



# Inhalatory suchego proszku (dry powder inhalers – DPI)

## Łatwe do stosowania dla wszystkich chorych

Dry powder inhalers – DPI easy to use in all patients

### S U M M A R Y

Obstructive lung disorders (asthma, COPD) are the most often seen chronic disorders. Asthma itself is seen in over 300 million people throughout the world. Inhalation therapy is the most important form of therapy in pulmonary diseases. Introduction of the two modern DPI's in 1948 was an huge improvement of aerosol therapy. Despite the fact that these inhalers were characterized by fewer disadvantages – such as lack of need of coordination - than pMDI's patients selected the latter for their usual therapy. The therapeutic dose (FPD) is strictly linked to the fine particle fraction (FPF) composed of particles of a diameter less than 5 μm. In DPIs' the key element producing the FPF is the forced inhalation flow generated by patients. All DPIs' are characterized by an unique internal resistance to generated flow. This allows the inhalers to be categorized to three groups (low [Aerolizer], medium [Turbuhaler, Diskus] and high resistant DPIs [Easyhaler]). The resistance met by patient trying to complete a forced inhalation maneuver may be very difficult for certain patients. The low resistance inhalers are easily used by patients with severe COPD or those suffering from exacerbations. Analysis of publications disclosed that most patients intuitively chose the correct inhaler to be used by them. The Easyhaler is one of the most often selected DPI's easy to use irrelevant of the patient's condition.

.....

Choroby obturacyjne płuc (astma, POChP) to najczęściej występujące schorzenia przewlekłe. Sama astma jest rozpoznawana u ponad 300 milionów chorych na całym świecie. Jak wiadomo od dawna terapia inhalacyjna jest uznana za podstawową metodę leczenia tych schorzeń. Wprowadzenie do powszechnego stosowania dwóch pierwszych DPI w latach 40-tych XX wieku to ogromny sukces aeroloterapii. Znalazły swoich zwolenników, ale przewaga dozowników w ciśnieniowych u chorych na astmę i POChP była bardzo wyraźna. Pomimo faktu, że oba inhalatory proszkowe nie wymagały koordynacji wdechu z wyzwoleniem aerozolu (tak jak inhalatory ciśnieniowe) to wielu chorych uważało je za niezbyt „przyjazne” w codziennym stosowaniu. Wielokrotnie powtarzano w wielu publikacjach, dawka lecznicza aerozolu leczniczego w przypadku leczenia chorób obturacyjnych układu oddechowego – astmy i POChP zawarta jest w masie cząstek o średnicy < 5 μm (FPD). Czynnikiem najbardziej istotnym w doborze DPI dla konkretnego pacjenta jest znajomość generowanego przepływu powietrza przez chorego. Generowany szczytowy przepływ powietrza jest istotnym dla zdolności deagregacji i aerolizacji proszku oraz wytworzenia frakcji drobnocząstkowej. Każdy z inhalatorów suchego proszku charakteryzuje różny wewnętrzny opór. Pozwala to na podział inhalatorów według tej cechy na wysoko- (Easyhaler), średnio – (np. Dysk, Turbuhaler) oraz niskooporowe (np. Aerolizer). Opór stawiany choremu wykonującemu forsowny głęboki wdech może być dla niektórych chorych bardzo trudną przeszkodą. Z przytoczonych prac nasuwa się wniosek, że większość chorych intuicyjnie wybierają inhalator, który im najbardziej odpowiada pod względem łatwości korzystania, optymalnego i łatwego wykorzystania w procesie terapii nawet w przypadku najcięższych zespołów obturacyjnych, jak wykazano w przypadku inhalatora suchego proszku Easyhaler.

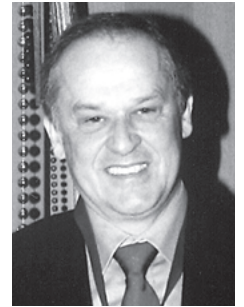
Pirożyński M.: Inhalatory suchego proszku (dry powder inhalers – DPI) łatwe do stosowania dla wszystkich chorych. *Alergia*, 2019, 2; 11-15

**C**horoby obturacyjne płuc (astma, POChP) to najczęściej występujące schorzenia przewlekłe. Sama astma jest rozpoznawana u ponad 300 milionów chorych na całym świecie. Jak wiadomo od dawna terapia inhalacyjna jest uznana za podstawową metodę leczenia tych schorzeń. Od ponad 4000 lat astmę oraz schorzenia, które my obecnie uważamy za przewlekłe POChP leczono

inhalacyjnie. Początkowo polegało to na wdychaniu dymu ze spalanych liści zawierających alkaloidy o działaniu cholinolitycznym (1).

### Pierwszy inhalator suchego proszku Newtona

Jeden z pierwszych inhalatorów suchego proszku wynaleziony był w 1864 roku przez Newtona, do deponowania



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

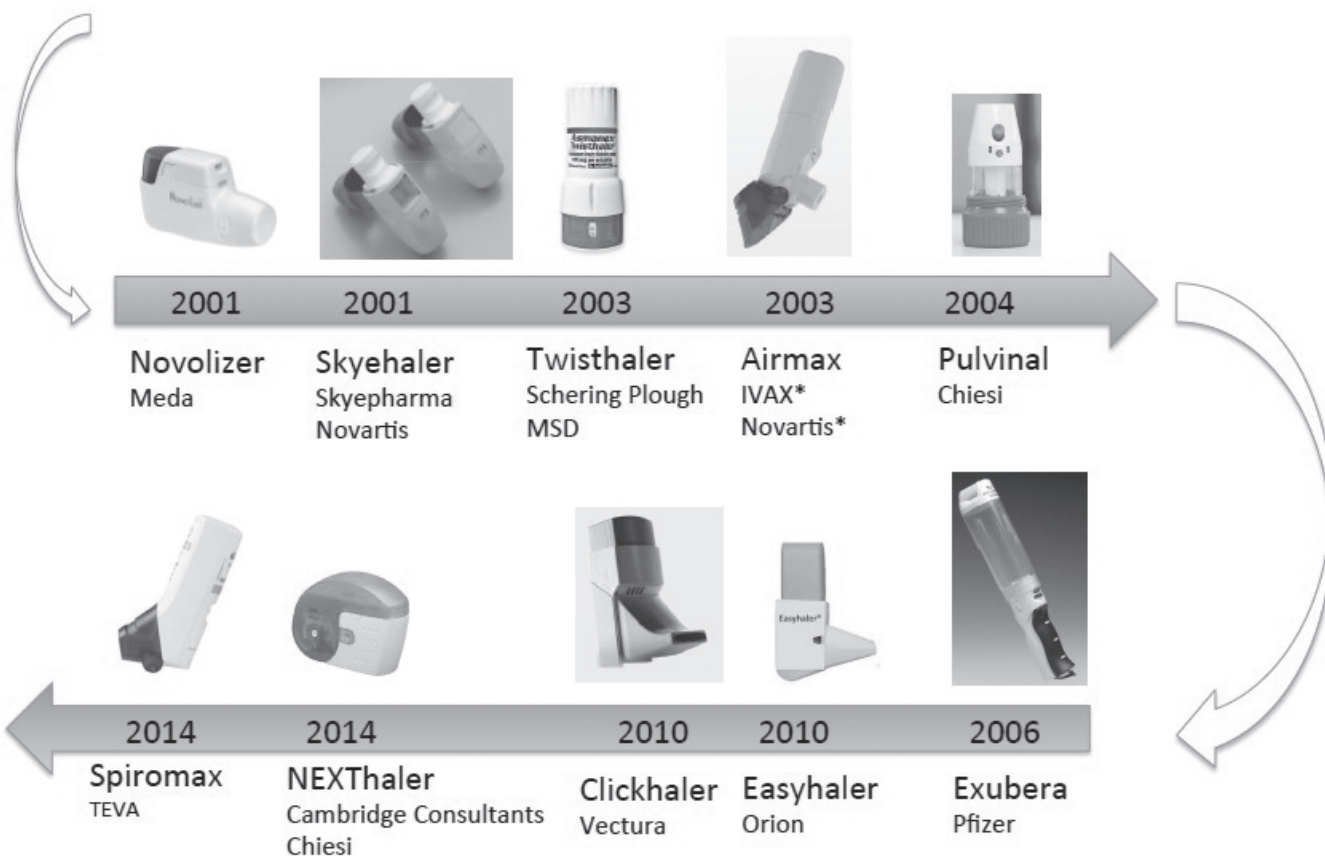
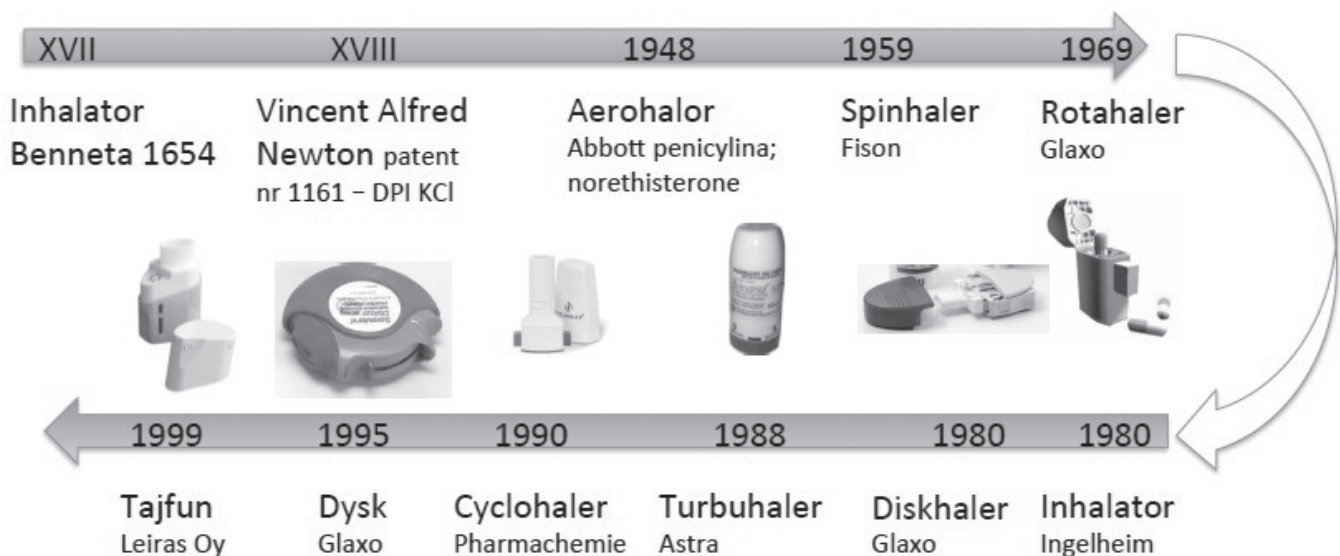
Kierownik Centrum  
Alergologii, Pneumonologii,  
Medycyny Ratunkowej –  
Ośrodka Symulacji CMKP  
Warszawa

### Słowa kluczowe:

DPI, forsowny wdech, Easyhaler

### Key words:

DPI, forced inhalation, Easyhaler



2  
Ryc.Podział inhalatorów  
wg oporu wewnętrznego

chlorku potasu w drogach oddechowych chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli. Newton zwrócił wówczas uwagę na konieczność podawania bardzo drobno zmielonego oraz suchego proszku by uzyskać korzystne efekty leczenia (Rycina 1). Opis inhalatora Newtona jest jednym z pierwszych opisów inhalatora suchego proszku.

## Patent Aerohalora

Rzeczony rozwój inhalatorów suchego proszku wiąże się z patentem Aerohalora – inhalatora suchego proszku przeznaczonego m.in. do leczenia penicyliną chorych na zapalenia płuc. Abbotowski Aerohalor wykorzystywał kapsułki z penicyliną naniesioną na duże cząstki laktazy – był to pierwszy współczesny inhalator suchego proszku, jednodawkowy, kapsułkowy. Jego wejście na rynek w 1948 roku nie zrewolucjonizowało terapii inhalacyjnej. Inhalator sam nie cieszył się wielkim powodzeniem u chorych, a podawanie penicyliny w postaci proszku do inhalacji obarczone było wieloma objawami niepożądanymi. Ostatecznie inhalator ten został wycofany z rynku. Pojawienie się w latach 50-tych XX wieku inhalatora ciśnieniowego (pMDI) zrewolucjonizowało terapię inhalacyjną i na 20 lat przyczyniło się do zahamowania prac nad inhalatorami suchego proszku.

## Spinhaler

Pojawienie się nowego leku kromoglikanu disodowego wymusiło konstrukcję nowego inhalatora suchego proszku – Spinhaler. Inhalator wraz z lekiem Intal pojawił się na rynku w 1971. Kolejny inhalator proszkowy Rotahaler wprowadził koncern Glaxo w 1977 dla leku salbutamol. Oba inhalatory odniosły duży sukces. Znalazły swoich zwolenników, ale przewaga dozowników w ciśnieniowych u chorych na astmę i POChP była bardzo wyraźna. Pomimo faktu, że oba inhalatory proszkowe nie wymagały koordynacji wdechu z wyzwoleniem aerozolu (tak jak inhalatory ciśnieniowe) to wielu chorych uważało je za niezbyt „przyjazne” w codziennym stosowaniu.

Pomimo faktu, iż DPI posiada zalety (brak konieczności koordynowania wdechu i wyzwolenia leku z inhalatora; nieobecność gazów nośnikowych; obecność licznika dawek; małe i wygodne do przechowywania urządzenie) to jednak uważano, że liczne błędy w terapii inhalacyjnej inhalatorami suchego proszku wywołane są wadami tych inhalatorów (Tabela 1).

Pomimo tych wielu wad to nadal ten kapsułkowy inhalator suchego proszku jest szeroko stosowany – Aerolizer (Novartis), Breezhaler (Novartis), Cyclohaler (TEVA) oraz Handihaler (Boehringer Ingelheim).

## Pierwszy wielodawkowy blister DPI Rotahaler

Jak wspominałem pierwszymi DPI były inhalatory jednodawkowe kapsułkowe. Obecnie DPI dzielimy na jednodawkowe i wielodawkowe. Te ostatnie na blistrze i rezerwuarowe. Pierwszym wielodawkowym blistrzym DPI był

1  
Tab.

## Wady inhalatorów suchego proszku (DPI) (2)

Wady DPI
• Niektóre jednodawkowe – konieczność ładowania pojedynczych kapsułek
• Konieczność optymalnego umiejscowienia inhalatora przy pobieraniu proszku wdychem
• Emisja dawki leku zależna od generowanego przepływu
• Szybki wdech konieczny do aerozolizacji trudny do osiągnięcia dla dzieci oraz osób starszych, ale również chorych z zaawansowanymi zmianami chorobowymi dróg oddechowych
• Niskie dawki dostarczane przy małym generowanym przepływie
• Zaostrzenie procesu chorobowego ma bezpośredni wpływ na dawkę emitowaną leku, co za tym idzie na kontrolę procesu chorobowego
• Miejscowe objawy niepożądane związane z depozycją w jamie ustno-gardłowej spowodowane błędami w generacji przepływu
• Wpływ wilgoci na emisję dawki leku (zawilgocenie kanału wylotowego inhalatora spowodowane wydechem chorego do inhalatora)
• Konieczność przechowywania DPI w suchym, chłodnym miejscu

2  
Tab.Średnie (SD) wartości przepływów  
generowanych przez chorych z różnymi stopniami  
zaostrzenia astmy / POChP wg (6)

Postać	Asthma dzieci			Asthma dorośli			POChP		
	Ł	U	C	Ł	U	C	Ł	U	C
Liczba	101	20	8	7	10	13	34	36	25
Wiek	10,5 (4,2)	9,5 (3,6)	10,3 (3,2)	48,3 (14,7)	53,3 (19,7)	66,0 (10,0)	78,5 (10,2)	75,6 (9,4)	72,6 (9,9)
pMDI	112 (16)	98 (24)	109 (18)	>120	111 (15)	106 (16)	102 (21)	100 (23)	95 (28)
Aerolizer	102 (22)	82 (26)	91 (16)	108 (16)	84 (22)	81 (23)	69 (21)	72 (24)	64 (22)
Dysk	87 (23)	71 (23)	80 (17)	92 (19)	71 (22)	70 (21)	60 (17)	63 (21)	56 (16)
Turbuhaler	72 (17)	58 (18)	66 (12)	76 (21)	56 (19)	54 (18)	47 (13)	48 (16)	43 (14)
Clickhaler	73 (16)	57 (16)	65 (11)	72 (21)	54 (18)	53 (18)	47 (13)	48 (17)	42 (14)
Twisthaler	58 (12)	47 (14)	53 (10)	60 (18)	45 (16)	44 (15)	39 (11)	40 (14)	35 (11)
Easyhaler	54 (11)	43 (14)	49 (7)	55 (13)	40 (12)	40 (12)	33 (10)	35 (13)	31 (10)

Ł – łagodna postać, U – umiarkowana postać, C – ciężka postać

Rotahaler, a kolejnym Diskhaler (3). Najnowsze DPI wielodawkowe rezerwuarowe to Dysk, Turbuhaler, Easyhaler, NEXThaler, Spiromax (4).

3  
Ryc.

### Przykłady inhalatorów o różnych oporach

- DPI – niskooporowe
  - Aerolizer
  - Breezhaler
- DPI – średnio oporowe
  - Turbuhaler
  - Dysk
  - Ellipta
  - Novolizer
  - Genuair
- DPI – wysokooporowe
  - Handihaler
  - Twisthaler
  - Easyhaler

wymagają generacji największego przepływu największa zmienność dostarczonej dawki

Dla określenia przydatności konkretnego DPI musimy odpowiedzieć sobie na pytanie czy nasz chory jest w stanie wykorzystać inhalator w dostarczeniu dawki leczniczej do obwodowych dróg oddechowych.

**Zasada działania każdego pasywnego DPI aktywowanego własnym wdechem chorego, to aerolizacja oraz deagregacja proszku a następnie przeniesienie tym samym wdechem proszku leczniczego w głąb układu oddechowego.**

Dzięki tym mechanizmom dochodzi do dostarczenia dawki leczniczej do strefy toczącego się procesu chorobowego. Mechanizm działania pasywnych DPI to jednocześnie główna ich wada – chory sam swoim wdechem musi przygotować dawkę leczniczą (aerolizacja i deagregacja proszku) a następnie tym samym wdechem zdeponować dawkę leczniczą aerozolu w odpowiednie miejsce dróg oddechowych.

Wielokrotnie powtarzano w wielu publikacjach, że dawka lecznicza aerozolu leczniczego w przypadku leczenia chorób obturacyjnych układu oddechowego – astmy i POChP zawarta jest w masie cząstek o średnicy < 5 µm (FPD) (4).

**Tak małe cząstki (< 5 µm) są bardzo trudne do zdeponowania, ich zachowanie w przepływającym powietrzu jest nieprzewidywalne. Cząstki te w przypadku suchego proszku nie posiadają regularnych kształtów, a ładunek elektrostatyczny przyczynia się do ich chaotycznego zachowania w strumieniu powietrza płynącego w drogach oddechowych. Stąd bardzo ważna jest odpowiednia formuła suchego proszku w tych inhalatorach.**

Czynnikiem najbardziej istotnym w doborze DPI dla konkretnego pacjenta jest znajomość generowanego przepływu powietrza przez chorego. Generowany szczytowy przepływ powietrza jest istotnym dla zdolności deagregacji i aerolizacji proszku oraz wytworzenia frakcji drobnocząstkowej (5) (Tabela 2).

#### Wewnętrzny opór inhalatora

Każdy z inhalatorów suchego proszku charakteryzuje różny wewnętrzny opór. Pozwala to na podział inhalatorów

według tej cechy na wysoko- (Easyhaler), średnio – (np. Dysk, Turbuhaler) oraz niskooporowe (np. Aerolizer) (Rycina 2)(7). Opór stawiany choremu wykonującemu forsowny głęboki wdech może być dla niektórych chorych bardzo trudną przeszkodą (Rycina 3). Dla chorych z zaawansowanymi zmianami chorobowymi układu oddechowego, zmęczonymi mięśniami oddechowymi, ze znaczną trudnością w wykonywaniu oddechu, najtrudniejszymi inhalatorami są inhalatory niskooporowe. Zmienność wytwarzanego wdechu przez chorego przenosi się na znaczną zmienność dostarczanej dawki leczniczego proszku, tym samym przyczyniając się do gorszej kontroli procesu chorobowego. W szeregu publikacjach wykazano, że inhalatory o niskim oporze wewnętrznym przyczynia się również do niższej depozycji. Związane jest to z wytworzeniem niższej FPF. Bowiem wytworzenie wysokiej frakcji drobnych cząstek – w przypadku chorych na astmę / POChP – odpowiedzialnej za efekt leczniczy wymaga wyższej prędkości powietrza i tym samym większej turbulencji. A to wymaga większego wysiłku, często nieosiągalnego dla chorego z zaostrzeniem choroby obturacyjnej dróg oddechowych (2, 8).

#### Minimalny przepływ a wytwarzanie dawki leczniczej

Zatem nie wszystkie DPI mogą być sprawnie wykorzystywane przez chorych. W jaki sposób można dokonać takiego wyboru? Przez wiele lat twierdzono, że parametrem pozwalającym wybrać ten właściwy jest wartość PIFDPI generowana przez dany inhalator (9). Wykazano jednak że znaczna część chorych zwłaszcza z zaostrzeniami astmy czy POChP, dzieci oraz osób starszych nie jest w stanie wygenerować optymalnego PIF dla wybranych DPI (10). Nawet osiągnięcie minimalnego przepływu 30 L/min nie jest dla wielu możliwe (11). A należy pamiętać, że ta minimalna wartość przepływu 30 L/min zapewnia minimalny poziom deagregacji proszku pozwalającego na powstanie dawki leczniczej inhalowanej przez chorego.

**Wykazano, że przynajmniej dwa inhalatory są w stanie wygenerować leczniczą dawkę inhalacyjną (FPD) u chorym osiągających przepływy mniejsze od 30 L/min – są to m.in. Easyhaler oraz Clickhaler (11-13).**

Dlaczego te właśnie inhalatory są tak korzystne? Wymuszają one wytworzenie znacznie większej energii potrzebnej do deagregacji oraz aerolizacji suchego proszku przy niższym przepływie w stosunku np. do Turbuhalera. Zatem niższe przepływy pozwalają na wytworzenie wyższej energii. Dla chorych na POChP jest to bardzo ważne stwierdzenie.

#### Wytwarzania chmury leczniczego aerozolu suchego proszku

Zanim przejdę do preferencji chorych odnośnie poszczególnych DPI, pragnę zwrócić uwagę na proces deagregacji będący podstawą wytwarzania chmury leczniczego aerozolu suchego proszku. Deagregacja suchego proszku zachodzi zawsze w komorze inhalatora – w jego wnętrzu. Proces ten to początek inhalacji, wiąże się zawsze z szybkim forsownym wdechem. Wdech jest kluczowym elementem wytworzenia optymalnej chmury aerozolu. Chory może forsowny wdech





skrót	rozwińnięcie skrótu (nazwa angielska) nazwa polska
DD	(deposited dose); dawka zdeponowana
DPI	(dry powder inhaler) inhalator suchego proszku; inhalator wytwarzający aerozol z leku w formie sproszkowanej
FPD	(fine particle dose) dawka (masa) zawarta we frakcji cząstek drobnych
FPF	(fine particle fraction) frakcja drobnych cząstek tj o wielkości 1 – 5 µm (w %)
PIF <sub>DPI</sub>	(peak inspiratory flow for given DPI) przepływ szczytowy wdechowy dla danego inhalatora suchego proszku
pMDI	(pressurized metered dose inhaler) dawkujący inhalator ciśnieniowy wyzwalany ręcznie lub synchronicznie; inhalator ciśnieniowy
V <sub>DPI</sub>	(inspired volume for given DPI) objętość wdechowa dla danego inhalatora suchego proszku

wytworzyć od samego początku inhalacji, ale może stopniowo dochodzić do jego maksymalnej wartości. Porwanie proszku z systemu dawkującego musi nastąpić jednak na początku wdechu bowiem tylko i wyłącznie wówczas chory jest w stanie cała objętością wdechu nie tylko wytworzyć tę chmurę aerozolu, ale również przenieść ją w głąb układu oddechowego. Powolne budowanie forsownego wdechu zmniejsza szanse penetracji aerozolu, tym samym zmniejsza jakość prowadzonego terapii inhalacyjnej. Wiąże się to z depozycją bardziej centralną. To stwierdzenie jednoznacznie podkreśla budowanie szybkości od samego początku wdechu. Opóźnienie akceleracji wdechu zmniejsza jednoznacznie zdolność zdeponowania aerozolu leczniczego generowanego przez DPI (14).

### Easyhaler

**Wykazano w badaniach doświadczalnych, iż Easyhaler dostarcza odpowiednią dawkę do dolnych dróg oddechowych nawet przy tak niskiej objętości wdechowej jak 750 ml, co wskazuje że dorośli u których obserwujemy zaostrzenie astmy lub ciężką**

**odstać POChP mogą bez obaw korzystać z tego inhalatora (15).**

Skoro niektóre inhalatory sprawdzają się lepiej u chorych generujących niskie przepływy wdechowe, niskie objętości wdechowe lub nie są w stanie przyspieszyć wdechu od jego samego początku, to czy taka grupa chorych będzie chętniej korzystała z tych inhalatorów? Jeżeli tak to mamy znakomite narzędzie poprawiającą adherencję leczenia, tj wybór optymalnego inhalatora. Zadowolenie chorego z wybranego inhalatora ma bezpośredni wpływ na wynik leczenia inhalacyjnego (16). Według Valero i wsp okazuje się, że chorzy zdecydowanie częściej korzystniej oceniali stosowany Easyhaler w porównaniu z Turbuhaler lub Dyskiem. Praca ta potwierdziła wcześniejsze publikacje, które wykazały preferencje stosowania Easyhaler w porównaniu z innymi DPI (17, 18).

Z przytoczonych prac nasuwa się wniosek, że większość chorych intuicyjnie wybierają inhalator, który im najbardziej odpowiada pod względem łatwości korzystania, optymalnego i łatwego wykorzystania w procesie terapii nawet w przypadku najcięższych zespołów obturacyjnych, jak wykazano w przypadku inhalatora suchego proszku Easyhaler. ■

Prace nadesłano  
12.04.2019  
Zaakceptowano do  
druku 18.04.2019

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. 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. 3. Berkenfeld K, Lamprecht A, McConville JT. Devices for dry powder drug delivery to the lung. *AAPS PharmSciTech.* 2015;16(3):479-90. 4. Pirozynski M. Easyhaler® - czym się wyróżnia na tle innych DPI? *Alergia.* 2017;44(2):44-6. 5. Grabowski M, Barg W, Chmielowiec B, Kopec A, Panaszek B. Zmiennosc szczytowego przepływu wdechowego (PIF) na zastawkach imitujących opory inhalatorów proszkowych w zaostrzeniu astmy i POChP. *Pneumonol Alergol Pol.* 2007;75(4):324-30. 6. Chrystyn H. Effects of Device Design on Patient Compliance: Comparing the Same Drug in Different Devices. *RDD Europe.* 2009:105-16. 7. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1308-31. 8. Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers—implications for in vitro testing. *J Aerosol Med.* 1993;6(2):99-110. 9. Cegla UH. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers. *Respir Med.* 2004;98 Suppl A:S22-8. 10. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med.* 2007;101(11):2395-401. 11. Bentur L, Mansour Y, Hamzani Y, Beck R, Elias N, Amirav I. Measurement of inspiratory flow in children with acute asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(4):304-7. 12. Newhouse MT, Nantel NP, Chambers CB, Pratt B, Parry-Billings M. Clickhaler (a novel dry powder inhaler) provides similar bronchodilation to pressurized metered-dose inhaler, even at low flow rates. *Chest.* 1999;115(4):952-6. 13. Koskela T, Malmstrom K, Sairanen U, Peltola S, Keski-Karhu J, Silvasti M. Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow. *Respir Med.* 2000;94(12):1229-33. 14. de Boer AH, Bolhuis GK, Gjaltema D, Hagedoorn P. Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers: Part 3: the effect of flow increase rate (FIR) on the in vitro drug release from the Pulmicort 200 Turbuhaler. *International Journal of Pharmaceutics.* 1997;153(1):67-77. 15. Abadelah M, Hazim F, Chrystyn H, Bagherisadeghi G, Rahmoune H, Larhrib H. Effect of maximum inhalation flow and inhaled volume on formoterol drug deposition in-vitro from an Easyhaler(R) dry powder inhaler. *Eur J Pharm Sci.* 2017;104:180-7. 16. Valero A, Ribo P, Maiz L, Barbero E, Calle M, Campo C, et al. Asthma patient satisfaction with different dry powder inhalers. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(2):133-8. 17. Haikarainen J, Selroos O, Löytänä T, Metsärinne S, Happonen A, Ryttilä P. Budesonide/Formoterol Easyhaler®: Performance Under Simulated Real-Life Conditions. *Pulm Ther* 2017;3(1):125-38. 18. Pirozynski 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.