

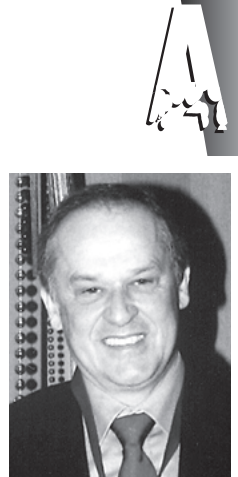
Łatwość obsługi DPI drogą do sukcesu terapii inhalacyjnej

Ease of use of DPI as a way to success of inhalation therapy

SUMMARY

Dry powder inhalers (DPIs) are one of the most popular therapeutic aerosol generators used in the treatment of obstructive respiratory diseases. The beginning of their popularity in therapy is associated with the introduction of disodium cromoglycate and a therapeutic DPI dedicated to this substance, called Spinhaler, into widespread use in the treatment of asthma. This inhaler was relatively simple to use and its principle of operation was based on aerosolization of a portion of the therapeutic powder. The principle of operation of the DPI regardless of its design is based on the same principle. A measured portion of the drug is transferred to the chamber where the powder is aerosolized. The energy required to produce the aerosol comes from the patient's inhalation. DPIs have a colossal advantage over pMDIs in that the patient does not have to coordinate inspiration with aerosol release. The first step in the preparation of a portion of the powder is the introduction of the powder into the chamber, where entrainment of the powder occurs. This phenomenon does not depend on the design of the inhaler; the principle is the same for single-dose (e.g., capsule) or multi-dose (reservoir or multi-dose blistered portions) DPIs. Most designers of DPIs for the treatment of asthma and COPD have chosen multi-dose devices. One reason is that they believe patients will do better with a single multi-dose device rather than one into which a capsule with a measured dose of medication must be inserted each time. Multi-dose DPIs must be designed to overcome two potential major problems: ensuring accurate dosing of powder doses at the time of use and minimizing exposure to moisture during storage. There is no evidence that DPIs with high internal resistance are superior to those with low internal resistance. The inspiratory muscle work required to activate the DPI and penetrate the drug into the respiratory system is almost the same for high low resistance inhalers. Healthy people prefer moderate and high resistance inhalers. Low-resistance DPIs should not be considered the best-performing DPIs; they require a higher inspiratory airflow rate and more effort, which often cannot be achieved by people suffering from disease-induced severe airflow limitation (severe asthma, COPD). Inhaler inexperience, certain DPIs, female gender, older age, asthma/COPD exacerbation, and lower GOLD group and neurological status of the patient are the most important factors influencing incorrect inhalation technique among patients. Easyhaler is a three-stage, lightweight, compact and easy-to-use DPI. It has advantages over older DPIs, including maintaining the uniformity of the emitted dose under different real-world conditions. Patients in many studies have indicated this inhaler as easy to use, patient-friendly. It appears that regardless of the type of inhaled medication, patient preference for a particular inhaler is critical to achieving long-term asthma control. Choosing the right device increases adherence, reduces errors in inhalation technique, and improves patient satisfaction. There are many inhalers that are capable of delivering therapeutic aerosol to the patient's lungs. The multiplicity of devices and the complex phenomena of poor patient compliance and inability to use the inhaler remain the most serious problems in inhalation therapy. They make it difficult for clinicians to choose the right device for the patient. All efforts should be made to ensure that the inhaler selected for our patients meets the requirements of the ideal inhaler. There is rarely a single best device for a patient and the choice should be made with the patient taking into account parameters that are important to the actual user, such as size, portability and ease and reliability of daily use. These features valued by patients may not always be medically important, but with adherence, they can be a determining factor in the success of treatment.

Inhalatory suchego proszku (DPI) są jednym z najpopularniejszych generatorów aerozolu leczniczego stosowanych w leczeniu chorób obturacyjnych układu oddechowego. Początek ich popularności w terapii wiąże się z wprowadzeniem do powszechnego użycia w leczeniu astmy kromoglikanu disodowego i dedykowanego tej substancji leczniczego DPI o nazwie Spinhaler. Wspomniany inhalator był stosunkowo prosty w obsłudze, a jego zasada działania opierała się na aerosolizacji porcji proszku leczniczego. Zasada działania DPI bez względu na jego budowę opiera się na tej samej zasadzie. Odmierzona porcja leku jest przenoszona do komory, w której dochodzi do aerosolizacji sypkiego proszku. Energia niezbędna do wytworzenia aerozolu pochodzi z wdechu chorego. DPI mają kolosalną przewagę na pMDI, bowiem chory nie musi koordynować wdechu z wyzwoleniem aerozolu. Pierwszy etap przygotowania porcji proszku polega na wprowadzeniu proszku do komory, w której następuje porwanie proszku. Zjawisko to nie zależy od budowy inhalatora, zasada jest taka sama dla DPI jednodawkowych (np. kapsułkowych) czy wielodawkowych (rezerwuuarowych czy w wielodawkowych porcji blistrowanych). Większość konstruktorów DPI do terapii astmy i POChP wybrało urządzenia wielodawkowe. Jedną z przyczyn jest mniemanie, że chorzy sobie lepiej poradzą z jednym urządzeniem zaopatrzone w wiele dawek leku, a nie takim do którego musimy za każdym razem wprowadzać kapsułkę z odmierzoną dawką leku. Wielodawkowe DPI muszą być zaprojektowane tak, aby pokonać dwa potencjalne główne problemy: zapewnienie dokładnego dozowania dawek proszku w momencie użycia oraz zminimalizowanie narażenia na wilgoć podczas przechowywania. Brak dowodów na to by DPI o wysokim oporze wewnętrznym były lepsze od tych z niskim oporem wewnętrznym. Praca mięśni wdechowych wymagana do uruchomienia DPI i penetracji leku do układu oddechowego jest prawie taka sama dla inhalatorów o wysokim i niskim oporze. Osoby zdrowe preferują inhalatory o umiarkowanym i wysokim oporze. DPI o niskim oporze nie powinny być uważane za najlepiej działające DPI, wymagają one większej szybkości wdechowego przepływu powietrza i większego wysiłku, czego często nie mogą osiągnąć osoby cierpiące na spowodowane chorobą znaczne ograniczenie przepływu powietrza (ciężka astma, POChP). Brak doświadczenia w stosowaniu inhalatorów, niektóre DPI, płeć żeńska, starszy wiek, zaostrzenie astmy / POChP, i niższa grupa GOLD oraz stan neurologiczny chorego to najważniejsze czynniki wpływające na nieprawidłową technikę inhalacji wśród chorych. Easyhaler™ jest trzystopniowym, lekkim, kompaktowym i łatwym w obsłudze DPI. Ma on zalety w porównaniu ze starszymi DPI, w tym zachowanie jednorodności emitowanej dawki w różnych warunkach rzeczywistych. Chorzy w wielu badaniach wskazywali na ten inhalator jako łatwy do stosowania, przyjazny dla chorych. Wydaje się, że niezależnie od rodzaju leku wziewnego, preferencje pacjenta dotyczące konkretnego inhalatora mają kluczowe znaczenie dla osiągnięcia długotrwałej kontroli astmy. Wybór odpowiedniego urządzenia zwiększa przestrzeganie zaleceń, zmniejsza liczbę błędów w technice inhalacji i poprawia satysfakcję pacjenta. Istnieje wiele inhalatorów, które są w stanie dostarczyć aerozol leczniczy do płuc chorego. Mnogość urządzeń i złożone zjawiska związane z słabym przestrzeganiem zaleceń przez chorych oraz nieumiejętność posługiwania się inhalatorem pozostają najważniejszymi problemami w terapii inhalacyjnej. Utrudniają one klinicyście wybór odpowiedniego urządzenia dla chorego. Należy dążyć z wszystkich sił by wybrany inhalator dla naszych chorych spełniał wymogi inhalatora idealnego. Rzadko istnieje jedno najlepsze urządzenie dla danego pacjenta, a wybór powinien być dokonany wspólnie z pacjentem z uwzględnieniem parametrów, które są ważne dla rzeczywistego użytkownika, takich jak rozmiar, poręczność czy łatwość i pewność w codziennym stosowaniu. Te cechy cenione przez pacjentów mogą nie zawsze być istotne z medycznego punktu widzenia, ale dzięki przestrzeganiu zaleceń mogą być czynnikiem decydującym o powodzeniu leczenia.



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

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

Słowa kluczowe:
DPI – adherencja –
astma

Key words:
DPI - adherence -
asthma

Początki zastosowania terapii inhalacyjnej w leczeniu chorób dróg oddechowych i płuc sięgają czasów Hipokratesa. Proponował on w leczeniu kaszlu wdychanie pary wodnej.

Na przełomie wieku XIX i XX terapia inhalacyjna dominowała w ośrodkach balneologicznych, np. w Bad Reichenhall, w których to pacjenci byli leczeni aerozolem soli fizjologicznej z powodu różnych chorób płuc. Te inhalacje były włączane wszystkim kuracjom między okresami zaprogramowanego odpoczynku i zalecanych ćwiczeń. Firmy takie jak Bosch i Pari w Niemczech oraz DeVilbiss w USA opracowały nebulizatory elektryczne napędzane sprężarką. Były one "nowoczesnym" zamiennikiem "Grossmutter's Dampfopf" (kociołka parowego babci) [1].

Wówczas niewiele wiedziano na temat zależności między wielkością cząstek a ich rozkładem lub tego, gdzie aerozole trafiają do układu oddechowego. Choć należy wspomnieć, że pierwsze prace o depozycji cząstek w drogach oddechowych, oraz zależności lokalizacji opadania cząstek od ich wielkości pochodzą już z XIX wieku. Waldenberg w 1872 roku wykazał, że 25% atomizowanego roztworu deponuje w jamie ustno-gardłowej, a tylko około 30% penetruje tchawicę. Ten

sam autor był tym który po raz pierwszy uzależnił wielkości masy deponowanej cząstek od parametrów fizjologicznych człowieka, m.in. od objętości oddechowej (TV). Był również jednym z pierwszych który zalecał przepłukiwanie jamy ustnej po każdej inhalacji [2, 3].

Podanie leków bezpośrednio do układu oddechowego, wykorzystując do tego aerozole lecznicze nie tylko służy leczeniu chorób układu oddechowego (astmy, zapalenia oskrzeli, POChP, zakażeń). Aerozoloterapia ma również znaczenie w dostarczaniu do płuc substancji o działaniu systemowym (np. leczenie cukrzycy, zaburzeń hormonalnych, podawanie szczepionek) [4-6].

Potencjalne korzyści wynikające z zastosowania drogi wziewnej w terapii są znane od dawna, ale znaczenie dobrej jakości urządzeń inhalacyjnych, które niezawodnie dostarczają leki do płuc, doceniono dopiero w ciągu ostatnich 25 lat [7].

Leki podawane są drogą wziewną w postaci aerozoli złożonych z cząstek stałych lub kropelek cieczy. Chmura aerozolu leczniczego wytwarzana jest przez inhalatory. Składa się ona najczęściej z cząstek o różnej wielkości, co oznacza, że najczęściej jest ona heterodispersyjna. Aerozole monodispersyjne, w których wszystkie cząstki mają w przybliżeniu

2

Tab.

Podział DPI i przykłady inhalatorów

Nazwa inhalatora	Przykłady stosowanych produktów leczniczych (substancja czynna)
DPI jednodawkowe	
Kapsułkowe	
• Spinhaler*	Intal (kromoglikanu disodowy)*
• Rotahaler*	Ventolin (salbutamol)*
• Aerolizer oraz generyki	Foradil (formoterol); Bratus (bromek tiotropium); Flutykson (flutykazon);
• Breezhaler	Miflonide (budesonid); Seebri (glikopirynium); Atecura (indakaterol + mometazon); Enerzair (indakaterol + glikopirynium + mometazon); Onbrez (indakaterol); Ultibro (glikopirynium + indakaterol)
• Podhaler	Tobi Podhaler (tobramycyna)
• Handihaler	Spiriva (bromek tiotropium)
DPI Wielodawkowe	
Blistry	
• Rotadisk*	Ventolin (salbutamol)
• Dysk + generyki	Flixotide (flutykazon); Serevent (salmeterol); Seretide (flutykazon + salmeterol); Asaris (flutykazon + salmeterol); Salmex ((flutykazon + salmeterol))
• Eliпта	Anoro (bromek umeklidynium + wilaterol); Incruse (bromek umeklidynium); Relvar (furoinian flutykazonu + wilanterolu)
• Elpenhaler	Symflusal (flutykazon + salmeterol)
• Forspiro	AirFluSal (flutykazon + salmeterol); Airbufo (budesonid + formoterol)
• Exubera*; **	Insulina
Rezerwurowe	
• Turbuhaler	Oxis (formoterol); Pulmicort (budesonid); Symbicort (budesonid + formoterol)
• Novolizer*	Budelin (budesonid); Ventilastin (salbutamol); Tafen (budesonid)
• Twisthaler	Asmanex (mometazon)
• Spiromax	DuoResp (budesonid + formoterol)
• Easyhaler	Budesonide (budesonid); Bufomix (budesonid + formoterol); Buventol (salbutamol); Formoterol (formoterol); Salfumix (flutykazon)
• NEXThaler	Fostex (beklometazon + formoterol)

* - obecnie niedostępne w Polsce; ** - jedyny obecnie DPI aktywny



ten sam rozmiar, nie są zwykle spotykane w produktach farmaceutycznych, chociaż mogą być wytwarzane przy użyciu specjalistycznego sprzętu.

Inhalatory stosowane w terapii inhalacyjnej to inhalatory bierne (wymagające energii zewnętrznej do wytworzenia aerozolu, własnego oddechu chorego) lub czynne (aerozol jest wytwarzany bez udziału chorego, jego wdech służy wyłącznie do pobrania chmury aerozolu do dróg oddechowych) [8]. Wśród czynnych wyróżniamy inhalatory pMDI oraz nebulizatory, a wśród biernych DPI.

Inhalatory suchego proszku (DPI)

Inhalatory suchego proszku (DPI) są jednym z najpopularniejszych generatorów aerozolu leczniczego stosowanych w leczeniu chorób obturacyjnych układu oddechowego. Początek ich popularności w terapii wiąże się z wprowadzeniem do powszechnego użycia w leczeniu astmy kromoglikanu disodowego i dedykowanego tej substancji leczniczego DPI o nazwie Spinhaler [9-11]. Wspomniany inhalator był stosunkowo prosty w obsłudze, a jego zasada działania opierała się na aerolizacji porcji proszku leczniczego. Zasada działania DPI bez względu na jego budowę opiera się na tej samej zasadzie. Odmierzona porcja leku jest przenoszona do komory, w której dochodzi do aerolizacji sypkiego proszku (Rycina 1). Energia niezbędna do wytworzenia aerozolu pochodzi z wdechu chorego. DPI mają kolosalną przewagę nad pMDI, bowiem chory nie musi koordynować wdechu z wyzwoleniem aerozolu. Pierwszy etap przygotowania porcji proszku polega na wprowadzeniu proszku do komory, w której następuje porwanie proszku. Zjawisko to nie zależy

od budowy inhalatora, zasada jest taka sama dla DPI jednodawkowych (np. kapsułkowych) czy wielodawkowych (rezerwuarów czy w wielodawkowych w postaci porcji blistrowanych) (Tabela 2) [12].

3

Tab.

Podział DPI oparty na ich oporze wewnętrznym i spadku ciśnienia w urządzeniu

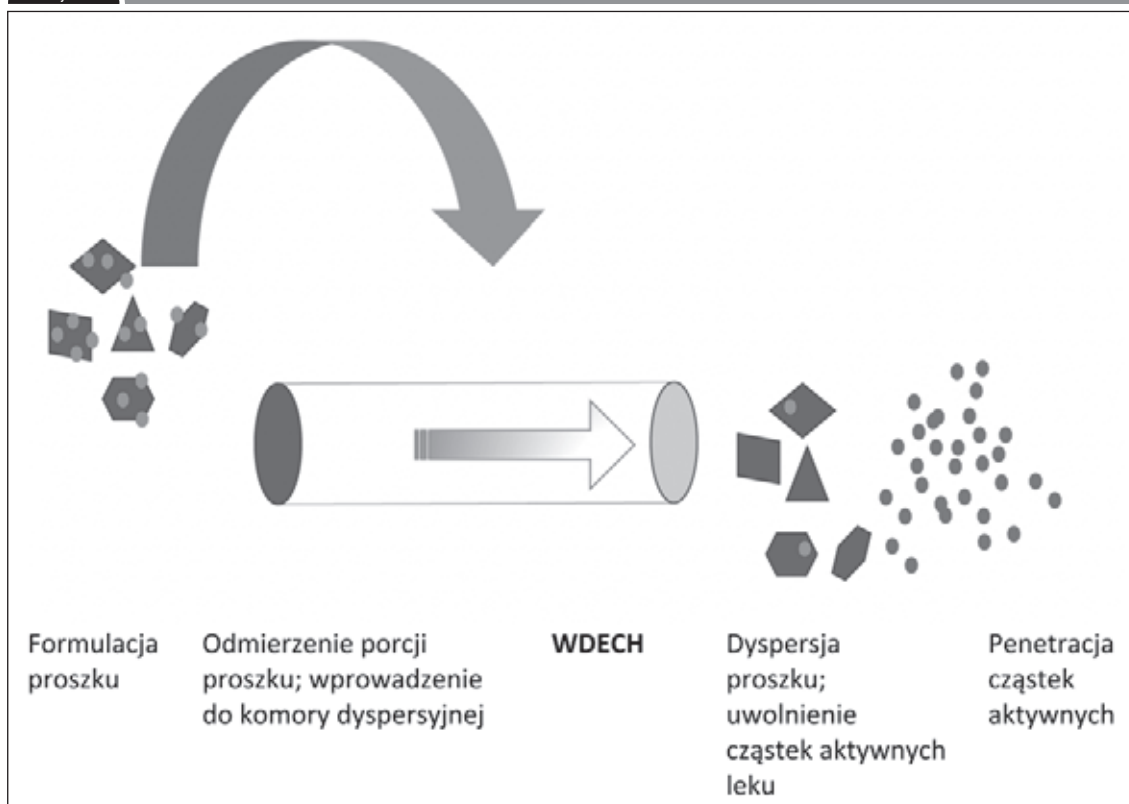
DPI	Spadek ciśnienia w urządzeniu
nisko odporowe	< 5 Mbar 1/2 L/min-1
średnio odporowe	5 – 10 Mbar 1/2 L/min-1
wysoko odporowe	> 10 Mbar 1/2 L/min-1

Każdy DPI zawiera preparat w postaci proszku, który najczęściej składa się z uporządkowanej mieszaniny zmikronizowanego leku (o średnicy <math>< 5 \mu\text{m}</math>) i większych cząstek nośnika – laktozy lub glukozy, które są wymagane do poprawy właściwości przepływu proszku (Rycina 1). Wdech chorego ukierunkowany jest w postaci strumienia powietrza na wysypaną odmierzoną porcję proszku. Ponieważ DPI są uruchamiane oddechem, nie ma potrzeby synchronizowania wdechu z uruchomieniem inhalatora. Jednak rozproszenie proszku na cząstki respirabilne zależy od wytworzenia przepływu turbulentnego w inhalatorze. To sprawność mięśni wdechowych chorego jest elementem krytycznym dla przeprowadzenia prawidłowego, silnego i odpowiednio długiego wdechu. Wytworzenie odpowiedniego turbulentnego przepływu jest funkcją zarówno zdolności pacjenta do wdychania proszku przy wystarczająco dużej prędkości przepływu wdechowego, jak i samej konstrukcji urządzenia proszkowego.

1

Ryc.

Zasada działania DPI (modyfikacja [7])



Różnice w oporze wewnętrznym i natężeniu przepływu wdechowego przez urządzenie w przypadku niektórych najczęściej stosowanych DPI [18, 19]

DPI	Opór wdechowy DPI (kPa 0,5 L/min)	Natężenie przepływu wdechowego (L/min)
Breezhaler	0.017	111
Aerolizer	0.019	102
Ellipta	0.027	74
Novolizer	0.027	72
Dysk	0.027	72
Genuair	0.031	64
NEXThaler	0.036	54
Turbuhaler	0.039	54
Easyhaler	0.046	30
Handihaler	0.058	37

Większość systemów dozowania proszku wymaga zastosowania substancji nośnikowej. Na duże cząstki nośników nanoszona jest substancja aktywna (lecznicza). Taka „konstrukcja” proszku leczniczego umożliwia łatwiejsze wydostanie się proszku z inhalatora. Stosowane nośniki to m.in. laktoza i glukoza. Wielkość i charakterystyka powierzchni cząstek w mieszaninie proszków wpływa na to, jak preparat „wypływa” z urządzenia.

Dostarczenie chmury aerozolu leczniczego do płuc wymaga, aby aerozol leczniczy był tworzony przez cząstki o odpowiedniej wielkości. Cząstki aktywnej substancji leczniczej najczęściej są rzędu 1 do 2 μm , natomiast wielkość cząstek nośnika (laktozy lub glukozy) może wynosić od około 20 do 65 μm . W związku z tym większość nośnika osadza się w samym ustniku inhalatora lub gardle chorego.

Jak wspominałem proszek leczniczy jest w odpowiedni sposób przygotowany. Rozzerwanie większych agregatów cząstek, czy porwanie małych cząstek proszku leczniczego z powierzchni większych cząstek nośnika wymaga znacznego nakładu energii. W trakcie porywania proszku dochodzi do jego deagregacji. Wdech i przepływ proszku przez kanały wewnętrzne DPI muszą być na tyle silne, by znieść działanie sił wzajemnego przyciągania (siły auto adhezji) oraz między cząstkami leku a ziarnami nośnika (siły adhezji) [8, 13] (Rycina 1). Sam przepływ powietrza może nie wystarczyć do uwolnienia drobin aktywnego leku z cząstek nośnika, dla przezwyciężenia sił adhezji i kohezji, stąd różnice w budowie DPI. Różnią się one budową w celu wymuszenia turbulentnego przepływu w kanałach wewnętrznych inhalatora, wibracji oraz zmuszenia cząstek do zderzeń w celu uwolnienia mniejszych drobin leku z powierzchni nośnika. Zmikronizowane cząstki leku są wystarczająco małe, aby dostać się do płuc, podczas gdy większe cząstki nośnika odkładają się w górnych drogach oddechowych.

W rzeczywistości oddzielenie leku od nośnika jest prawie zawsze niekompletne i część leku pozostaje na powierzchni nośnika, a także odkłada się w górnych drogach oddechowych. To jest m.in. powodem występowania lokalnych działań niepożądanych leków inhalacyjnych [6].

DPI tworzą zaawansowany system inhalacyjny, w którym przygotowana jest stała odmierzona dawka sypkiego proszku. Następnie dawka ta jest przenoszona do komory,

w której zawieszony jest proszek w powietrzu. Następuje dyspersja proszku i uwolnienie cząstek leku, które następnie penetrują drogi oddechowe i deponują na powierzchni błony śluzowej oskrzeli (Rycina 1). Połączenie tych trzech czynników – specyficznej budowy inhalatora, formulacji proszku do inhalacji i generowanego przepływu w kanałach wewnętrznych DPI, pozwala na dokonanie optymalnej inhalacji cząstek leku.

Wszystkie dostępne obecnie DPI są inhalatorami pasywnymi, co oznacza, że pacjent musi dostarczyć energię do rozproszenia aerozolu. Wydajność tych urządzeń zależy zarówno od formulacji proszku leczniczego, jak i od geometrii kanałów w urządzeniu, która wpływa na przepływ powietrza przez kanały wewnętrzne. Dlatego też często te inhalatory jednodawkowe (kapsułkowe) są dedykowane konkretnym produktom leczniczym, dla których zostały stworzone. Nie mogą być stosowane dla innych leków np. inhalator z produktu A z kapsułkami A, nie może być używany dla kapsulek B [12].

Nie zawsze docenia się fakt, że DPI poprzedzają pMDI. W latach 40-tych XX wieku Abbott Laboratories opatentowało pierwszy DPI – Aerohalor. Był on stosowany do inhalacji penicyliny w leczeniu zakażeń układu oddechowego oraz do inhalacji leków o działaniu bronchodilatacyjnym [14, 15]. Jednak ten pierwszy DPI nie spotkał się z życzliwym przyjęciem, m.in. na skutek działań niepożądanych związanych z inhalacją penicyliny.

Inhalatory suchego proszku (DPIs) są szeroko stosowane w terapii astmy. Charakteryzują się cechami, które mogą wpływać na adhezję, tym samym na skuteczność terapii inhalacyjnej.

Wszystkie pasywne DPI działają w oparciu o zasadniczo podobne zasady, ale istnieją wyraźne różnice w konstrukcji i wydajności poszczególnych urządzeń. DPI różnią się między sobą, m.in. przez opór, jaki stawiają przepływowi powietrza. Natężenie przepływu powietrza wdychanego przez DPI jest w przybliżeniu proporcjonalne do pierwiastka kwadratowego spadku ciśnienia na nim. Każdy DPI ma unikalny opór przepływu powietrza. Maksymalne natężenie przepływu wdychanego powietrza w DPI o wysokim oporze wewnętrznym, może wynosić 30 L/min, podczas gdy natężenie przepływu, które można uzyskać w DPI o niskim oporze, może wynosić > 120 L/min. Ze względu na różnice w oporach przepływu, działanie dwóch DPI powinno być zawsze porównywane przy danym stałym spadku ciśnienia, a nie przy stałym natężeniu prze-



plywu. Spadek ciśnienia o wartości 4 kPa jest standardem w badaniach DPI wg EMA [16].

Brak dowodów na to by DPI o wysokim oporze wewnętrznym były lepsze od tych z niskim oporem wewnętrznym (Tabela 4). Praca mięśni wdechowych wymagana do uruchomienia DPI i penetracji leku do układu oddechowego jest prawie taka sama dla inhalatorów o wysokim i niskim oporze. Osoby zdrowe preferują inhalatory o umiarkowanym i wysokim oporze [17].

DPI o niskim oporze nie powinny być uważane za najlepiej działające DPI, wymagają one większej szybkości wdechowego przepływu powietrza i większego wysiłku, czego często nie mogą osiągnąć osoby cierpiące na spowodowane chorobą znaczne ograniczenie przepływu powietrza (ciężka astma, POChP) [18].

Odpowiedni wybór inhalatora DPI, uwzględnienie preferencji i opinii pacjentów może poprawić przestrzeganie zaleceń i kontrolę astmy, co może przyczynić się do sukcesu terapii inhalacyjnej. Zadowolenie pacjenta z stosowanego inhalatora jest zwasze związane z korzystniejszymi wynikami klinicznymi stosowanej aerozoterapii [20, 21]. Wykazano, że trudności w stosowaniu inhalatora przyczyniają się do słabego przestrzegania zaleceń. Dlatego wybór inhalatora jest uważany za kluczowy dla prawidłowego i skutecznego leczenia astmy [22].

Większość konstruktorów DPI do terapii astmy i POChP wybrało urządzenia wielodawkowe. Jedną z przyczyn jest mniemanie, że chorzy sobie lepiej poradzą z jednym urządzeniem zaopatrzone w wiele dawek leku, a nie takie do którego musimy za każdym razem wprowadzać kapsułkę z odmierzoną dawką leku. Wielodawkowe DPI muszą być zaprojektowane tak, aby pokonać dwa potencjalne główne problemy: zapewnienie dokładnego dozowania dawek proszku w momencie użycia oraz zminimalizowanie narażenia na wilgoć podczas przechowywania.

Instrukcje dotyczące korzystania z pasywnego DPI zawierają zazwyczaj zalecenie, aby wykonać szybki lub mocny wdech. Zwiększenie wysiłku wdechowego podczas stosowania pasywnego DPI może spowodować zwiększenie odkładania się tlenu i odpowiedzi klinicznej. Inhalacja submaksymalna może skutkować nie tylko słabym rozdrobnieniem proszku, ale także niską dostarczoną dawką z powodu pozostawienia leku w urządzeniu (kapsulce) [23-25]. Podczas inhalacji z DPI ważne jest, aby PIFR został osiągnięty jak najszybciej, ponieważ uwolnienie odmierzonej dawki proszku i jego deagregacja zachodzi głównie we wczesnej fazie inhalacji [17].

Czy zatem wystarczy znać parametry określające sprawność działania DPI

Często zakłada się, że pasywne DPI eliminują problem słabej koordynacji, są one nieuchronnie łatwiejsze do prawidłowego stosowania niż pMDI. To założenie jest mitem. Wielu pacjentów uważa, że DPI są trudne do prawidłowego stosowania. Problemy związane z używaniem DPI zależą od urządzenia - niektóre aparaty wydają się łatwiejsze w użyciu niż inne. Milomard i wsp. w przeglądzie technik inhalacyjnych u ponad 4000 pacjentów stwierdzili, że około jedna trzecia z nich popełnia istotne błędy podczas stosowania inhalatora Turbuhaler. Najczęściej obserwowano nieprawidłowe trzymanie urządzenia podczas ładowania dawki, niecałkowite

obrócenie podstawy i wykonywanie wydechu bezpośrednio do inhalatora [26].

Częstość występowania błędów w przypadku DPI może być większa u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z ciężkim zaburzeniem przepływu powietrza [27]. Cechy inhalatora uważane przez badanych za najważniejsze to ogólna łatwość obsługi, licznik dawek i łatwość nauczenia się obsługi [28]. Jednym z istotniejszych cech DPI która wpływa na adherencję a tym samym skuteczność stosowanej terapii jest łatwość stosowania inhalatora przez chorego. Im więcej stopni, które musza pokonać chorzy przed inhalacją (np. 1 stopień otwarcie opakowania; 2 stopień – wyjęcie kapsułki; 3 stopień wprowadzenie kapsułki do inhalatora, itp.) tym gorsza adherencja, i gorsza skuteczność kliniczna prowadzonej terapii inhalacyjnej.

Każdy inhalator stosowany w leczeniu chorób układu oddechowego powinien dostarczać oczekiwaną i powtarzalną dawkę leku podczas wielokrotnego stosowania (tj. od pierwszej do ostatniej oznaczonej dawki). Każde odstępstwo od tej reguły prowadzi do utraty kontroli nad leczoną jednostką chorobową.

Easyhaler

Jednym z ciekawszych DPI jest Easyhaler. Jest on wielodawkowym rezerwurowym DPI, który ma podobny kształt do pMDI. W porównaniu z Turbuhaler jego zachowanie jest dużo bardziej przewidywalne. Easyhaler dostarcza stałej, powtarzalnej dawki leku, również w symulowanych warunkach rzeczywistych, takich jak wilgoć (30°C i 75% wilgotności względnej), upadek urządzenia z wysokości 1 metra, wibracje symulujące przenoszenie inhalatora oraz zamrażanie/rozmarzanie (od -20 do 25°C). Na podkreślenie zasługuje fakt, że dawki dostarczane z inhalatora Easyhaler, pobierane na początku (dawki 1-3), w połowie i na końcu okresu użytkowania urządzenia, przy ustaleniu pierwszej z nich jako 100%, różniły się jedynie w zakresie od 94 do 103%, dla wszystkich pomiarów, zarówno w połowie, jak i na końcu zawartości leku w inhalatorze Easyhaler. Cechy te czynią ten inhalator jednym z lepszych na rynku [29-31].

Jak oceniają ten inhalator użytkownicy

Ahonen i wsp w meta analizie wykazali, że Easyhaler był bardziej akceptowany przez pacjentów niż pMDI (z lub bez spaceru) i Diskhaler. W porównaniu z Turbuhalerem, Easyhaler okazał się ogólnie bardziej akceptowany, chociaż różnica w jednym z dziewięciu badań nie była statystycznie istotna. W badaniach, w których porównywano Easyhaler z Turbuhalerem, pierwszy z nich okazał się łatwiejszy w użyciu. Ogólnie 60% pacjentów wybrało Easyhaler w porównaniu z 35% pacjentów, którzy wybrali Turbuhaler ($p < 0,01$) [32]. Nauka obsługi, dawkowanie i inhalacja za pomocą inhalatora Easyhaler były również łatwiejsze niż w przypadku innych analizowanych urządzeń. Ogólna preferencja na korzyść inhalatora Easyhaler była bardzo wyraźna w porównaniu z inhalatorem ciśnieniowym i wkładką dystansową (87% vs 7%, $P < 0,001$) [32].

Alvarez-Gutierrez i wsp ocenili preferencję i zadowolenie chorych z DPI Easyhaler oraz ocenę łatwości szkolenia i stosowania Easyhaler u pacjentów wcześniej leczonych różny-

mi inhalatorami suchego proszku (DPI). Wykazali w każdej pozycji zastosowanego kwestionariusza istotnie wyższy wynik

Podsumowanie

Brak doświadczenia w stosowaniu inhalatorów, niektóre DPI, płeć żeńska, starszy wiek, zaostrzenie astmy / POChP, i niższa grupa GOLD oraz stan neurologiczny chorego to najważniejsze czynniki wpływające na nieprawidłową technikę inhalacji wśród chorych [34]. Easyhaler™ jest trzystopniowym, lekkim, kompaktowym i łatwym w obsłudze DPI. Ma on zalety w porównaniu ze starszymi DPI, w tym zachowanie jednorodności emitowanej dawki w różnych warunkach rzeczywistych. Chorzy w wielu badaniach wskazywali na ten inhalator jako łatwy do stosowania, przyjazny dla chorych. Wydaje się, że niezależnie od rodzaju leku wziewnego, preferencje pacjenta dotyczące konkretnego inhalatora mają kluczowe znaczenie dla osiągnięcia długotrwałej kontroli astmy. Wybór odpowiedniego urządzenia zwiększa przestrzeganie zaleceń, zmniejsza liczbę błędów w technice inhalacji i poprawia satysfakcję pacjenta. Należy dążyć z wszystkich sił aby wybrany inhalator dla naszych chorych spełniał wymogi inhalatora idealnego (Tabela 5).

Istnieje wiele inhalatorów, które są w stanie dostarczyć aerozol leczniczy do płuc chorego. Mnogość urządzeń i złożone zjawiska związane z słabym przestrzeganiem zaleceń przez chorych oraz nieumiejętność posługiwania się inhalatorem pozostają najpoważniejszymi problemami w terapii inhalacyjnej. Utrudniają one klinicytom wybór odpowiedniego urządzenia dla chorego.

Rzadko istnieje jedno najlepsze urządzenie dla danego pacjenta, a wybór powinien być dokonany wspólnie z pacjentem z uwzględnieniem parametrów, które są ważne dla rzeczywistego użytkownika, takich jak rozmiar, poręczność czy łatwość i pewność w codziennym stosowaniu. Te cechy cenione przez pacjentów mogą nie zawsze być istotne z medycznego punktu widzenia, ale dzięki przestrzeganiu zaleceń mogą być czynnikiem decydującym o powodzeniu leczenia.

Cechy idealnego inhalatora [35]

5

Tab.

Efektywny – dostarcza chmurę aerozolu w zakresie wielkości cząstek respirabilnych

Doceniany – doceniany przez chorych, przez swoją prostotę w użyciu

Wydajny – łatwy i spójny w użyciu

Tolerancyjny – tolerancyjny dla popełnianych błędów przez chorych

Łatwy do nauczania – łatwy do nauczania przez personel medyczny,

i łatwy do stosowania przez chorych

Zamienny – łatwy i możliwy do zamieniania z innymi DPI

w przypadku inhalatora Easyhaler. Ogółem 38% pacjentów wykazało wyłączną preferencję dla inhalatora Easyhaler (w porównaniu z 15% dla poprzedniego urządzenia), a w 46% przypadków była ona wyrównana. Według autorów badania Easyhaler uzyskał lepsze oceny pacjentów pod względem preferencji i satysfakcji niż poprzednio stosowane urządzenia DPI. W celu poprawy strategii przestrzegania zaleceń dotyczących astmy należy wziąć pod uwagę preferencje pacjentów i wybór urządzenia [33].

Główny cel badania został oceniony na podstawie wyników zaadaptowanego testu FSI-10 w 485 ważnych przypadkach. Satysfakcja z użytkowania Easyhaler była istotnie wyższa niż z poprzedniego inhalatora (31,8 3,24 punktu vs 29,12 5,15 punktu). Wiek, płeć, czynność płuc, ciężkość astmy, kontrola astmy, stosowanie się do zaleceń inhalatora i typ inhalatora były oceniane pod kątem ich wpływu na zadowolenie pacjenta z inhalatora. Niska satysfakcja z poprzednich inhalatorów była istotnie związana ze słabą kontrolą astmy i słabym stosowaniem się do zaleceń, choć głównie z typem inhalatora.

Prace nadesłano 14.03.2022 Zaakceptowano do druku 21.03.2022

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

Wykaz stosowanych skrótów i pełnych nazw w języku angielskim i w języku polskim:

DPI (dry powder inhaler) - inhalator suchego proszku
EMA (European Medicines Agency) - Europejska Agencja ds. Leków
pMDI (pressurized metered dose inhaler) - dozujące inhalatory ciśnieniowe
TV (tidal volume) - objętość oddechowca
Mbar (millibar) - milibar
POChP przewlekła obturacyjna choroba płuc
PIFR (peak inspiratory flow rate) - szczytowy przepływ wdechowy

Piśmiennictwo: 1. Newhouse, M., H.R. Hauck, oraz H. Matthys, Aerosol Medicine in the Past Fifty Years and the Role of ISAM, in ISAM TEXTBOOK OF AEROSOL MEDICINE. 2020, ISAM. 2. Pirożyński, M., Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler - część 1. *Alergia*, 2014(1/58): 38-40. 3. Pirożyński, M., Historia terapii inhalacyjnej, w *Praktyczne aspekty nebulizacji*, M. Pirożyński, 2012, Alfa Medica Press: Bielsko - Biala. 9-11. 4. Pirożyński, M., A. Bręborowicz, A. Padjas, Wziewne stosowanie leków w chorobach układu oddechowego, w *Interna Szczeklika* 2019. 2019, Medycyna Praktyczna: Krakow. 5. Roliński, J., et al., Interferon alpha as antiviral therapy in chronic active Epstein-Barr virus disease with interstitial pneumonia - case report. *BMC Infect Dis*, 2018. 18(1): 190. 6. Pirożyński, M. P. Werzanowski, Drogowskaz terapii inhalacyjnej. 2018, Kraków: Medycyna Praktyczna. 7. Newman, S.P., Aerosols, in *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, Geoffrey J. Laurent, Steven D. Shapiro, red. 2006, Academic Press. 58-64. 8. Pirożyński, M. T.R. Sosnowski, Inhalation devices: from basic science to practical use, innovative vs generic products. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016. 13(11): 1559-1571. 9. Sanders, M., Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J*, 2007. 16(2): 71-81. 10. Auty, R.M., et al., Respiratory tract deposition of sodium cromoglycate is highly dependent upon technique of inhalation using the Spinhaler. *Br J Dis Chest*, 1987. 81(4): 371-80. 11. Bell, J.H., P.S. Hartley, J.S. Cox, Dry powder aerosols. I. A new powder inhalation device. *J Pharm Sci*, 1971. 60(10): 1559-64. 12. Atkins, P.J., Dry powder inhalers: an overview. *Respir Care*, 2005. 50(10): 1304-12; dyskusja 1312. 13. Sosnowski, T.R., Aerozole wziewne i inhalatory. 2012, Warszawa: WiChIP PW. 14. Kaufman, R.E. L. Farmer, Norisodrine by Aerohalor in asthma. *Ann Allergy*, 1951. 9(1): 89-94. 15. AEROTALOR (powder inhaler) accepted. *J Am Med Assoc*, 1950. 143(17): 1487. 16. CHMP, Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. 2009, EMA: London. 17. de Boer, A.H., H. Winter, C.F. Luck, Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers: Part 1. Inhalation characteristics, work of breathing and volunteers preference in dependence of inhaler resistance. *Int J Pharm*, 1996. 130(2): 231-44. 18. Dal Negro, R.W., Dry powder inhalers and the right things to remember: a concept review. *Multidiscip Respir Med*, 2015. 10(1): 13. 19. Clark, A.R., J.G. Weers, and R. Dhand, The Confusing World of Dry Powder Inhalers: It Is All About Inspiratory Pressures, Not Inspiratory Flow Rates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2020. 33(1): 1-11. 20. Pirożyński, M., Wybór inhalatora, aderenza w okresie wzmożonej zachorowalności na schorzenia wirusowe. *Alergia*, 2020. 4. 21. Pirożyński, M., Dobór inhalatora suchego proszku (DPI) elementem krytycznym w powodzeniu terapii inhalacyjnej. *Alergia*, 2021. 1. 22. Valero, A., et al., Asthma patient satisfaction with different dry powder inhalers. *Expert Rev Respir Med*, 2019. 13(2): 133-138. 23. Pedersen, S., How to use a rotahaler. *Arch Dis Child*, 1986. 61(1): 11-4. 24. Pedersen, S., L. Frost, T. Armfred, Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. *Allergy*, 1986. 41(2): 118-24. 25. Pedersen, S., G. Steffensen, Fenoterol powder inhaler technique in children: influence of inspiratory flow rate and breath-holding. *Eur J Respir Dis*, 1986. 68(3): 207-14. 26. Molimard, M., et al., Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med*, 2003. 16(3): 249-54. 27. Wieshammer, S., J. Dreyhaupt, Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration*, 2008. 75(1): 18-25. 28. Feldman, G.J., et al., Correct use and ease of use of a placebo dry powder inhaler in subjects with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*, 2019. 16: 1479973118815692. 29. Palander, A., et al., In vitro comparison of three salbutamol containing multidose dry powder inhalers Buventol Easyhaler, Inspieryl Turbuhaler and Ventoline Diskus. *Clin Drug Investig*, 2000. 20(1): 25-33. 30. Haikarainen, J., et al., Dose uniformity of budesonide Easyhaler(R) under simulated real-life conditions and with low inspiration flow rates. *Chron Respir Dis*, 2018. 15(3): 265-271. 31. Haikarainen, J., et al., Budesonide/Formoterol Easyhaler®: Performance Under Simulated Real-Life Conditions. *Pulmonary Therapy*, 2017. 3(1): 125-138. 32. Ahonen, A., M. Leinonen, M. Ranki-Pesonen, Patient satisfaction with Easyhaler® compared with other inhalation systems in the treatment of asthma: A meta-analysis. *Curr Ther Res* 2000. 61(2): 61-73. 33. 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. 34. Harb, H.S., et al., Determinants of incorrect inhaler technique in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Clin Pract*, 2021: e14073. 35. Levy, M.L., et al., Understanding Dry Powder Inhalers: Key Technical and Patient Preference Attributes. *Adv Ther*, 2019. 36(10): 2547-2557.