

# Dozowniki ciśnieniowe

## – przeszłość czy przyszłość?

Pressurized metered dose inhalers (pMDI) – past or future?

### S U M M A R Y

Modern inhalation therapy has changed since 1956 and the registration of the first pressurized metered dose inhaler Medihaler. Introduction of the first metering device, allowing strict repeatability of doses, portable, easy to use in almost settings had an enormous effect of therapy of airway diseases such as asthma nad COPD. The main disadvantage of the pMDI device is the need to coordinate the inhalation maneuver with aerosol emission. Introduction of inhalation chambers was ment to overcome this problem. Unfortunately this was not so easy. It is well known that the major advantage of the pMDI is characterized by two factors – propulsion phase and formation of the aerosol cloud. The propulsion phase is characterized by violent emission of the metered dose of the propellant containing the active molecule particles. Formation of the aerosol cloud starts with the evaporation of the propellant leaving drug particles suspended in the air. The penetration and deposition of the particles depends on the aerodynamic diameter of the particles, smaller tend to deposit in the peripheral airways, while bigger tend to deposit more centrally. The ideal aerodynamic of therapeutic particles is being discussed since the very beginning of modern inhalation therapy. The optimal aerodynamic diameter of particles of bronchodilators – salbutamol, ipratropium – is close to 3  $\mu\text{m}$ . In regards to ICS (inhaled corticosteroids) direct evidence for therapeutic impact of the size of droplets is lacking. The effect on respiratory function endpoints, asthma scores, use of emergency drugs has not been shown in a head on setting. This has been shown in expert opinions on Combaterol.

Współczesna terapia inhalacyjna uległa znacznemu rozwojowi od 1956 i rejestracji pierwszego dozującego inhalatora do powszechnego stosowania Medihalera. Udostępnienie inhalatora generującego ściśle określone dawki (stąd w nazwie dozujący), trwałego i „przenośnego” pozwalającego na łatwe przenoszenie i podanie aerozolu w każdej chwili, co poprawiło leczenie takich powszechnie występujących schorzeń jak astmy czy POChP. To jest największa zaleta tego generatora natomiast wadą pMDI jest przede wszystkim konieczność koordynacji wyzwolenia leku inhalacyjnego z pMDI i rozpoczęciem wdechu przez chorego. Próba wprowadzenia komór inhalacyjnych, mających na celu redukcję tego krytycznego błędu nie okazała się łatwa. Wiadomo, że walory użytkowe pMDI związane są z dwoma cechami tego dozownika – fazą wyrzutu i fazą tworzenia chmury aerozolu. Ta pierwsza wiąże się z gwałtownym wyemitowaniem odmierzonej dawki leku rozpuszczonego w skroplonym rozpuszczalniku, który pod wpływem ewaporacji zanika pozostawiając zawieszoną w powietrzu chmurę aerozolu. Penetracja i depozycja cząstek aerozolu zależy od ich wielkości aerodynamicznej, im mniejsze tym częściej deponują w obwodowych drogach oddechowych. Jednak należy zaznaczyć, że określenie tzw. idealnej wielkości aerodynamicznej cząstek jest szeroko dyskutowane, a na jej wpływ ma przede wszystkim miejsce docelowej ich depozycji. Optymalna wielkość cząstek dla monodispersyjnego aerozolu salbutamolu jak również bromku ipratropium wynosi ok 3  $\mu\text{m}$ . Odnośnie steroidów wziewnych nie ma bezpośrednich dowodów pozwalających jednoznacznie potwierdzić przewagę małych cząstek steroidów wziewnych nad tzw. dużymi w skuteczności klinicznej ocenianej wpływem na FEV<sub>1</sub>, objawami astmy czy stosowaniem dodatkowych dawek leku bronchodilatacyjnego stosowanego na ratunek. Dowodem takiego podejścia są wnioski płynące z opracowania ekspertów dotyczące Combaterolu.

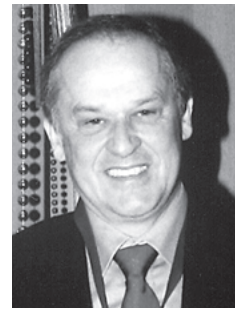
Pirożyński M.: Dozowniki ciśnieniowe – przeszłość czy przyszłość? *Alergia*, 2018, 3; 13-15

Od chwili powstania i dopuszczenia do obrotu w 1956 roku dawującego dozownika ciśnieniowego (pMDI pressurized metered dose inhaler) terapia inhalacyjna przeżyła kolosalny rozwój (1). Udostępnienie inhalatora generującego ściśle określone dawki (stąd w nazwie dozujący), trwałego i „przenośnego”, umożliwiającego podanie aerozolu w każdej chwili, poprawiło leczenie powszechnie występujących schorzeń jak astmy czy POChP (2, 3).

Prawdziwy rozwój pMDI wiąże się z wycofywaniem z powszechnego stosowania freonów, gazów nośnikowych umożliwiających precyzyjne dawkowanie leków. Podpisanie tzw. protokołu Montrealskiego w dniu 16 września 1987

roku spowodowało gwałtowny rozwój tych inhalatorów (4). Wprowadzenie nowych nośników, nie przyczyniających się do redukcji warstwy ozonowej – hydrofluoroalkanów wymusiło zmianę nie tylko formułacji leków, ale również znaczący zmiany w samej budowie generatorów (4, 5).

Skroplony nośnik - wcześniej freony (CFC) a po 1989 (1 stycznia protokoły Montrealskie weszły w życie) hydrofluoroalkany (HFA) – wykorzystywany jest do atomizacji zawiesin / roztworów zawierających cząsteczki leku, które mogą być skutecznie osadzone w drogach oddechowych (5, 6). Jakość wytwarzanej chmury aerozolu (mierzona wartościami MMAD, GSD) zależy od wielkości cząstek aerozolu. Chmura aerozolu o MMAD < 5  $\mu\text{m}$  ma największe szanse



Prof. dr hab. n. med.  
Michał Pirożyński

Kierownik Centrum  
Alergologii, Pneumonologii,  
Medycyny Ratunkowej –  
Ośrodka Symulacji CMKP  
Warszawa

### Słowa kluczowe:

depozycja;  
Combaterol; drobne  
cząstki

### Key words:

deposition;  
Combaterol; small  
particles

dotarcia do dróg oddechowych, a cząstki mniejsze od 2  $\mu\text{m}$  cechuje zdolność do penetracji obwodowych dróg oddechowych z depozycją w regionie pęcherzyków płucnych (7).

Wadą jest przede wszystkim konieczność koordynacji wyzwolenia leku inhalacyjnego z pMDI i rozpoczęciem wdechu przez chorego. Próba wprowadzenia komór inhalacyj-

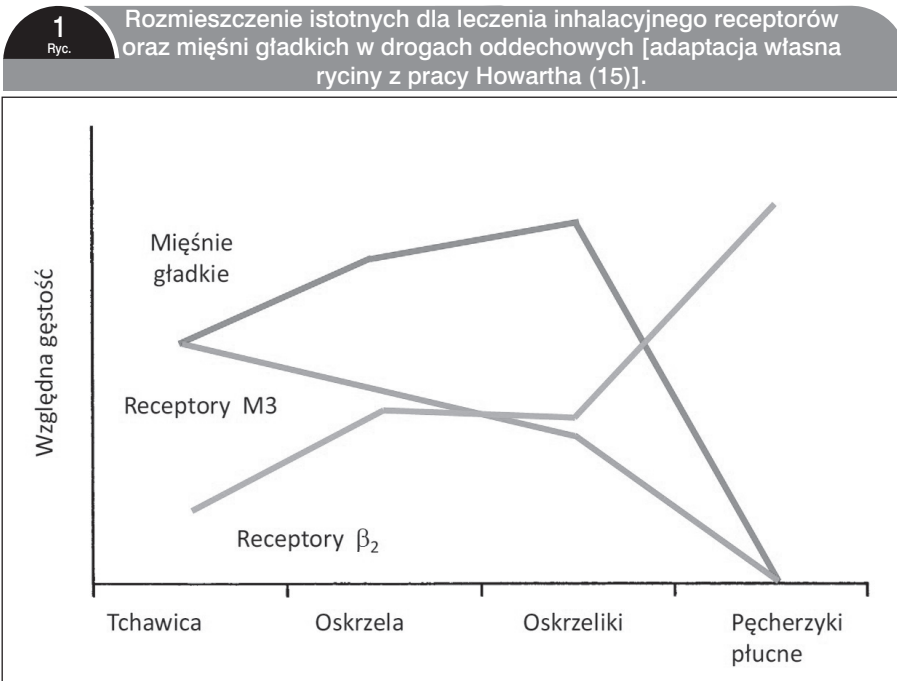
**A im większa szybkość dawki uwalnianego leku, tym większa szansa osadzenia leku w jamie ustnej. Z tym wiąże się zwiększenie biodostępności leku. Ta obserwacja pokazuje, jak ważne jest stosowanie komór inhalacyjnych (13).**

Jak wspominałem wcześniej penetracja i depozycja cząstek aerozolu zależy od ich wielkości aerodynamicznej, im mniejsze tym częściej deponują w obwodowych drogach oddechowych. Jednak należy zaznaczyć, że określenie tzw. idealnej wielkości aerodynamicznej cząstek jest szeroko dyskutowane, a na jej wpływ ma przede wszystkim miejsce docelowej ich depozycji (14, 15). Miejsce depozycji jest najistotniejsze dla procesu bronchodilatacji. Receptory  $\beta$  i M3 – odpowiedzialne za skurcz oskrzeli zlokalizowane są w obwodowych ( $\beta$ ) i centralnych drogach oddechowych (M3). Wielkość cząstek jest kluczowa dla optymalnej bronchodilatacji. Zanen i wsp. określili optymalną wielkość cząstek dla monodispersyjnego aerozolu salbutamolu, jak również wykazali jaka jest optymalna wielkość cząstek dla beta agonistów u chorych u których stwierdza się obturację (16). Wielkość ta dla obu klas leków wynosi ok 3  $\mu\text{m}$ . W przeszłości uważano, że cząstki bardzo małe posiadają większą zdolność obwodowej depozycji, tj. im większa obturacja, tym łatwiej można zdeponować aerozol wybitnie drobnocząstkowy. Zanen i wsp. wykazali jednak, że nawet w przypadku ciężkiej obturacji ( $\text{FEV}_1 < 37,9\%$ ), to właśnie cząstki

o wielkości 2,8  $\mu\text{m}$  zarówno dla bromku ipratropium jak i dla salbutamolu przyczyniają się do największego stopnia rozszerzenia oskrzeli (17). Praca ta również wykazała przewagę aerozolu monodispersyjnego nad polidispersyjny w uzyskaniu rozszerzenia dróg oddechowych. Stosując aerozol monodispersyjny do uzyskania efektu bronchodilatacji, wystarczyło podać 10% dawki nominalnej standardowego aerozolu. Ciekawym wnioskiem płynącym z tej pracy jest fakt obserwacji zdecydowanie gorszej bronchodilatacji w przypadku aerozolu monodispersyjnego o wielkości cząstek 1,5  $\mu\text{m}$  (Rycina 2). Zatem w przypadku leków inhalacyjnych o działaniu bronchodilatacyjnym optymalna wielkość cząstek to około 3  $\mu\text{m}$ . Leki o drobniejszych cząstkach frakcji respirabilnej mają większe szanse wywarcia efektu leczniczego u chorych u których stwierdza się znaczny skurcz oskrzeli. Cząstki drobniejsze o średnicy < 1,5  $\mu\text{m}$  nie wywierają znaczącego działania w rozszerzaniu oskrzeli. Jakże może być wytłumaczenie tego paradoksalnie gorszego efektu? Prawdopodobnie jest to spowodowane większą retencją tych małych drobin w okolicy pęcherzyków płucnych, skróceniem czasu wdechu, wydłużeniem czasu wydechu, co w efekcie sprzyja depozycji nieco większych cząstek (18).

Steroidy wziewne pełnią główną rolę w leczeniu procesu zapalnego dróg oddechowych w przebiegu astmy. Steroidy wziewne redukują nadreaktywność oskrzeli oraz zmniejszają nasilenie zmian zapalnych w drogach oddechowych.

**Rozmieszczenie receptorów steroidowych w drogach oddechowych dotyczy zarówno okolic pęcherzyków płucnych, efektorowych komórek zapalnych, ale**



nych, mających na celu redukcję tego krytycznego błędu nie okazała się łatwa. Nie tylko zapomniano, że komory (a zwłaszcza ich objętość całkowita) muszą być dostosowywane do parametrów czynnościowych leczonego chorego, ale również nie uwzględniano wpływu komory inhalacyjnej na wielkość frakcji drobnocząstkowej (8-12).

**Wydłużenie czasu między wyzwoleniem dawki z pMDI do komory inhalacyjnej a rozpoczęciem wdechu z komory jak również zwiększenie liczby dawek leku wprowadzanych do komory przyczynia się do redukcji dostępnej dla chorego frakcji drobnocząstkowej, tym samym zmniejszając efekt kliniczny terapii (8).**

Wykazano, że opóźnienie (maksymalnie o 20s) inhalacji po wyzwoleniu leku do komory zmniejsza dwukrotnie wielkość frakcji respirabilnej. Podobnie wprowadzenie jednocześnie dwóch dawek zmniejsza frakcję respirabilną prawie o połowę, co wpływa na skuteczność kliniczną inhalowanego leku (8).

Wiadomo, że walory użytkowe pMDI związane są z dwoma cechami tego dozownika – fazą wyrzutu i fazą tworzenia się chmury aerozolu. Ta pierwsza wiąże się z gwałtownym wyemitowaniem odmierzonej dawki leku rozpuszczonego w skroplonym rozpuszczalniku, który pod wpływem ewaporacji zanika pozostawiając zawieszoną w powietrzu chmurę aerozolu. Początkowo prędkość wyrzutu wynosi (mierzona u wylotu dyszy) 80 km / godz. (w przypadku nośników HFA). Ta duża szybkość obecna jeszcze nawet w odległości 10 cm od ustnika.



również nabłonka oddechowego (19). Gęstość występowania receptorów steroidowych rośnie ku obwodowi dróg oddechowych (20).

Istnieją trzy regiony układu oddechowego – drogi przewodzące (oskrzela > 2 mm), drobne drogi oddechowe (< 2 mm) oraz przestrzeń wymiany gazowej (21). W astmie proces zapalny toczy się w drogach przewodzących jak również (zwłaszcza w przypadku astmy z częstymi zaostrzeniami, źle kontrolowane) w drogach drobnych. Na odwieczne pytanie czy cząstki drobne steroidów wziewnych są skuteczniejsze od tych standardowych nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Z jednej strony cząstki drobne penetrują głębiej drogi oddechowe, ale docierając w rejon wymiany gazowej istnieje większa szansa dotarcia molekuł steroidów do krążenia systemowego tym samym istnieje większa zagrożenie wystąpienia objawów systemowych (21).

**Najistotniejszym miejscem depozycji kortykosteroidów jest właśnie nabłonek oddechowy (20). To nabłonek oddechowy odgrywa kluczową rolę w sterowaniu procesem zapalnym w astmie. Wiadomo, że w astmie proces zapalny oraz przebudowa toczy się na wszystkich poziomach dróg oddechowych. Dlatego też leki inhalacyjne zawierające cząstki o wielkości między 2 a 4  $\mu\text{m}$ , mają ogromne znaczenie w leczeniu astmy poprzez swój wpływ bezpośrednio na nabłonek oddechowy.**

Według międzynarodowych zaleceń stosowanie stałych połączeń steroidu oraz  $\beta_2$  mimetyku wskazane jest u chorych na astmę, u których nie uzyskano kontroli stosowaniem samego steroidu wziewnego (22). Nigdzie jednak nie wskazywano czy produkty lecznicze przeznaczone do inhalacji powinny się charakteryzować generowanym aerozolem drobno czy grubo cząstkowym.

Nasze dywagacje o przewodze cząstek o małej średnicy nad dużymi muszą uwzględniać wzorec oddechowy chorego, objętość wdechu, czas jego trwania, szybkość generowanego przepływu (23). Wszystkie zainhalowane cząstki, zależnie od ich wielkości ciężaru posiadają potencjał osadzenia w najbardziej obwodowych drogach oddechowych, czyli w rejonie pęcherzyków płucnych (9). Cząstki nie płyną wraz z powietrzem, na ich trajektorię lotu wpływa siła ciężarowa, inercja, kolizja między cząsteczkami, jak również w przypadku mniejszych cząsteczek z molekułami gazu (24). Wszystko to prowadzi do nieuchronnego osadzenia cząstek na powierzchni dróg oddechowych.

**Lokalizacja cząstek w regionie dróg oddechowych położonych poza klatką piersiową (extra thoracic region) wymaga w przypadku cząstek o średnicy 6  $\mu\text{m}$  bardzo szybkiego przepływu (500  $\text{cm}^3/\text{s}$ ) i objętości wdechu ok 150  $\text{cm}^3$ . Natomiast gdybyśmy te same cząstki chcieli zdeponować w rejonie obwodowym to wdech musi być bardzo wolny i głęboki – przepływ 50  $\text{cm}^3/\text{s}$  o objętości 1000  $\text{cm}^3$ .**

Nie jest łatwe, ale jest to możliwe. W przypadku cząstek o mniejszej wielkości (ok 2  $\mu\text{m}$ ) depozycja na powierzchni dróg oddechowych jest bardziej uporządkowana, a manewr wstrzymywania oddechu znacznie zwiększa osadzanie cząstek w drogach oddechowych.

**Wydaje się, że optymalna wielkość cząstek leków składających się z molekuł o działaniu bronchodilata-**

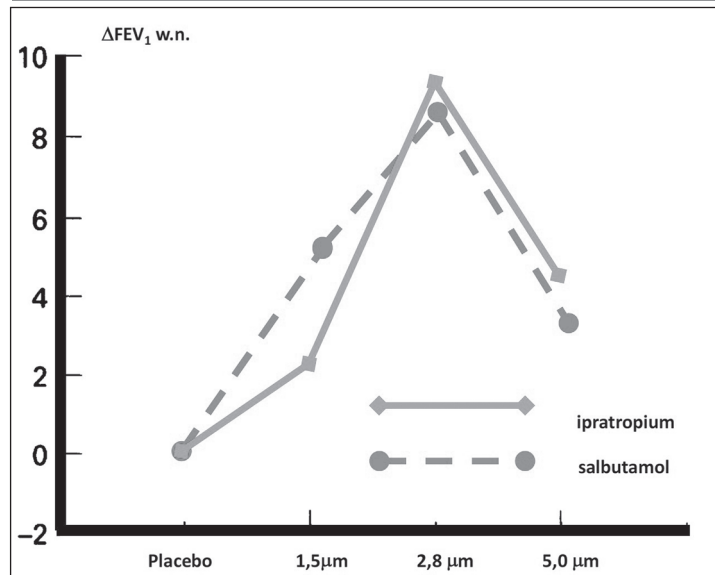
**cyjnym została określona na ok 3  $\mu\text{m}$ , Wielka dyskusja o przewodze cząstek mniejszych nad większymi w przypadku steroidów wziewnych nie została jeszcze zakończona.**

W jednej z prac dokonano metaanalizy dotychczasowych publikacji odnośnie wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo standardowych wielkości cząstek (> 2  $\mu\text{m}$ ) w stosunku do cząstek małych (< 2  $\mu\text{m}$ ) w stałych kombinacjach leków wziewnych (steroid +  $\beta_2$  mimetyk długodziałający) (25). Podsumowując stwierdzono, że nie ma dowodów pozwalających jednoznacznie potwierdzić przewagę małych cząstek steroidów wziewnych w skuteczności klinicznej ocenianej wpływem na  $\text{FEV}_1$ , objawami astmy czy stosowaniem dodatkowych dawek leku bronchodilatacyjnego stosowanego na ratunek. W pracy tej nie oceniano jednak wpływu wielkości cząstek steroidów na markery zapalenia i zaostrzeń astmy (25).

2

Ryc.

Poprawa ( $\Delta\text{FEV}_1$ ) po podaniu monodispersyjnego aerozolu bromku ipratropium, salbutamolu o różnej wielkości cząstek 1,5  $\mu\text{m}$ , 2,8  $\mu\text{m}$ , 5,0  $\mu\text{m}$  [adaptacja własna pracy Zenan i wsp (17)]



leki inhalacyjne składające się z tzw. sztywnego połączenia molekuł bronchodilatacyjnych i przeciwzapalnych o wielkości cząstek 2 – 4  $\mu\text{m}$  w jednym inhalatorze mają rację bytu. Z jednej strony ukierunkowane są na maksymalny efekt depozycji w regionie dróg przewodzących, z drugiej na zminimalizowanie dotarcia do regionu wymiany gazowej, gdzie mogą łatwo przedostawać się do krążenia systemowego.

Istotnym elementem współczesnej terapii inhalacyjnej są inhalatory aktywne, jakimi są pMDI nie wymagające od chorych siły wdechu do wygenerowania odpowiedniej chmury aerozolu leczniczego (12). Dowodem takiego podejścia są wnioski płynące z opracowania ekspertów dotyczące Combaterolu (26). Grupa wybitnych lekarzy klinicystów stwierdziła w nim, że ten odtwórczy lek inhalacyjny charakteryzuje się nowoczesnym podejściem do terapii. Zawiera optymalną formułę dla zastosowanej grupy terapeutycznej, oraz posiada licznik dawek co powinno zwiększyć adherencję w grupie leczonej tym produktem.

Prace nadesłano  
4.09.2018  
Zaakceptowano do  
druku 7.09.2018

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