



Dobór inhalatora suchego proszku (DPI) elementem krytycznym w powodzeniu terapii inhalacyjnej

Choice of dry powder inhaler (DPI) critical element in the success of inhalation therapy

S U M M A R Y

Inhaler choice is a critical element in optimizing and personifying inhalation therapy. This is especially important for patients on chronic therapy in advanced forms of obstructive pulmonary disease. Lack of understanding of patients' needs and the impact of inhalation physiology may contribute to the occurrence of exacerbations resulting from reduced deposited drug dose in the central and peripheral airways. Dry powder inhalers are characterized by different internal resistance. This feature allows the inhaler to be divided into high (Easyhaler), medium (e.g., Disc, Turbuhaler), and low-resistance inhalers (e.g., Aerolizer). Low-resistance dry powder inhalers require the highest flow generation from the patient. Several publications have shown that low-resistance inhalers also contribute to lower deposition. This is associated with the generation of a lower FPF, and a lower fine particle fraction equals poorer clinical aerosol efficacy, for the treatment of asthma / COPD. Few people pay attention to a rather important disadvantage of DPI - the variation in the emitted dose depending on the generated flow through the inhaler. The variability of the generated inhalation by the patient translates into significant variability of the delivered dose of therapeutic powder, thus contributing to poorer control of the disease process. A review of the available studies demonstrates that Easyhaler delivers consistently accurate doses over the life of the inhaler regardless of the conditions of storage or use by the patient.

Wybór inhalatora jest elementem krytycznym w optymalizacji i personifikacji terapii inhalacyjnej. Zwłaszcza ma to znaczenie dla chorych leczonych przewlekle, w zaawansowanych postaciach chorób obturacyjnych płuc. Brak zrozumienia potrzeb chorych, wpływu fizjologii inhalacji może przyczynić się do pojawienia się zaostrzeń wynikających z zmniejszonej deponowanej dawki leku w centralnych i obwodowych drogach oddechowych. Inhalatory suchego proszku charakteryzuje różny wewnętrzny opór. Dzięki niemu możliwy jest podział inhalatorów według tej cechy na wysoko – (Easyhaler), średnio – (np. Dysk, Turbuhaler) oraz niskooporowe (np. Aerolizer). Inhalatory suchego proszku niskooporowe wymagają od chorego generacji największego przepływu. W szeregu publikacjach wykazano, że inhalatory o niskim oporze wewnętrznym przyczynia się również do niższej depozycji. Związane jest to z wytworzeniem niższej FPF, a niższa frakcja drobnych cząstek to gorsza skuteczność kliniczna aerozolu, w przypadku leczenia astmy / POChP. Niewiele osób zwraca uwagę na dość istotną wadę DPI - wahania w emitowanej dawce zależne od generowanego przepływu przez inhalator. Zmienność wytwarzanego wdechu przez chorego przenosi się na znaczną zmienność dostarczanej dawki leczniczego proszku, tym samym przyczyniając się do gorszej kontroli procesu chorobowego. Przegląd dostępnych opracowań pozwala stwierdzić, że Easyhaler niezależnie od warunków przechowywania i użytkowania przez chorego, dostarcza niezmiennie dokładne dawki przez cały okres użytkowania inhalatora.

Pirożyński M.: TDobór inhalatora suchego proszku (DPI) elementem krytycznym w powodzeniu terapii inhalacyjnej. *Alergia*, 2021, 1; 19-22

Wybór inhalatora jest elementem krytycznym w optymalizacji i personifikacji terapii inhalacyjnej [1, 2]. Zwłaszcza ma to znaczenie dla chorych leczonych przewlekle, w zaawansowanych postaciach chorób obturacyjnych płuc. Brak zrozumienia potrzeb chorych, wpływu fizjologii inhalacji może przyczynić się do pojawienia się zaostrzeń wynikających z zmniejszonej deponowanej dawki leku w centralnych i obwodowych drogach oddechowych [3, 4]. Czynnikiem równie ważnym jest zachowanie się inhalatora w czasie manewrów oddychania. Zmienność

deponowanej dawki w odpowiedzi na różną szybkość wdechu i objętość wdychanego powietrza przez chorego jest istotną o ile nie jedyną z najważniejszych przyczyn niepowodzeń aerozoloterapii [5].

Historia DPI

Inhalatory suchego proszku (dry powder inhalers – DPI) początkowo stosowane były do leczenia zapaleń płuc. Firma Abbott wprowadzając Aerohaler przeznaczyła go do leczenia penicyliną zakażeń układu oddechowego. Ten sposób lecze-



Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński
ORCID
0000-0003-3611-4328

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

Kierownik
Prof. dr hab. med.
Michał Pirożyński

Słowa kluczowe:

Easyhaler; DPI;
zmienność dawki

Key words:

Easyhaler; DPI;
dose variability

nia wprowadzony w 1948 roku nie znalazł uznania. Inhalator nie cieszył się powodzeniem u chorych. Objawy niepożądane związane z podawaniem penicyliny do dróg oddechowych przyczyniły się do wstrzymania stosowania inhalatora suchego proszku w leczeniu zakażeń układu oddechowego. Ostatecznie Aerohaler został wycofany przez firmę Abbot 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.

Wraz z pojawieniem się nowego leku stosowanego w leczeniu astmy kromoglikanu disodowego o konsystencji proszku nierozpuszczalnego w wodzie konstruktorzy zostali niejako zmuszeni do stworzenia nowego, poręcznego i kieszonkowego inhalatora suchego proszku – Spinhaler [5]. Kolejny nowy inhalator proszkowy Rotahaler wprowadzono do stosowania w 1977 z nową molekułą – salbutamolem. Oba inhalatory oraz leki przy ich pomocy aerolizowane odniosły sukces. Inhalatory suchego proszku znalazły swoje zasłużone miejsce w terapii inhalacyjnej. Jednak przewaga inhalatorów ciśnieniowych dozujących (pMDI) w terapii inhalacyjnej 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. Zwracano uwagę przede wszystkim na błędy w ich stosowaniu, które wpływały na skuteczność i bezpieczeństwo terapii (Tabela 1).

Pomimo tych licznych wad, a przede wszystkim konieczność ładowania pojedynczych kapsulek przed inhalacją leku, to właśnie te inhalatory [Aerolizer (Novartis), Breezhaler (Novartis), Cyclohaler (TEVA) oraz Handihaler (Boehringer Ingelheim)] są szeroko stosowane przez chorych [6]. Z czasem inhalatory jed-

nodawkowe kapsułkowe były wypierane przez wygodniejsze do stosowania inhalatory wielodawkowe.

Najnowsze DPI

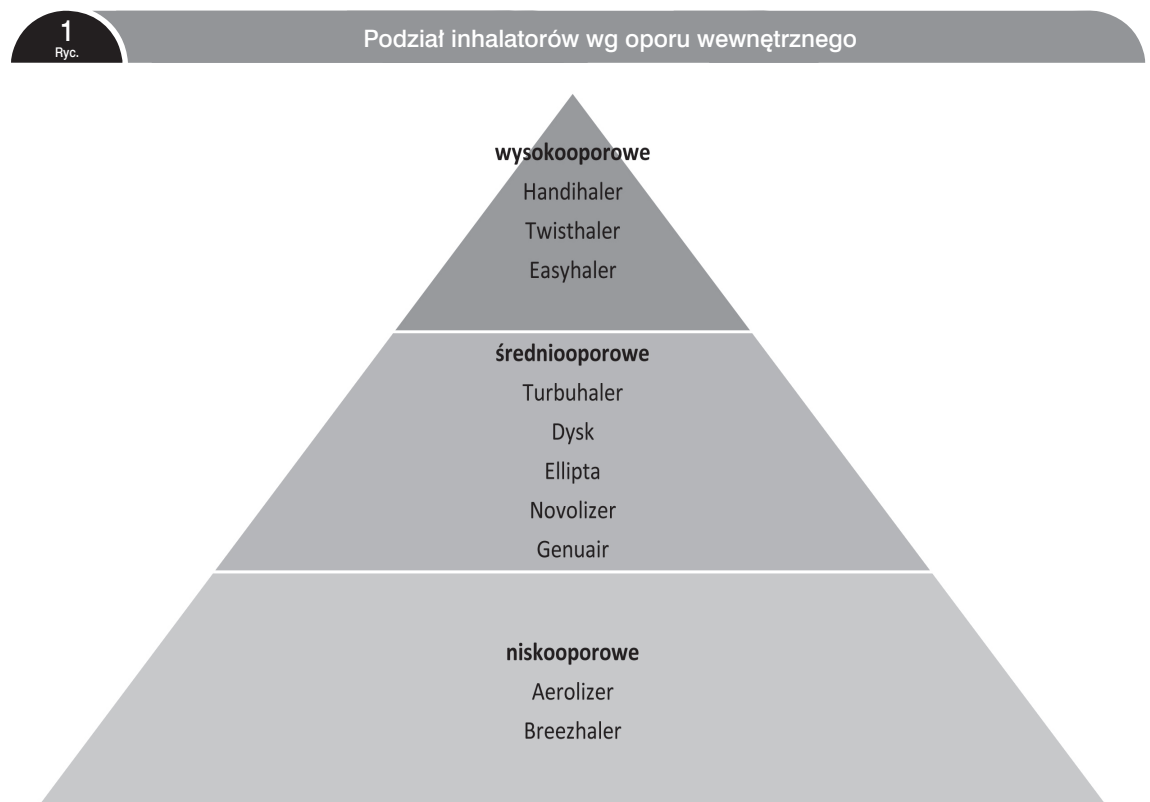
Wielodawkowe DPI dzielimy na blistrowe i rezerwarowe. Pierwszym wielodawkowym blistrowym DPI był Rotahaler, a kolejnym Diskhaler [7]. Najnowsze DPI wielodawkowe rezerwarowe to Dysk, Turbuhaler, Easyhaler, Genuair, NEXThaler, Spiromax [8].

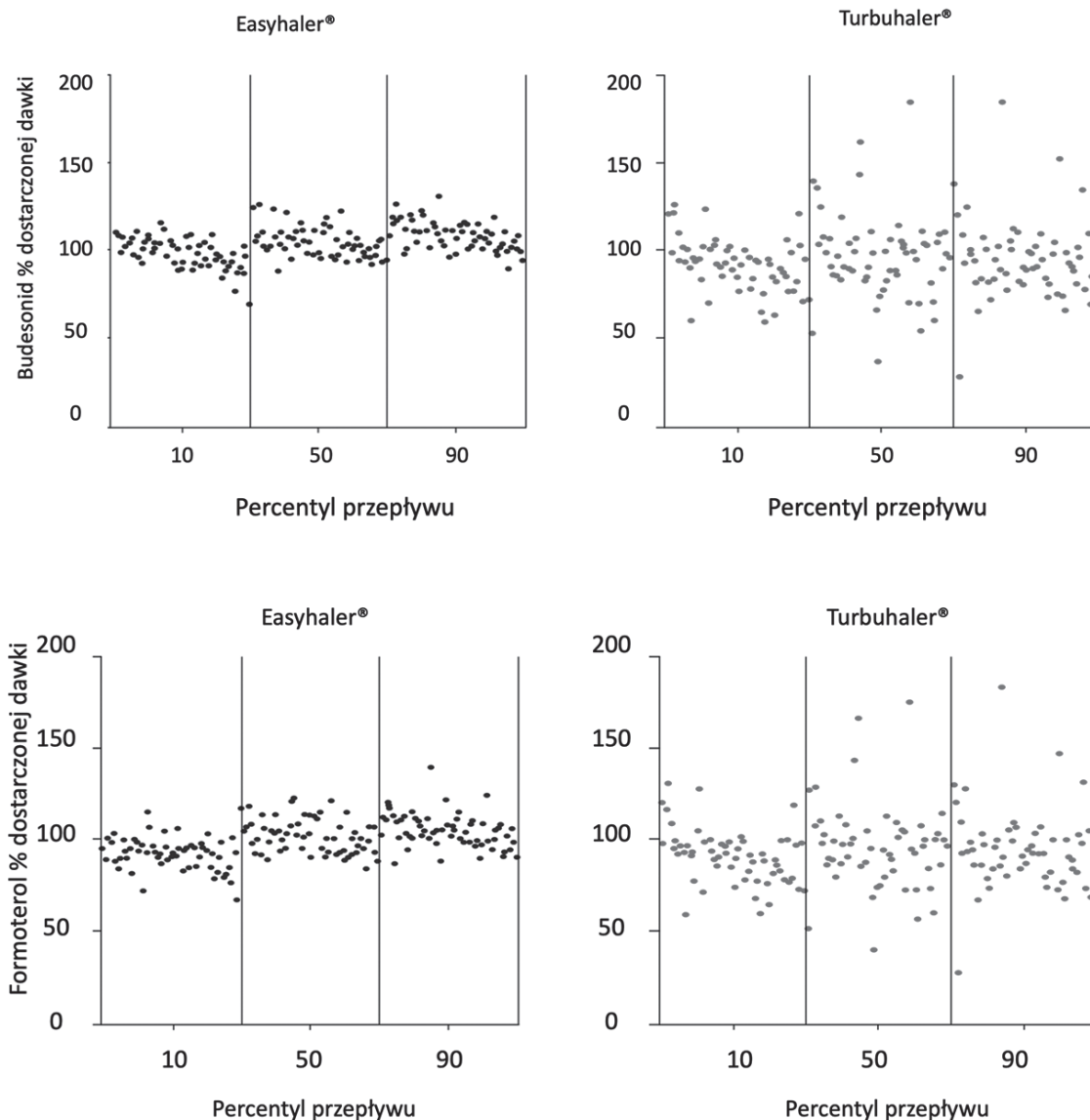
Inhalatory suchego proszku charakteryzuje różny wewnętrzny opór. Dzięki niemu możliwy jest podział inhalatorów według tej cechy na wysoko- (Easyhaler), średnio – (np. Dysk, Turbuhaler) oraz niskooporowe (np. Aerolizer) (Rycina 2) [9].

Wady DPI

Opór wewnętrzny inhalatorów może stanowić dla niektórych chorych bardzo trudną przeszkodę przy codziennym korzystaniu z nich. Szczególnie może być uciążliwy dla chorych z nasilonymi, zaawansowanymi zmianami chorobowymi układu oddechowego (np. utrwalone przewężenia oskrzeli), u których obserwujemy osłabienie mięśni oddechowych oraz trudności w wykonywaniu silnego, forsownego wdechu przez inhalator proszkowy. Dla tej grupy chorych najtrudniejsze w stosowaniu są inhalatory niskooporowe (np. Aerolizer, Breezhaler). Proszę zwrócić uwagę, że te właśnie inhalatory są najczęściej przepisywane chorym na zaawansowane postacię POChP.

Niskooporowe inhalatory suchego proszku wymagają od chorego generowania największego przepływu. W szeregu publikacjach wykazano, że inhalatory o niskim oporze wewnętrznym przyczyniają się również do niższej depozycji.





Związane jest to z wytworzeniem niższej FPF, a niższa frakcja drobnych cząstek to gorsza skuteczność kliniczna aerozolu, w przypadku leczenia astmy / POChP. Zatem grupa DPI niskoporowych wymagają największej staranności przy wykonywaniu inhalacji, ale i tak zmienność dostarczonej dawki w ich przypadku jest największa.

Niewiele osób zwraca uwagę na dość istotną wadę DPI - wahania w emitowanej dawce zależne od generowanego przepływu przez inhalator. Zmienność wytwarzanego wdechu przez chorego przenosi się na znaczną zmienność dostarczonej dawki leczniczego proszku, tym samym przyczyniając się do gorszej kontroli procesu chorobowego.

Dla zapewnienia dobrej, stałej kontroli procesu chorobowego konieczne jest dostarczenie stałej, przewidywalnej dawki leku z inhalatora. I to pomimo obserwowanej niezależnej od chorego zmienności przepływu powietrza przez inhalator.

Idealnym inhalatorem byłby taki, który dostarcza taką samą dawkę leku do obwodowych dróg oddechowych, o średnicy aerolizowanych cząstek między 1 – 5 μm niezależnie od przepływu generowanego przez chorego [9-11]. Istotnym zagadnieniem jest stwierdzenie, że dawka emitowana niezależnie od stopnia zawilgocenia, niestarannego przechowywania i stosowania byłaby podobna, niezależnie od tego czy inhalator jest nowy czy też stosowany przez jakiś czas.

Easyhaler, Turbuhaler, Dysk

Oceniając w badaniach rejestracyjnych inhalator Easyhaler (zawierający substancje czynną budesonid – formoterol oraz flutykazonu – salmeterol) wykazano, że zachowywał się on porównywalnie do swoich innowacyjnych odpowiedników (Budesonid – Formoterol Turbuhaler oraz Flutykazonu – Salmeterol Dysk). Niezależnie czy pomiar

Prace nadesłano
15.03.2021
Zaakceptowano do
druku 26.03.2021

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

wykonywano na początku cyklu życia inhalatora czy pod jego koniec [12]. Kilka czynników może potencjalnie wpłynąć na jednorodność dostarczonej dawki (DD) lub dawki drobnych cząstek (FPD) z DPI. W tym te związane z prze-

stych są bardzo ważne. Pokazują, jak inhalator będzie się zachowywał w okresie swojej żywotności – tj. od pierwszego wyzwolenia dawki leku do wykorzystania ostatniej dawki, w zmiennych warunkach użytkowania. Turpeinen i wsp. w badaniu in vitro potwierdził niezawodność i spójność dawkowania inhalatorów S-F Easyhaler przez cały okres użytkowania inhalatora. Praca ta dostarczyła wskazań na temat ich wytrzymałości, wydajności i funkcjonowania w warunkach rzeczywistego użytkowania, o czym świadczy nieznaczny wpływ upuszczania, wibracji, narażenie na wilgoć oraz zamrażanie i rozmrażanie [12]. W porównaniu z inhalatorem Dysk – produktu innowacyjnego zawierającego salmeterol oraz flutykazonu zachowywał się w badaniach laboratoryjnych podobnie. Warto jednak zwrócić uwagę, że MMAD w przypadku salmeterol oraz flutykazonu dla tego inhalatora wyniosły odpowiednio 2,55 μm oraz 2,82 μm [12].

Inhalator Easyhaler jest inhalatorem suchego proszku, którego działanie zależne jest od generowanego wdechu chorego. Porównując działanie tego inhalatora z innym DPI – Turbuhaler® zwraca uwagę mniejsza od tego ostatniego zależność od wdechu chorego [11] (Rycina 2). Na Rycinie 2 przedstawiono dawkę dostarczoną budesonidu i formoterolu przy trzech różnych percentylach przepływu z inhalatorów Easyhaler i Turbuhaler. W przypadku inhalatora Easyhaler (zarówno dla budesonidu jak i formoterolu) zmienność ta była istotnie statystycznie mniejsza we wszystkich badanych przepływach [11]. Badano również wpływ „starzenia” się inhalatora na wartość MMAD w przypadku obu inhalatorów – wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

Wyższe przepływy skutkowały niższymi wartościami MMAD dla obu inhalatorów przy przejściu od 10 percentyla przepływów do 90 percentyla. W przypadku budesonidu MMAD zmniejszył się w przypadku inhalatora Easyhaler z 2,5 do 2,2 μm a w przypadku inhalatora Turbuhaler z 2,3 do 2,0 μm . Odpowiednie wartości dla formoterolu wynosiły z 3,0 do 2,7 μm dla inhalatora Easyhaler oraz od 2,7 do 2,5 μm w przypadku inhalatora Turbuhaler.

W badaniach in vitro inhalatora Easyhaler wykazano, że urządzenie to, w porównaniu z innymi inhalatorami DPI dostępnymi na rynku, zbliżyło się bardziej do "idealnego inhalatora" [13, 14]. Porównanie to dotyczyło głównie inhalatora Turbuhaler. Ostatnio pojawiły się opracowania wykazujące podobne cechy w stosunku do inhalatora Dysk [12].

Przegląd tych opracowań pozwala stwierdzić, że Easyhaler niezależnie od warunków przechowywania i użytkowania przez chorego, dostarcza niezmiennie dokładne dawki przez cały okres użytkowania inhalatora. ■

1

Tab.

Wady inhalatorów suchego proszku (DPI) [5]

Niektóre jednodawkowe – konieczność ładowania pojedynczych kapsulek

Konieczność optymalnego umiejscowienia inhalatora przy pobieraniu proszku wdchem

Emisja dawki leku zależna od generowanego przepływu

Szybki wdech konieczny do aerolizacji trudny do osiągnięcia dla dzieci oraz osób starszych, ale również chorych z zaawansowanymi zmianami chorobowymi dróg oddechowych

Niskie dawki dostarczane przy małym generowanym przepływie

Wahania w emitowanej dawce zależne od generowanego przepływu przez inhalator

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.

MMAD dla różnych percentyli przepływu dla Easyhaler i Turbuhaler [11]

Inhalator	MMAD przy różnych percentylach przepływu (w μm)		
	Przepływ minimalny (10 percentyl) Budesonid / Formoterol	Przepływ środkowy (50 percentyl) Budesonid / Formoterol	Przepływ maksymalny (90 percentyl) Budesonid / Formoterol
Easyhaler	2,5 / 3,0	2,3 / 2,8	2,2 / 2,7
Turbuhaler	2,3 / 2,7	2,1 / 2,5	2,0 / 2,5

chowywaniem lub transportem (np. wahania temperatury lub wilgotności i/lub wibracje) i nieostrożnym obchodzeniem się przez pacjenta (np. upuszczenie) [12, 13].

Badania laboratoryjne odzwierciedlające zachowanie się inhalatora w warunkach zbliżonych do rzeczywi-

Piśmiennictwo: 1. Alvarez-Gutierrez, F.J., et al., Preference for Easyhaler(R) Over Previous Dry Powder Inhalers in Asthma Patients: Results of the DPI PREFER Observational Study. Patient Prefer Adherence, 2021. 15: 349-358. 2. Chrystyn, H., Lavorini, F. The dry powder inhaler features of the Easyhaler that benefit the management of patients. Expert Rev Respir Med, 2020. 14(4): p. 345-351. 3. Sosnowski, T., Pirożyński, M. Podstawy teoretyczne aerolizacji, w ABC Nebulizacji, M. Pirożyński, (red). 2015, ViaMedica: Gdańsk. 10-26. 4. Pirozynski, M., Sosnowski, T.R. Inhalation devices: from basic science to practical use, innovative vs generic products. Expert Opin Drug Deliv, 2016. 13(11): 1559-1571. 5. Pirożyński, M., Inhalatory suchego proszku (dry powder inhalers – DPI) łatwe do stosowania dla wszystkich chorych? Alergia, 2019. 2: 11 - 15. 6. Emeryk, A., et al., Polski Przewodnik Inhalacyjny Wydanie II. 2. ed. 2021, Gdańsk: Via Medica. 7. Berkenfeld, K., Lamprecht, A., McConville, J.T. Devices for dry powder drug delivery to the lung. AAPS PharmSciTech, 2015. 16(3): 479-90. 8. Pirożyński, M., Easyhaler® - czym się wyróżnia na tle innych DPI? Alergia, 2017. 44(2): 44-46. 9. Laube, B.L., et al., What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J, 2011. 37(6): 1308-31. 10. Lavorini, F., Pistolesi, M., Usmani, O.S. Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology. Multidiscip Respir Med, 2017. 12: 11. 11. Haikarainen, J., et al., Budesonide/Formoterol Easyhaler®: Performance Under Simulated Real-Life Conditions. Pulmonary Therapy, 2017. 3(1): 125-138. 12. Turpeinen, A., et al., Consistent Dosing Through the Salmeterol-Fluticasone Propionate Easyhaler for the Management of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Robustness Analysis Across the Easyhaler Lifetime. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2020. doi.org/10.1089/jamp.2020.1592. 13. Chrystyn, H., Closer to an 'ideal inhaler' with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler. Clin Drug Investig, 2006. 26(4): 175-83. 14. Chrystyn, H., Haahela, T. Real-life Inhalation Therapy – Inhaler Performance and Patient Education Matter. European Respiratory Disease, 2012. 8(1): 11-18