

Podstawy terapii inhalacyjnej

– część 1

Fundamentals of inhalation therapy – part 1



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

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

S U M M A R Y

The respiratory system, in addition to its main function of gas exchange, also acts as man's largest filter. By purifying the inhaled air, it protects our body from toxic agents entering with it. Inhalation therapy has been practiced for millennia, and its use is recorded in the history of many ancient cultures. The basic issues related to inhalation therapy are presented, and the mechanisms of the effects of aerosols on the patient are explained.

TUkład oddechowy poza swoją, główną funkcją wymiany gazowej pełni również rolę największego filtra człowieka. Oczyszczając wdychane powietrze, chroni nasz organizm przed toksycznymi czynnikami przedostającymi się wraz z nim do jego wnętrza. Terapia inhalacyjna jest praktykowana od tysiącleci, a jej stosowanie jest zapisane w historii wielu starożytnych kultur. Przedstawiono podstawowe zagadnienia związane z terapią inhalacyjną oraz wyjaśniono mechanizmy oddziaływania aerozoli na chorego.

Pirożyński M.: Podstawy terapii inhalacyjnej – część 1. *Alergia*, 2022, 4; 4-16

Układ oddechowy poza swoją, wydawałoby się główną funkcją wymiany gazowej, pełni również rolę największego filtra człowieka. Oczyszczając wdychane powietrze, chroni nasz organizm przed toksycznymi czynnikami przedostającymi się wraz z nim do jego wnętrza.

Powietrze przedostaje się przez jamę nosa (gdzie jest nawilżane, podgrzewane i oczyszczane) lub przez jamę ustną do gardła i krtani. Znaczna ilość cząstek, wielkości ponad 10 μm , jest tu deponowana, a jedynie te o wielkości poniżej 5 μm swobodnie penetrują krtani, wpadając do tchawicy i położonych obwodowo dróg oddechowych (Rycina 1).

Przepływ powietrza początkowo jest bardzo turbulentny, nieuporządkowany co sprzyja inercji w usuwaniu większych cząstek. W miarę przesuwania się ku obwodowi przepływ turbulentny ulega spowolnieniu i uporządkowaniu, staje się laminarny. Charakter uporządkowany sprzyja deponowaniu się cząstek dzięki mechanizmowi sedymentacji. Dopiero z chwilą wyhamowania przepływu, w okolicach oskrzelików i pęcherzyków płucnych, dochodzi do głosu mechanizm dyfuzji, dzięki któremu najdrobniejsze cząstki mogą ulec osadzeniu na powierzchni dróg oddechowych [1] (Rycina 1).

Aerozolem określamy chmurę cząstek ciała stałego lub kropelek cieczy rozproszonych w gazie (powietrzu) (Tabela 1) [2]. Aerozol leczniczy, który jest wprowadzony do układu oddechowego wykorzystywany jest do terapii. Inhalacja aerozolu leczniczego musi jednak „oszuścić” mechanizmy

obronne organizmu. Cząstki aerozolu leczniczego muszą przedostać się aż do obwodowych dróg oddechowych. Dla wytworzenia takiego aerozolu muszą być spełnione określone warunki. Chmura aerozolu powinna składać się z możliwie małych cząstek, o wielkości < 5 μm (cząstki respirabilne).

Informacje dotyczące charakterystyki generowanej chmury aerozolu uzyskamy z rozkładu masowego sporządzanego na podstawie analizy masy cząstek o poszczególnych średnicach. Zwykle dane takie uzyskuje się z pomiarów z zastosowaniem impaktorów kaskadowych określonych w Farmakopei Europejskiej (impaktor Andersena, NGI – next generation impactor). Rozkłady masowe możemy również wyliczać na podstawie innych technik pomiarowych np. spektrometrii laserowej [1, 3-6].

Farmakopealne impaktory kaskadowe, działając na zasadzie bezwładnościowego wydzielania cząstek ze strumienia aerozolu, pozwalają na wyznaczenie rozkładu wielkości cząstek względem tzw. średnic aerodynamicznych. Cząstki zawieszone w gazie (powietrzu) charakteryzują się różnym kształtem i wielkością. Natomiast pojęcie średnicy aerodynamicznej sprowadza wszystkie cząstki do wielkości cząstki kulistej. Średnica aerodynamiczna (d_a) cząstki o nieregularnym kształcie to średnica kuli, której gęstość wynosi 1 g/cm^3 i osiada w nieruchomym powietrzu z tą samą prędkością (V_{50}) co dana cząstka. Określenie to jest bardzo wygodne, bowiem automatycznie uwzględnia różnice w szybkości depozycji wynikającej z różnej gęstości [6].

Słowa kluczowe:
aerozole lecznicze;
definicje; depozycja

Key words:
therapeutic aerosols;
definitions; deposition



1

Tab.

Lista skrótów i definicji terminów stosowanych w aerozoloterapii

termin (język angielski)	skrót	termin (język polski)	definicja
aerodynamic equivalent	d_{ae}	równoważnik aerodynamiczny	aerodynamiczna średnica cząstki; średnica sferycznej cząstki o jednostkowej gęstości $1 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ charakteryzującej się identyczną szybkością opadania grawitacyjnego w takim samym otoczeniu gazowym jak mierzona cząstka
aerosol		aerozol	układ składający się z cząstek stałych lub płynnych (czyli kropeł) zawieszonych w gazie (zwykle: w powietrzu)
aerosol generator		generator aerozolu	inhalator, urządzenie wytwarzające aerozol
aerosol output	AO	wydatek aerozolu	masa roztworu / zawiesiny leku zawarta w aerozolu wytworzonym w jednostce czasu przez nebulizator
aerosol therapy		terapia inhalacyjna	dostarczanie chmury aerozolu do dróg oddechowych w celach leczniczych
chlorofluorocarbon	CFC	chlorofluorowęglowodór	freony, chlorofluorowęglowodory - grupa chloro- i fluoropochodnych węglowodorów alifatycznych wykorzystywanych jako nośniki pędne w inhalatorach
deposition		depozycja	proces osadzania się cząstek aerozolu na powierzchniach
diffusion		dyfuzja	proces rozprzestrzeniania się cząsteczek w gazie, będący konsekwencją chaotycznych zderzeń cząsteczek dyfundującej substancji między sobą i/lub z cząsteczkami otaczającego ją ośrodka
dry-powder inhaler	DPI	inhalator suchego proszku	inhalator dostarczający lek występujący w postaci proszku, zazwyczaj uruchamiany wdechem
emitted dose	ED	dawka emitowana	dawka leku opuszczającego inhalator w postaci aerozolu
emitted mass	EM	masa emitowana	masa leku opuszczającego generator aerozolu w postaci aerozolu
European Medicines Agency	EMA	Europejska Agencja ds. Leków	Agencja dopuszczająca produkty lecznicze w Unii Europejskiej
fine particle dose	FPD	dawka cząstek drobnych	masa cząstek o średnicy aerodynamicznej $< 5 \mu\text{m}$ w całkowitej, emitowanej dawce
fine-particle fraction	FPF	frakcja drobnych cząstek	ułamek masowy cząstek aerozolu o średnicy aerod. $< 5 \mu\text{m}$ w dawce emitowanej ($\text{FPF} = \text{FPD}/\text{ED}$)
geometric standard deviation	GSD	geometryczne odchylenie standardowe	miara dyspersji cząstek
gravitational sedimentation		sedymentacja	mechanizm swobodnego osadzania cząstek pod wpływem sił ciężkości
heterodisperse aerosol		aerozol heterodyspersyjny	chmura aerozolu składająca się z cząstek o różnej wielkości
hydrofluoroalkane	HFA	hydrofluoroalkan	gaz nośnikowy wykorzystywany w pMDI do wytwarzania aerozolu

inertial impaction		depozycja inercyjna (oddziaływanie bezwładnościowe)	osadzanie się cząstek na powierzchni na skutek zderzenia wywołanego działaniem siły bezwładności
inhaled dose		dawka zainhalowana	dawka leku pobranego przez chorego w czasie inhalacji
inhaled mass		masa zainhalowana	masa leku pobrana przez chorego w czasie inhalacji
inhaler		inhalator	urządzenie służące do wytwarzania cząstek aerozolu
labelled dose (nominal dose)	LD	dawka nominalna	masa leku zawarta w każdej odmierzonej porcji w inhalatorze
mass median aerodynamic diameter	MMAD	średnica aerodynamiczna odpowiadająca medianie rozkładu masowego	wartość średnicy aerodynamicznej dzieląca dystrybucję cząstek chmury aerozolu na dwie masowo równe części
mass median diameter	MMD	średnica odpowiadająca medianie rozkładu masowego	średnica cząstek, dla której połowa masy aerozolu zawarta jest w mniejszych cząstkach, a połowa w większych średnicach cząstek
monodisperse aerosol		aerozol monodispersyjny	chmura aerozolu składająca się z cząstek o jednakowej wielkości
nebulizer		nebulizator	inhalator przetwarzający roztwór / zawiesinę w chmurę aerozolu przy pomocy sprężonego powietrza lub ultradźwięków
parametry chmury aerozolowej		wartości potrzebne do	wielkości matematyczno-fizyczne opisujące chmurę aerozolową. Najczęściej stosowane w praktyce klinicznej: MMAD, FPF, FPD i GSD. Dodatkowo często używane fizyków parametry to: stężenie liczbowe - liczba cząstek w jednostce objętości $N[\text{cm}^{-3}]$, stężenie masowe - masa cząstek w jednostce objętości $M[\text{mg cm}^{-3}]$, stężenie objętościowe - objętość cząstek w jednostce objętości $V[\text{mm}^3 \text{ cm}^{-3}]$ oraz VMD (ang. Volumetric Median Diameter (Dv50) – średnica cząstek odpowiadająca medianie (50 %) rozkładu objętościowego
plume		wyrzut chmury aerozolu przypominający kształtem pióropusz	bolus aerozolu opuszczający pMDI inny inhalator
pressurized metered-dose inhaler	pMDI	inhalator ciśnieniowy dozujący	inhalator indywidualny, wykorzystujący skroplony nośnik do wytwarzania pojedynczej, odmierzonej dawki aerozolu
residual volume	RV	objętość rezydualna	objętość roztworu / zawiesiny pozostająca w komorze nebulizatora po zakończeniu nebulizacji
respirable mass	RM	masa respirabilna	masa aerozolu składająca się z cząstek respirabilnych tj. mających zdolność do osadzania się w drogach oddechowych
small volume nebulizer	SVN	nebulizator nisko objętościowy	nebulizatory o małej objętości napełniania
Soft mist inhaler	SMI	Inhalator miękkiej mgły	Inhalator (właściwie nebulizator) do indywidualnej terapii inhalacyjnej, np. Respimat
spacer		komora inhalacyjna	urządzenie pomocnicze stosowane z dozującym inhalatorem ciśnieniowym (pMDI).
total emitted dose	TED	całkowita dawka emitowana	całkowita dawka emitowana mierzona przy ustach (przed penetracją układu oddechowego)
U.S. Food and Drug Administration	FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	Agencja dopuszczająca produkty lecznicze w USA
valved holding chamber	VHC	komora inhalacyjna z zastawkami	urządzenie pomocnicze stosowane z pMDI, wyposażone w zastawki wdechowe lub wdechowo / wydechowe



Inhalator	Wady	Zalety
pMDI	Konieczna koordynacja wdechu i wyzwolenia dawki Konieczność stosowania komór inhalacyjnych u dzieci Brak licznika dawek Wymagany gaz pędny Konieczność wstrząsania przed użyciem w przypadku zawieszin Wskazany „priming”	Inhalator aktywny Przenośne, kompaktowe Wielodawkowe Dawka niezależna od inhalacji Szybki efekt po inhalacji Szeroka gama molekuł leczniczych
pMDI super-drobnocząsteczkowy (MMAD < 2 mm)	Konieczna koordynacja wdechu i wyzwolenia dawki Konieczność stosowania komór inhalacyjnych u dzieci Brak licznika dawek (u większości inhalatorów) Wymagany gaz pędny Konieczność wstrząsania przed użyciem w przypadku zawieszin Wskazany „priming”	Możliwość stosowania niższych dawek w porównaniu z klasycznym pMDI Mniej objawów niepożądanych w porównaniu z klasycznymi pMDI
DPI	Inhalator pasywny – generacja aerozolu zależna od siły i czasu trwania wdechu chorego Nieodpowiedni dla małych dzieci Nieodpowiedni w nagłych przypadkach Inhalator (proszek) wrażliwy na wilgotność Wymaga odpowiedniego załadunku dawki (trudności w wykonaniu przez osoby starsze, z współistniejącymi chorobami np. neurologicznymi) Zmienność dostarczanej dawki (dawka zależna od generowanego przepływu)	Mały przenośny Nie wymaga koordynacji wdechu i wyzwolenia dawki leku Niektóre inhalatory zawierają większość dostępnych molekuł leczniczych
DPI jedno-dawkowe (kapsułkowe)	Konieczność sprawdzenia i wprowadzenia pojedynczych dawek Konieczność kontynuacji lub powtarzania inhalacji aż do opróżnienia kapsułki (zmienność dawki)	Łatwość potwierdzenia przyjęcia dawki
DPI wielo-dawkowe rezerwuarowe	Wrażliwość na zawilgocenie (konieczność wbudowania zbiornika z środkami chłoniącymi wilgoć)	Wbudowany mechanizm odmierzania pojedynczych dawek
DPI wielo-dawkowe blistrowe	Konieczność trzymania inhalatora w zalecanej pozycji	Lepsza ochrona przed zawilgoceniem Łatwość liczenia poszczególnych inhalacji
SMI	Po wprowadzeniu dawki do inhalatora konieczność wdechu bezpośrednio po uruchomieniu dawki Wymaga „priming” jeśli nie był stosowany > 21 dni	Inhalator aktywny Przenośne, wielodawkowe Mała zależność od generowanego przez chorego przepływu Aerozol o małej prędkości (minimalne efekty podrażnienia tylnej ściany gardła Wysoka FPF Minimalny efekt koordynacji i wyzwolenia dawki Długi czas trwania „pióropusza” aerozolu Brak gazu pędnego Licznik dawek Nie wymaga komory inhalacyjnej (u dzieci > 5 roku życia)
Nebulizatory	Koszt urządzenia Konieczna dokładna znajomość przygotowywania dawki leku Konieczność stosowania reżimu sanitarnego (mycie po każdorazowym użyciu) Trudności w dawkowaniu, wymagają znajomości podstawowych danych producenta (RV, itp.)	Inhalator aktywny Łatwe stosowanie, zwłaszcza dla małych dzieci, osób starszych Wymagają wyłącznie spokojnego oddechu Możliwość stosowania do antybiotyków Możliwość użycia dużych dawek Możliwość nawilżania dróg oddechowych, funkcja rehabilitacyjna Mogą być wykorzystywane do antybiotykoterapii

Jak wspomniałem wcześniej chmura aerozolu składa się z cząstek o różnej wielkości, różnym kształcie i różnej gęstości. Rozkład cząstek aerozolu jest często opisywany za pomocą tzw. rozkładu logarytmiczno – normalnego. W takim przypadku pełnej informacji o charakterystyce badanej chmury aerozolu dostarczają dwa parametry: mediana masowa (MMAD), oraz geometryczne odchylenie standardowe (GSD). Informują one o rozpiętości (szerokości) rozkładu. Teoretycznie mamy do czynienia z dwiema postaciami chmury aerozoli jednorodnej i różnorodnej. Jeżeli GSD jest mniejsze od 1,2 przyjmuje się, że aerozol jest monodispersyjny (składający się z cząstek/ kropeł o niemal identycznej wielkości). W rzeczywistości chmury aerozolu monodispersyjnego w przyrodzie nie spotykamy. Najczęściej w przyrodzie spotykamy chmury składające się z cząstek o różnej wielkości, odmiennym kształcie i gęstości. Określamy go mianem aerozolu polidispersyjnego. Składa się z ogromnej zróżnicowanej wielkością cząstek. Chmura takiego aerozolu jest mniej stabilna od aerozolu monodispersyjnego co oznacza, że chmura taka z różną prędkością zanika. Zjawisko takie widzimy w komorach inhalacyjnych. Już po kilku sekundach od wprowadzenia dawki aerozolu przejrzystość powietrza w komorze inhalacyjnej się zwiększa co oznacza, że aerozol w nim zanika. Dzieje się to m.in. przez zjawisko adhezji, przyciągania mniejszych cząstek przez większe, tworząc nowe krople o jeszcze większej wielkości i ciężkości. W efekcie widać skraplający się roztwór lub zawiesinę na ścianach komory inhalacyjnej.

Ubytek aerozolu jest zjawiskiem niekorzystnym z punktu widzenia terapii, oznacza bowiem zmniejszenie dawki dostępnej do leczenia.

W jaki sposób możemy scharakteryzować wytworzoną chmurę aerozolu

Jak wspomniałem wcześniej, MMAD informuje nas o przeciętnej wielkości cząstek chmury aerozolu, gdyż jest to wartość, która rozdziela masę chmury na dwie wagi równe części. Im wartość ta jest mniejsza tym bardziej aerozol złożony jest z cząstek o małej średnicy / wielkości. Natomiast wartość GSD takiej chmury określi, czy jest ona bardziej mono- czy heterodispersyjna.

Jak wykorzystać te informacje przy doborze inhalatora pod kątem zapotrzebowania dla chorego

Co to oznacza w praktyce? Nie każdy inhalator będzie emitował takie same chmury aerozolowe. Inhalatory mogą

zawierać te same molekuly lecznicze, ale generowane chmury aerozolu będą się znacznie różniły, m.in. MMAD, jak również będą się odmiennie zachowywały przy różnych przepływach (od słabego przepływu do najsilniejszego) (Rycina 2). Dla określania, gdzie dostarczymy aerozol wyemitowany z danego inhalatora musimy znać dane dostarczane przez podmiot odpowiedzialny. DPI będące typowymi inhalatorami pasywnymi, tj. generującymi aerozol w oparciu o siłę i szybkość przepływu wdechu chorego odmiennie, generują aerozol specyficzny dla danego urządzenia zależny w mniejszym lub większym stopniu od przepływu powietrza przez generator.

Na tym przykładzie można stwierdzić że spośród DPI dostępnych na rynku, inhalator Easyhaler jest najmniej zależnym od przepływu (Rycina 2).

Wartość MMAD niewiele się zmienia w zależności od siły wdechu (Rycina 3 i Rycina 4), również i dawka dostarczona pozostaje na prawie niezmiennym poziomie (Rycina 5) [7, 8].

Ta informacja jest istotna w momencie planowania terapii u chorego. Musimy wiedzieć czy nasz chory jest w stanie generować odpowiedni stały, silny wdech, by dawka penetrująca drogi oddechowe była stała i powtarzalna. Należy pamiętać jak na depozycję wpływa szybkość przepływu, wielkości i gęstości generowanych kropeł aerozolu. Silny gwałtowny wdech spowoduje, że większość cząstek osiądzie w okolicach krtani i tchawicy oraz jej rozwidlenia głównego. Dlaczego? Wówczas dochodzi go głosu inercja, a gwałtowny, silny wdech zazwyczaj jest krótki, tym samym przesunięcie wygenerowanej objętości powietrza odbywa się na krótszym odcinku.

Ten efekt najlepiej widzimy w przypadku nebulizacji. Gwałtowny krótki wdech powoduje, że większa część masy inhalowanego leku osiada w krtani, tchawicy i jej rozwidleniu głównym. Dopiero w trakcie spokojnego, powtarzalnego oddechu (jaki jest wymagalny właśnie w nebulizacji) pozwala spokojnie wprowadzać kolejne dawki aerozolu leczniczego głębiej do układu oddechowego.

Skuteczność filtracyjna układu oddechowego

Dokonując analizy procesów wpływających na deponowanie cząstek w drogach oddechowych musimy pamiętać, że układ oddechowy jest doskonałym filtrem. Budowa dróg oddechowych oraz płuc ma na celu zwiększenia efektywności oczyszczania przepływającego powietrza z wszyst-

3 Tab. Wpływ wielkości, gęstości cząstek oraz wartości przepływu powietrza na mechanizmy depozycji [2]				
Mechanizm depozycji	Wielkość cząstek	Gęstość cząstek	Czas zawieszenia w powietrzu	Prędkość przepływu
Dyfuzja	Zmniejsza się z wzrostem wielkością	Nie wpływa	Zwiększa się z czasem	Nie wpływa
Sedymentacja	Zwiększa się z wzrostem wielkości	Zwiększa się z wzrostem gęstości	Zwiększa się z czasem	Nie wpływa
Inercja	Zwiększa się z wzrostem wielkości	Zwiększa się z wzrostem gęstości	Nie wpływa	Zwiększa się z wzrostem szybkości przepływu

kich cząstek, zmniejszając w ten sposób ryzyko uszkodzenia płuc. Gdyby układ oddechowy nie był filtrem wówczas każdy wdech człowieka narażałby organizm na toksyczne działanie wielu drobin, organicznych (drobnoustroje, pyłki) jak i nieorganicznych (minerały, metale).

Skuteczność filtracyjna układu oddechowego zależy od kilku czynników. Przede wszystkim od: właściwości fizykochemicznych aerozolu, budowy oraz czynności układu oddechowego. Na te skuteczność filtracyjną wpływa również tor oddychania oraz jego charakter (oddychanie nosowe czy gardłowe) oraz dystrybucja cząstek we wdychanym powietrzu.

Depozycja cząstek

Cząstki penetrujące układ oddechowy zawieszone są w strumieniu przepływającego powietrza, ale siły na nie oddziałujące (mechaniczne, termiczne, ale również elektrostatyczne) powodują przemieszczanie tych cząstek w kierunku powierzchni dróg oddechowych. Na depozycję cząstek mają wpływ inercja, sedimentacja i dyfuzja (Rycina 6) [9].

Efekt bezwładnościowy (inercja) zależy głównie od masy, wielkości cząstki jak i od szybkości ich przepływu w drogach oddechowych. Szybko poruszające się cząstki o wielkości większej od 3 – 5 μm są odrzucane na ściany oskrzeli, głównie w miejscu ich podziału (ostrogi podziałowe), co wynika z nagłej zmiany kierunku przepływu gazu. Ten mechanizm depozycji jest dominujący dla dużych cząstek w początkowych odcinkach dróg oddechowych oraz dla przepływu turbulentnego (Rycina 6; Tabela 3).

Cząstki o średniej wielkości (1 – 3 μm) przepływające w laminarnym strumieniu powietrza wolno (sedymen-

ta) opadają (pod wpływem sił ciężkości) na powierzchnie dróg oddechowych. Przy bardzo spokojnym przepływie powietrza przez oskrzela mechanizm ten staje się również dominującym w depozycji dla cząstek o wielkości 6 μm i większych (5, 6). Efektywność depozycji zarówno dla sedimentacji jak i dla dyfuzji zależy od czasu retencji aerozolu w drogach oddechowych (7). Dlatego uspokojenie oddychania, spowolnienie przepływu powietrza przez drogi oddechowe sprzyja depozycji cząstek (Tabela 3). Dyfuzja staje się głównym mechanizmem dyspozycyjnym małych cząstek (wielkość mniejsze od 1 μm). Należy pamiętać, że prawdopodobieństwo osadzenia na powierzchni dróg oddechowych cząstek o identycznej wielkości nie jest takie samo, zależy bowiem od tego czy obie penetrują układ oddechowy w tym samym momencie cyklu oddechowego.

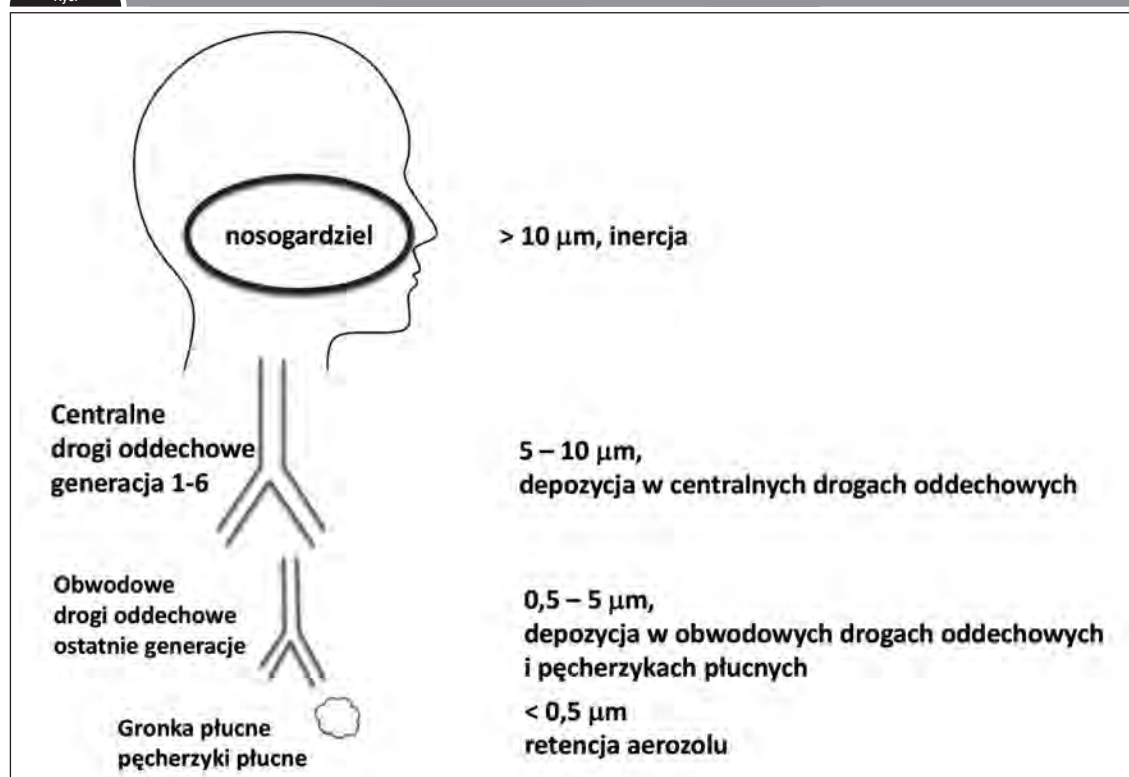
Ta cząstka, która penetruje na początku wdechu, ma większe szanse na dotarcie do obwodowych odcinków dróg oddechowych, od tej która penetruje pod koniec wdechu.

Na sprawność osadzania cząstek w drogach oddechowych ma wpływ nie tylko wielkość i ciężar cząstek, ale również długość i szybkość wdechu chorego oraz moment wyzwolenia aerozolu w stosunku do czasu wdechu.

Wdech głęboki i gwałtowny jest zazwyczaj krótki, natomiast głęboki, ale wolniejszy znacznie dłuższy co wpływa na ilość leku deponowanego w gardle (np. przy głębokim, gwałtownym wdechu) lub w okolicach obwodowych dróg oddechowych (np. powolny głęboki wdech) (Rycina 6, Rycina 7) [10, 11].

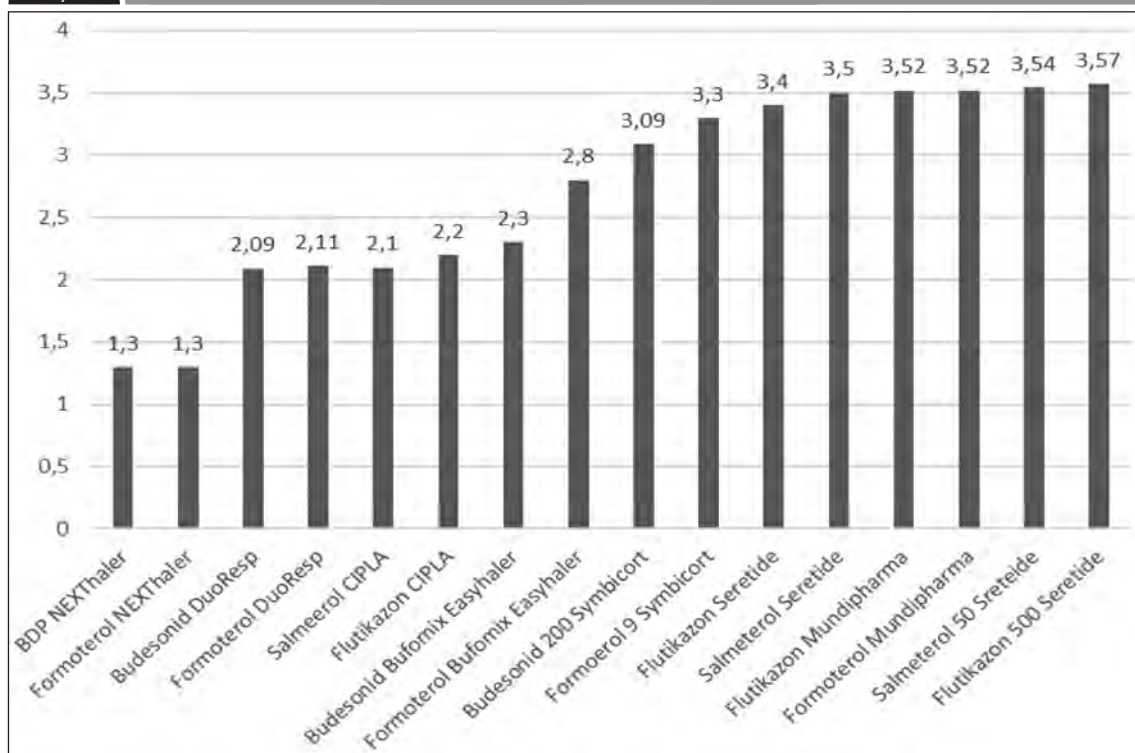
1
Ryc.

Depozycja cząstek w drogach oddechowych w zależności od wielkości cząstek [9]



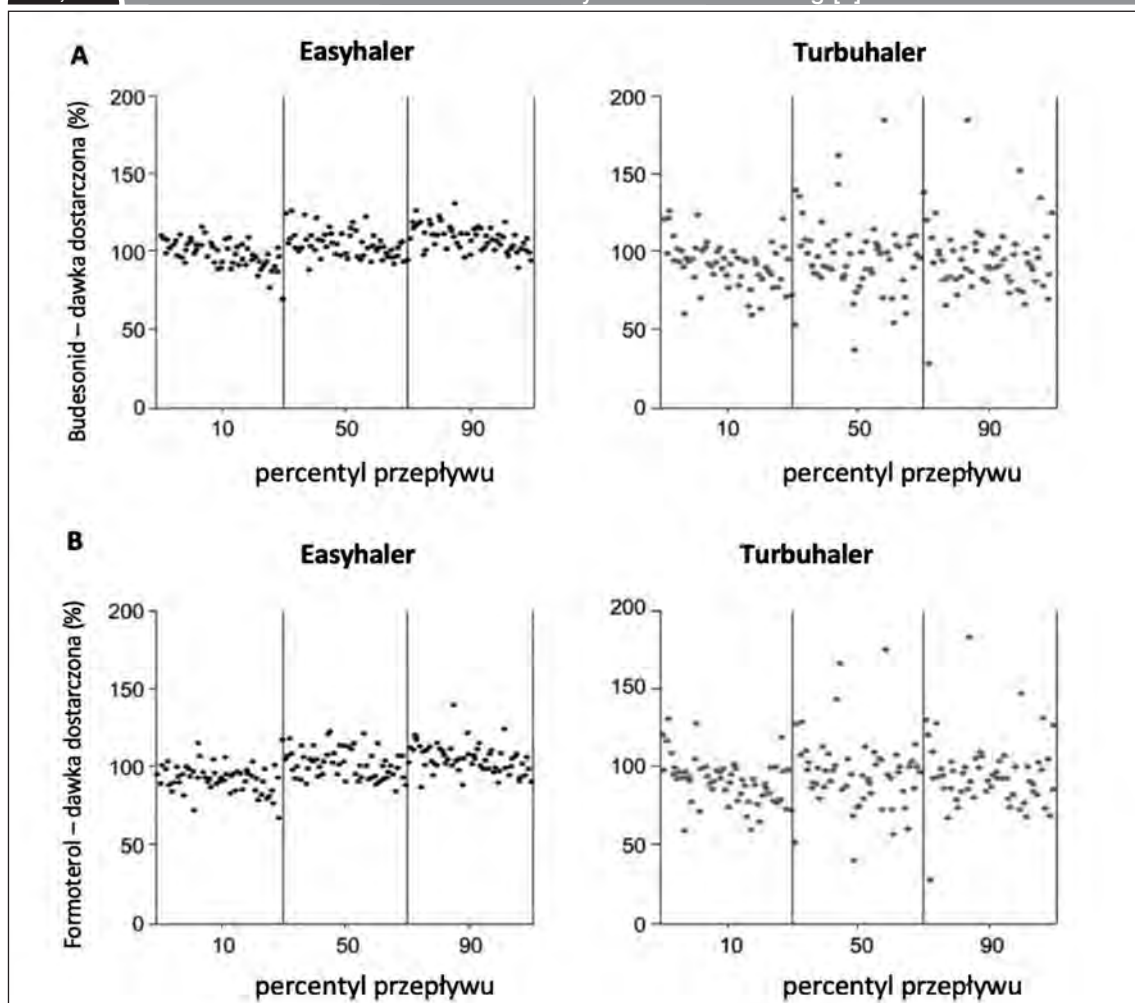
2
Ryc.

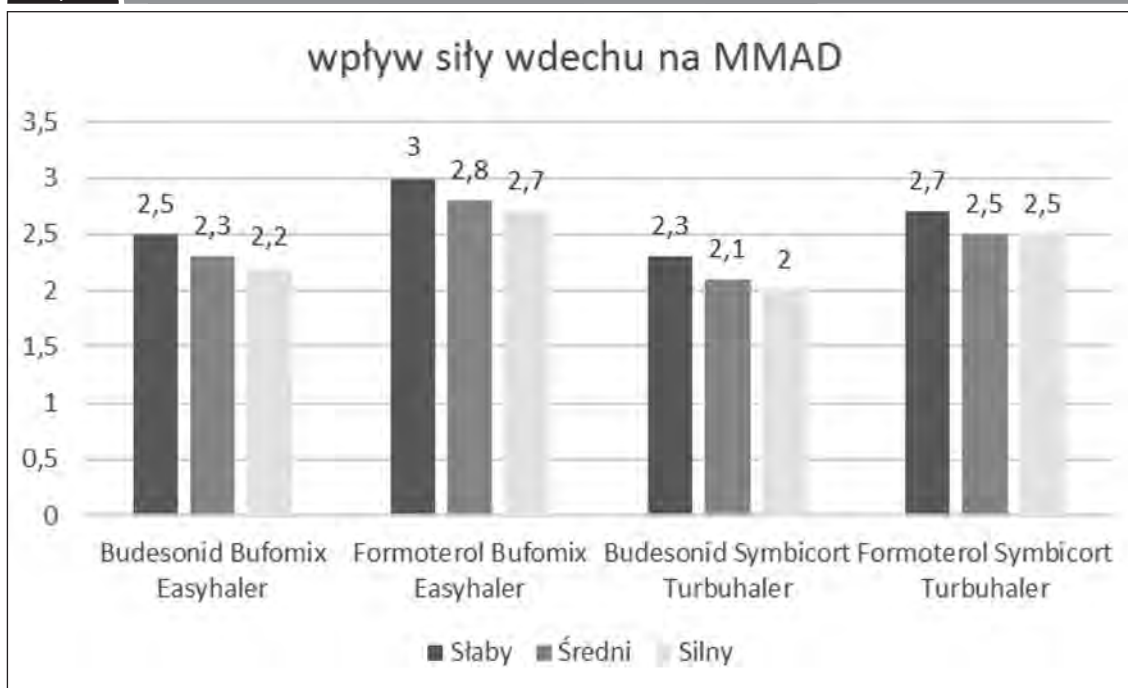
Wartości MMAD (μm) dla wybranych inhalatorów i produktów leczniczych (wg [3])



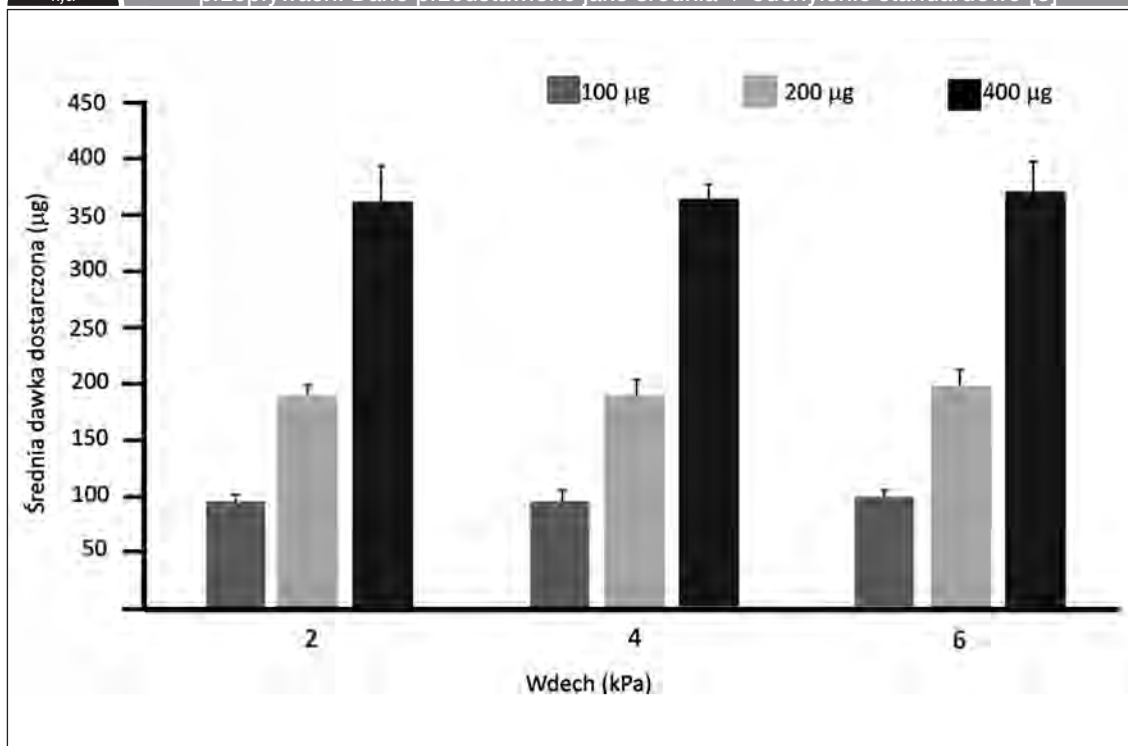
3
Ryc.

Powtarzalność emisji dawki w zależności od przepływu powietrza na przykładzie dwóch DPI – Easyhaler i Turbuhaler wg [7]



4
Ryc.Wartość MMAD wybranych DPI wieloskładnikowych (w μm) przy różnych przepływach [7]5
Ryc.

DD budesonidu przy użyciu Easyhaler® po zainhalowaniu dawki przy różnych przepływach. Dane przedstawione jako średnia + odchylenie standardowe [8]

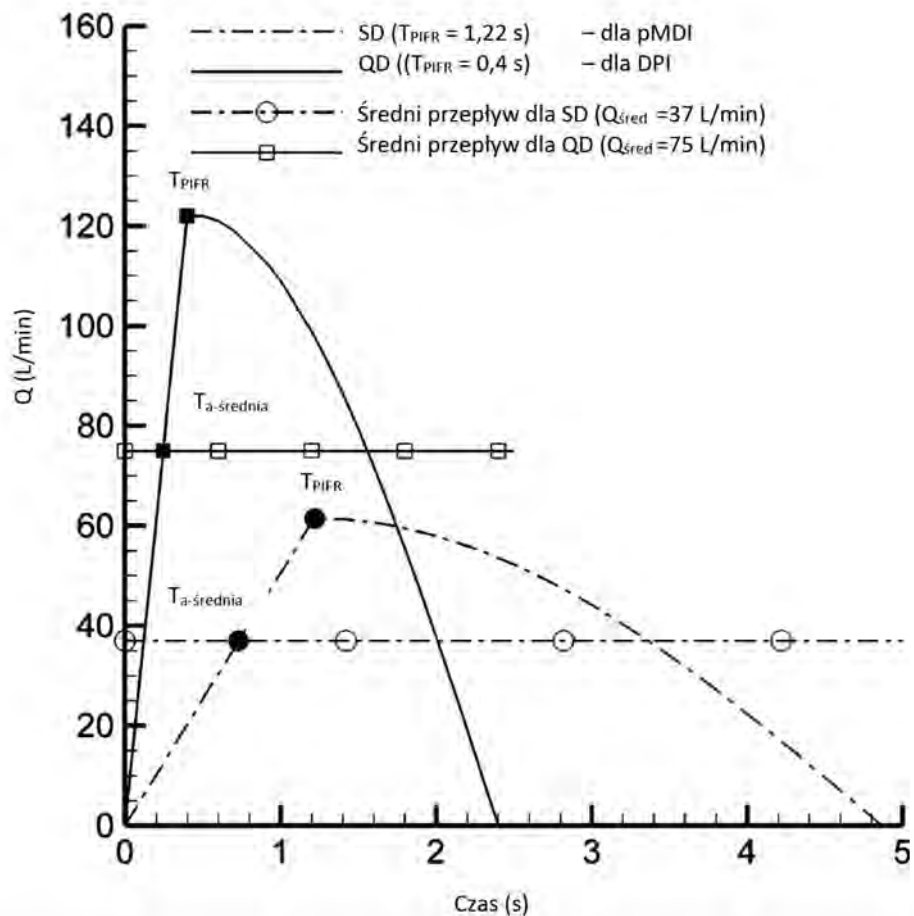
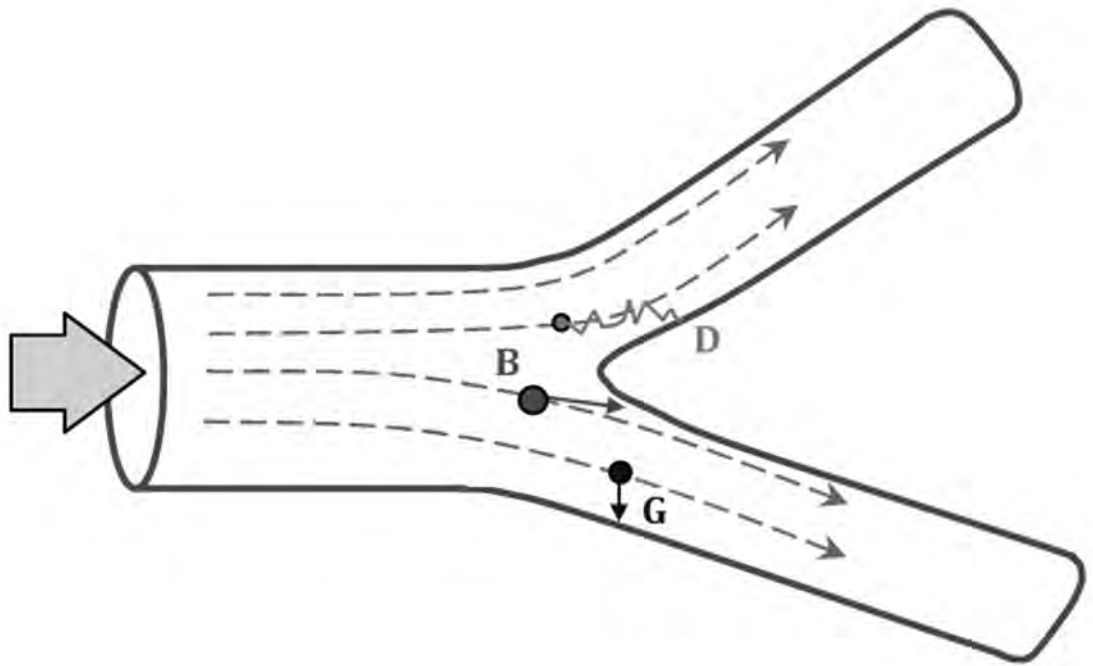


Mechanizmy stojące za skuteczną i efektywną terapią inhalacyjną

Zatem po krótko przedstawiono jakie mechanizmy stoją za skuteczną i efektywną terapią inhalacyjną. W ostatnich latach stała się ona podstawową metodą dostarczania cząstek leku do układu oddechowego. Urządzenia służące do podawania leków wziewnych (inhalatory) odgrywają kluczową rolę w leczeniu obturacyjnych chorób płuc, takich jak astma czy przewlekła

obturacyjna choroba płuc [12, 13]. Droga inhalacyjna jest również wykorzystywana do szybkiego dostarczania cząstek leku o działaniu poza płucnym (np. hormonów, leków przeciwbólowych, przeciwdepresyjnych czy stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona) [14-16].

Poprzez inhalację lek jest dostarczany bezpośrednio do narządu docelowego, co zapewnia wysokie stężenie leku w układzie oddechowym i niskie stężenie ogólnoustrojowe. Dlatego inhalacja leku wiąże się zwykle z wyso-



ką skutecznością i minimalnymi ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi.

Pokrótkie przedstawiono losy generowanych cząstek aerozolu leczniczego w drogach oddechowych, ale układ oddechowy charakteryzuje się również swoistymi procesami wpływającymi na działanie zainhalowanego leku, w tym:

- (1) depozycji cząstek/kropli leku;
- (2) rozpuszczaniu leku w płynie wysięlającym drogi oddechowe;
- (3) klirensie śluzówkowym i makrofagowym – tj. miarą oczyszczania leku z dróg oddechowych;
- (4) wchłanianiu do mięszu płuc;

(5) retencji w mięszu płuc i metabolizmie tkankowym; oraz

(6) absorpcji leku do krążenia systemowego.

Już z samego tego zestawienia zainhalowanie leku to nie jest sprawa prosta – jeden wdech i po wszystkim.

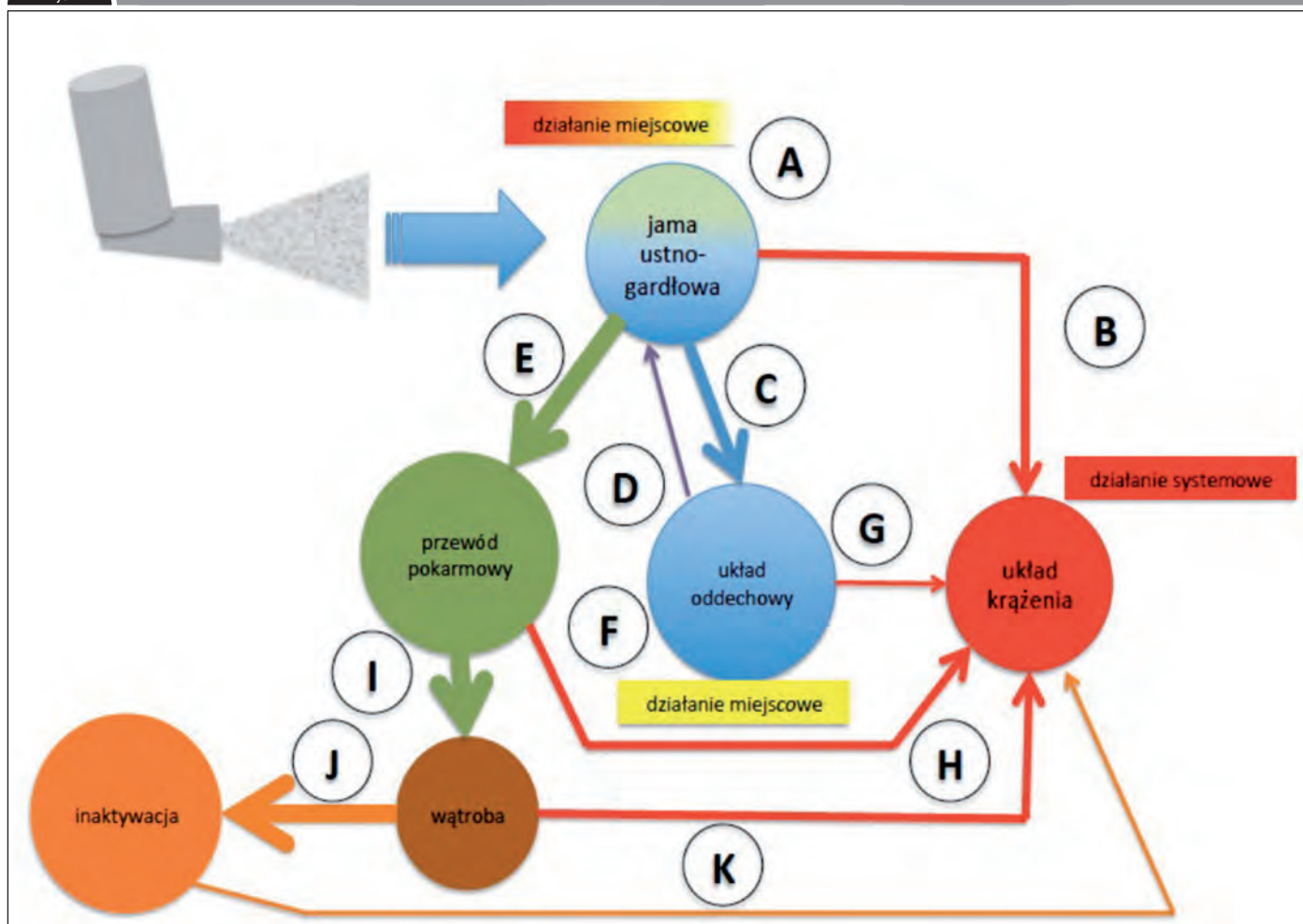
Wiemy, że nie każdy inhalator będzie optymalnym, nie ma jednego uniwersalnego inhalatora dla wszystkich chorych. Dlatego zamiana inhalatorów przez farmaceutów, lekarzy ale również opiekunów chorych, grozi konsekwencjami pogarszania procesu kontroli choroby [9].

Aby układ oddechowy był narządem docelowym dla terapii inhalacyjnej lub pełnił rolę wrót dla leku o działaniu

8

Ryc.

Działanie wyemitowanego aerozolu leczniczego [3]



A – inhalowany lek z inhalatora (inhalatora ciśnieniowego dozującego, inhalatora suchego proszku lub nebulizatora) dociera do jamy ustnej, gdzie częściowo ulega depozycji na powierzchni błony śluzowej, częściowo penetruje krtani, przedostając się do dolnych dróg oddechowych, a część wraz ze śluzem przechodzi do przewodu pokarmowego. W jamie ustnej wywiera działanie miejscowe (zarówno lecznicze, jak i niepożądane); **B** – część drobin aerozolu z powierzchni górnych dróg oddechowych (jama ustna, przewody nosowe) przechodzi do naczyń włosowatych błony śluzowej i przedostaje się do krążenia systemowego; **C** – ok. 10–56% drobin (w zależności od inhalatora) przechodzi do dolnych dróg oddechowych; **D** – zdeponowane drobiny aerozolu wraz ze śluzem są sprawnie usuwane przez transport śluzowo-rzęskowy, przedostają się do jamy ustnej i **E** – przechodzą wraz ze śluzem z jamy ustnej do przewodu pokarmowego; **F** – aerozol zdeponowany w dolnych drogach oddechowych wywiera działanie miejscowe, część ze zdeponowanego aerozolu przenika do **G** – krążenia systemowego; **H** – część drobin leku z przewodu pokarmowego przedostaje się do krążenia systemowego; **I** – część przechodzi do wątroby, **J** – gdzie drobiny te są metabolizowane i inaktywowane (np. budesonid); **K** – wraz z krwią (krążenie systemowe) przedostają się drobiny zmetabolizowane i niezmetabolizowane (działanie systemowe)



r eklama orion

systemowym, odpowiednia ilość leku musi być dostarczona w docelowe miejsce dróg oddechowych. Generacja chmury aerozolu z jej przemieszczeniem do dróg oddechowych nie kończy dokładnej analizy sposobu zoptymalizowania działania leków inhalacyjnych. Opadnięcie cząstek na powierzchnię dróg oddechowych wcale nie oznacza początku działania leku. Powierzchnie błony śluzowej chroni warstwa śluzu, wskazuje układ oddechowy to doskonały filtr, chroniący nasz organizm właśnie przed inhalacją cząstek. Nadmierne wydzielanie śluzu w czasie choroby może ograniczyć penetrację cząstek leku do obwodowych regionów płuc, ale również na skutek klirensu śluzówkowego przyczyniając się do zwiększonego odsetka działań niepożądanych systemowych (chory połyka lek zlepiony w śluzie) (Rycina 8).

Dla aerozoli leczniczych o działaniu systemowym depozycja może skoncentrować się na górnych drogach oddechowych (np. podanie donosowe leków o działaniu przeciwdepresyjnym) lub dolnych (np. insulina w nebulizacji) [16, 17]. Jednak w przypadku przewlekłych chorób układu oddechowego (astmy, POChP) cząstki leku muszą być dostarczone poza jamę ustną gardłową i krtani przede wszystkim do obwodowych dróg oddechowych.

Przed przystąpieniem do przepisania choremu inhalacyjnego produktu leczniczego należy zawsze wziąć pod uwagę wszystkie czynniki wpływające na skuteczność terapii inhalacyjnej – preferencje chorego, wiek, zdolność do korzystania z inhalatora (stan zdolności poznawczej, współistniejące choroby) oraz

Prace nadesłano

21.11.2022

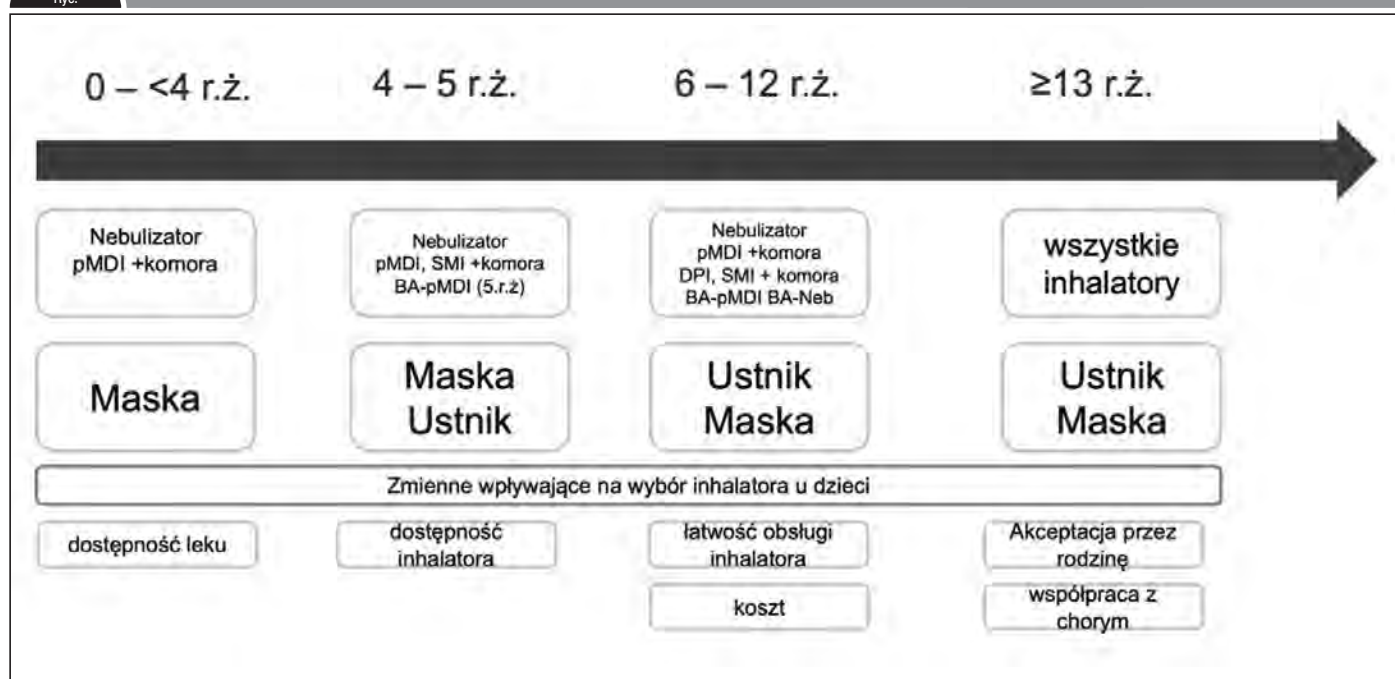
Zaakceptowano do druku 25.11.2022

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

9

Ryc.

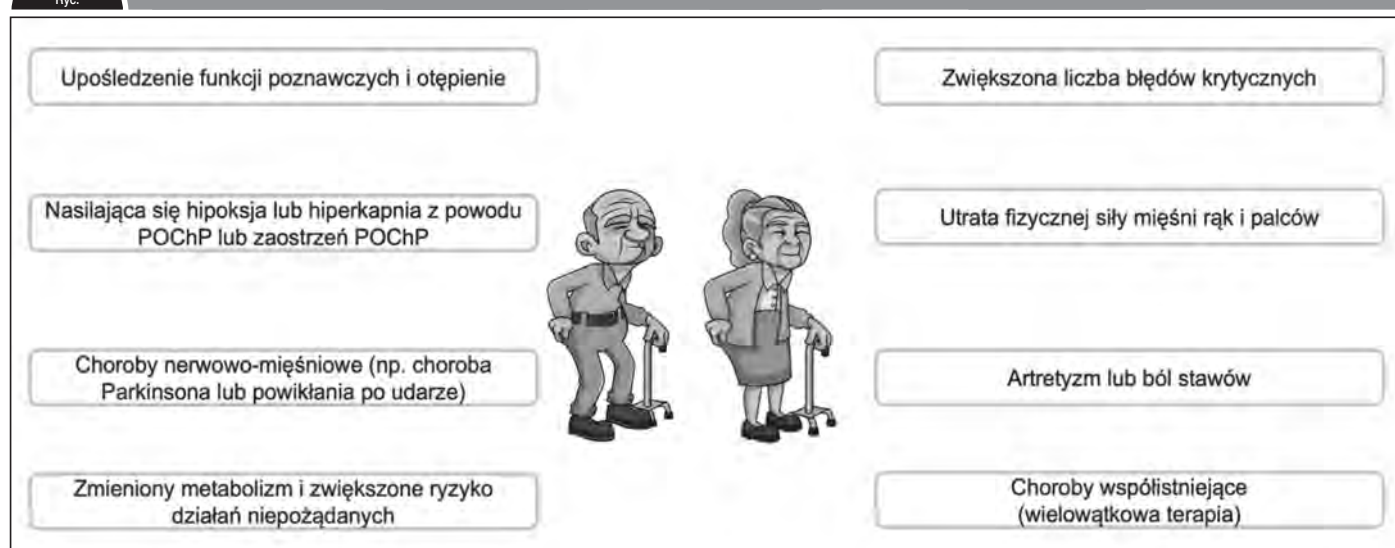
Algorytm doboru inhalatora u dzieci [18-21]



10

Ryc.

Terapia inhalacyjna u osób starszych – wpływ na wybór inhalatora [18]



stan ogólny (czy chory jest przytomny, oddychający samodzielnie). W każdym przypadku należy dopasować inhalator wraz z produktem leczniczym do danego chorego (tzw. personifikacja terapii inhalacyjnej) [18].

Wybór między poszczególnymi inhalatorami (pMDI, DPI, SMI, nebulizatory) musi opierać na wiedzy medycznej

(Tabela 2). Przy dokonaniu wyboru należy zawsze brać pod uwagę wielkość cząstek generowanego aerozolu jako jednej z najważniejszych właściwości wygenerowanej chmury aerozolu wziewnego. Ma ona bezpośredni wpływ na prawdopodobieństwo i miejsce depozycji cząstek aerozolu w drogach oddechowych.

Przydatne przy doborze odpowiedniego inhalatora są algorytmy doboru inhalatora (Rycina 9 i 10). ■

Piśmiennictwo: 1. Pirożyński, M., Werżanowski, P.: Drogowskaz terapii inhalacyjnej. 2018, Kraków: Medycyna Praktyczna. 2. Pirożyński, M., ABC Nebulizacji. 2015, Gdansk: ViaMedica. 3. Pirożyński, M., Czy wartość MMAD wdychanego aerozolu ma wyłącznie znaczenie teoretyczne? Alergia, 2021. 4: 15-21. 4. de Boer, A.H., i wsp., Characterization of inhalation aerosols: a critical evaluation of cascade impactor analysis and laser diffraction technique. Int J Pharm, 2002. 249(1-2): 219-31. 5. Ziegler, J., Wachtel, H.: Comparison of cascade impactor and laser diffraction for particle size distribution measurements. J Aerosol Med, 2005. 18(3): 311-24. 6. Sosnowski, T.R., Aerozole wziewne i inhalatory. 2012, Warszawa: WiChIP PW. 7. Haikarainen, J., et al., Budesonide/Formoterol Easyhaler®: Performance Under Simulated Real-Life Conditions. Pulmonary Therapy, 2017. 3(1): 125-138. 8. Haikarainen, J., i wsp., Dose uniformity of budesonide Easyhaler(R) under simulated real-life conditions and with low inspiration flow rates. Chron Respir Dis, 2018. 15(3): p. 265-271. 9. Pirożyński, M., Czy zamiana inhalatora jest dla chorego bezpieczna? Alergia, 2021(3): 11-16. 10. Longest, P.W., i wsp., Comparing MDI and DPI aerosol deposition using in vitro experiments and a new stochastic individual path (SIP) model of the conducting airways. Pharm Res, 2012. 29(6): 1670-88. 11. Pirożyński, M., Przyszłość inhalatorów suchego proszku – czy możliwe są dostosowania u wszystkich chorych. Alergia, 2022. 2: 19-24. 12. Crompton, G., A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. Prim Care Respir J, 2006. 15(6): 326-31. 13. Borghardt, J.M., Kloft, C., Sharma, A.: Inhaled Therapy in Respiratory Disease: The Complex Interplay of Pulmonary Kinetic Processes. Can Respir J, 2018. 2018: 2732017. 14. Pirożyński, M., Breborowicz, A., Padjas, A.: Wziewne stosowanie leków w chorobach układu oddechowego, w: Interna Szczeklika 2022, Medycyna Praktyczna Kraków. 15. Hauser, R.A., i wsp., Orally inhaled levodopa (CVT-301) for early morning OFF periods in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2019. 64: 175-180. 16. Pacciardi, B., Calcedo, A., Messer, T.: Inhaled Loxapine for the Management of Acute Agitation in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Expert Review and Commentary in an Era of Change. Drugs R D, 2019. 19(1): 15-25. 17. Cunningham, S.M., Tanner, D.A.: A Review: The Prospect of Inhaled Insulin Therapy via Vibrating Mesh Technology to Treat Diabetes. Int J Environ Res Public Health, 2020. 17(16). 18. Pirożyński, M., Terapie inhalacyjna – wizja lekarza. Alergia, 2022. 3: 13-18. 19. Usmani, O.S., Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. Ther Clin Risk Manag, 2019. 15: 461-472. 20. Dolovich, M.B., Dhand, R.: Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. The Lancet, 2011. 377(9770): 1032-1045. 21. Berlinski, A., i wsp., Drug Delivery in Asthmatic Children Following Coordinated and Uncoordinated Inhalation Maneuvers: A Randomized Crossover Trial. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2017. 30(3): 182-189.

ALERGIA

START WYDAWNICTWO ▾ ARTYKUŁY ▾ SZUKAJ



Szukaj nas pod adresem:
www.alergia.org.pl