent a nie lekarz jest chory, zatem to chory decyduje o wyborze inhalatora! Ale to lekarze muszą tych chorych nauczyć się nimi prawidłowo posługiwać'.**

Stwierdzenie to jest niezwykle istotne. Na nic się zda najbardziej wyszukany inhalator, jeżeli chorzy nie będą mieli do niego zaufania, nie będą mogli z niego prawidłowo korzystać i nie będą chcieli tego inhalatora stosować na co dzień (12).

Porównywanie inhalatorów DPI w różnych grupach pacjentów nie jest proste. Jak wcześniej stwierdziłem, pasywne DPI wymagają od chorych generowania odpowiedniego PIF ale również i objętości wdechowej. Wszystko to jest potrzebne do deagregacji proszku leczniczego, jego aerolizacji, penetracji i depozycji aerozolu leczniczego w obwodowych drogach oddechowych, miejscu toczącego się procesu chorobowego. Zjawisko to jest zwłaszcza istotne w grupie chorych, którzy na skutek toczącego się procesu chorobowego (zaostrenie astmy, POChP), wieku, współistniejących chorób układu mięśniowego – nerwowego (osłabienie pracy mięśni wdechowych) nie są w stanie generować odpowiednich przepływów powietrza w stosowanych inhalatorach (12).

**Inhalatory o wysokim oporze (jak Easyhaler, Aerolizer) są łatwiejsze do stosowania przez chorych generujących słabsze przepływy. Wysoki opór wymusza stały przepływ co czyni opróżnienie odmierzonej dawki proszku łatwiejsze do zainhalowania. Ponadto przepływ ten w przypadku generatora aerozolu Easyhaler może być na tyle niski, że nawet małe dzieci są w stanie wykorzystać generowany przepływ (R=rzędu 16 L/min) do zainhalowania leku (13, 14).**

Wybór Easyhaler przez wielu chorych wskazuje, że jest to jeden z najbardziej przyjaznych dla nich inhalatorów (12).

Bezpieczeństwo i skuteczność nowego inhalatora muszą być wykazane w odpowiednio zaplanowanych i przeprowadzonych badaniach klinicznych (15). W analizowanych badaniach wykazano, że większość chorych generują przepływ minimalny (28 L/min) pozwalający skutecznie aerolizować proszek leczniczy z inhalatora Easyhaler. Depozycja badana zarówno na zdrowych ochotnikach jak i chorych wynosi odpowiednio 24% i 28%. W badaniach tych wykazano możliwość zamiany najpopularniejszych DPI (Turbuhaler, Aerolizer) oraz dozownika ciśnieniowego na Easyhaler (15).

Wybór inhalatora przez chorego, powinien być akceptowany przez lekarza, który powinien sprawdzać i oceniać, słowem edukować chorego w jego prawidłowym stosowaniu. Dzięki takiemu podejściu optymalizujemy terapię inhalacyjną (16).

Istotnym elementem prawidłowej i skutecznej terapii inhalacyjnej jest zadowolenie chorych z stosowanych inhalatorów. Niezwykle istotne jest również zapobieganie możliwym błędom popełnianym przez chorych w ich codziennym stosowaniu. Jednym z najbardziej powszechnych błędów wpływających na skuteczną terapię inhalacyjną jest przypadkowe blokowanie kanałów wlotowych DPI.

**Zamknięcie wlotu powietrza w DPI uniemożliwia aerolizację proszku, tym samym blokuje powstanie leczniczego aerozolu. Budowa Easyhaler uniemożliwia przypadkowe zablokowanie kanału wlotowego powietrza. Wlot ten jest zlokalizowany od przodu bezpośrednio nad ustnikiem inhalatora (16).**

Wydawałoby się, że prawidłowe stosowanie inhalatorów proszkowych powinno skutkować podobnymi efektami klinicznymi. Niestety wpływ chorego na skuteczność kliniczną inhalatora jest ogromny. Błędy krytyczne lub mniejszej wagi mogą zniweczyć całą terapię inhalacyjną. Szacuje się, że od 32% do 96% chorych popełnia znaczne błędy w inhalacji, gdy stosują ciśnieniowe inhalatory dozujące (pMDI) (17). Od 28 do 62% chorych nie potrafi stosować swoich inhalatorów, aby móc wykorzystać w sposób optymalny swoją terapię inhalacyjną (17, 18, 19).

Biorąc pod uwagę, dostępność wielu molekuł leczniczych w inhalatorze Easyhaler® i jego chętny wybór przez chorych, wydają się, że jest on bliski idealnemu inhalatorowi do stosowania u dzieci jak i dorosłych (16, 20).

**Prace nadesłano  
15.04.2018  
Zaakceptowano do  
druku 24.04.2018**

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo:** 1. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J.* 2007;16(2):71-81. 2. Stein SW, Thiel CG. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):20-41. 3. Sneader W. Systemic medicine. w: Sneader W, red. *Drug Discovery—A History.* Chichester, West Sussex, England: John Wiley and Sons Ltd.; 2005. str. 74-87. 4. Pirożyński M. Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler - część 1. *Alergia.* 2014;1(58):38-40. 5. Vidgren M, Arppe J, Vidgren P, Hyvärinen L, Vainio P, Silvasti M, et al. Pulmonary deposition and clinical response of 99mTc-labelled salbutamol delivered from a novel multiple dose powder inhaler. *Pharm Res.* 1994;11(9):1320-4. 6. Vaananen A, Mattila T, Hanhineva P, Haivala S, Karhu M, Muttonen E. Extrinsic particle characteristics of budesonide containing MDI and DPI products. *European Respiratory Journal.* 2002;20(supplement 38):541s. 7. Palander A, Mattila T, Karhu M, Muttonen E. In vitro comparison of three salbutamol containing multidose dry powder inhalers Buventol Easyhaler, Inspirol Turbuhaler and Ventoline Diskus. *Clin Drug Investig.* 2000;20(1):25-33. 8. Pirożyński M. Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler - część 2. Równowaga dawek terapeutycznych różnych systemów inhalacyjnych. *Alergia.* 2014;2:45-7. 9. Pirożyński M, Sosnowski T, Jabłczyńska K. Czy inhalacyjne leki odzwierciedlają rzeczywistość są zamienne? *Terapia.* 2013;6(2):10-6. 10. Direkwatanachai C, Teeratakulpisarn J, Suntornlohanakul S, Trakullivakorn M, Ngamphaiboon J, Wongpittoon N, et al. Comparison of salbutamol efficacy in children--via the metered-dose inhaler (MDI) with Volumatic spacer and via the dry powder inhaler, Easyhaler, with the nebulizer--in mild to moderate asthma exacerbation: a multicenter, randomized study. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011;29(1):25-33. 11. Garcia Arieta A. On comparing different devices of inhalation products. *Respir Med.* 2009;103(11):1774-5; author reply 6. 12. Pirożyński M. Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler część 3. Satisfakcja chorych. *Alergia.* 2014;3:15-8. 13. Koskela T, Hedman J, Ekroos H, Kauppinen R, Leinonen M, Silvasti M, et al. Equivalence of two steroid-containing inhalers: easyhaler multidose powder inhaler compared with conventional aerosol with large-volume spacer. *Respiration.* 2000;67(2):194-202. 14. Malmstrom K, Sorva R, Silvasti M. Application and efficacy of the multi-dose powder inhaler, Easyhaler, in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999;10(1):66-70. 15. Pirożyński M. Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler. Część 4. Badania kliniczne. *Alergia.* 2014(4):19-22. 16. Pirożyński M. Easyhaler® - czym się wyróżnia na tle innych DPI? *Alergia.* 2017;44(2):44-6. 17. Chrystyn H, Haahela T. Real-life Inhalation Therapy - Inhaler Performance and Patient Education Matter. *European Respiratory Disease.* 2012. 18. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J.* 2009;18(4):243-9. 19. Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009;6(1):91-102. 20. Pirożyński M, Hantulik P, Almgren-Rachtan A, Chudek J. Evaluation of the Efficiency of Single-Inhaler Combination Therapy with Budesonide/Formoterol Fumarate in Patients with Bronchial Asthma in Daily Clinical Practice. *Adv Ther.* 2017;34(12):2648-60.