



Czy DPI to inhalator idealny

Punkt widzenia lekarza i pacjenta

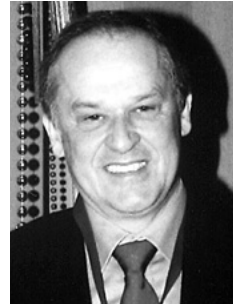
Is the DPI the ideal inhaler. A doctor's and patient's point of view

SUMMARY

The Ideal inhaler, from the medical and pharmaceutical perspective, is characterized by simplicity in manufacture, absence of propellant gases, constant value of deposited aerosol particles throughout the life of the dispenser, reliability and ease of use, and low manufacturing costs. For a patient, the ideal inhaler will be one that provides immediate relief after use, is easy and discreet to use, informs the patient of how many doses have been used. Dry powder inhalers (DPIs) are portable therapeutic aerosol generators, in which the patient's inhalation is used to aerosolize the therapeutic powder, produce an aerosol cloud, penetrate the respiratory tract and deposit aerosol particles at target sites. DPIs are most often passive aerosol generators, as they use the patient's inhalation not only to produce a cloud of therapeutic particles, but also to deposit them at target sites depending on the therapeutic properties of the powder. In the past, pressurized dispensers were the dispensers of choice for treating obstructive diseases. They achieved lung deposition of 5-15% of the delivered dose. Current DPI inhalers deposit more than 20% (depending on the type of DPI), but have many more advantages over metered-dose inhalers, including requiring less coordination than conventional MDI metered-dose inhalers. Thus, they are easier to use. The most serious drawback of multi-dose DPIs is the maintenance of repeatability of the delivered dose in the same patient. In the case of one of the more popular Turbuhaler DPIs, this variability has delayed the introduction of this inhaler to the US market. Another popular inhaler, the Easyhaler, which is comparable in pharmacokinetic and pharmacodynamic studies, was deprived of this feature. The resistance in the Easyhaler inhaler contributes to lower inter-patient variability in PIF values and turbulent airflow energy, leading to low inter- and intra-patient variability in fine-particle trigger dose. Selecting the right DPI for a given patient (personalization of inhalation therapy) is now the therapist's chief task. GINA and GOLD recommendations indicate that up to 70%-80% of patients are unable to use their inhalers properly and are unaware that their method of use is ineffective. Known risk factors for inappropriate inhaler use include older age, use of multiple devices and lack of education on inhaler use. Regardless of the inhaled medications used, the patient's preference for a particular inhaler is critical to achieving long-term asthma/COPD control. Choosing the right device increases compliance, reduces errors in inhalation technique and improves patient satisfaction.

Z medycznego punktu widzenia idealny inhalator charakteryzuje się prostotą w produkcji, nieobecnością gazów pędnych, stałą wartością deponowanych cząstek aerozolu przez całe życie dozownika, niezawodnością i łatwością jego stosowania oraz niskimi kosztami jego produkcji. Dla chorego idealnym inhalatorem będzie taki, który przyniesie mu natychmiastową ulgę po zastosowaniu, będzie łatwy i dyskretny w użyciu. Ponadto poinformuje chorego, ile dawek leczniczych zostało przez chorego użytych. Inhalatory suchego proszku (DPI) to przenośne generatory aerozolu leczniczego, w których wdech chorego jest wykorzystywany do aerolizacji proszku leczniczego, wytworzenia chmury aerozolu, penetracji dróg oddechowych i deponowania cząstek aerozolu w miejscach docelowych. DPI najczęściej są pasywnymi generatorami aerozolu, gdyż wykorzystują wdech chorego nie tylko do wytworzenia chmury cząstek leczniczych, ale również osadzenia ich w miejscach docelowych zależnych od właściwości leczniczych proszku. W przeszłości to dozowniki ciśnieniowe były z wyboru stosowane w leczeniu chorób obturacyjnych. Osiągały depozycję w płucach na poziomie 5-15% dostarczonej dawki. Obecne inhalatory DPI deponują ponad 20% (w zależności od typu DPI), lecz mają wiele więcej zalet w porównaniu z inhalatorami ciśnieniowymi, w tym wymagają mniejszej koordynacji niż konwencjonalne inhalatory ciśnieniowe MDI. Zatem są łatwiejsze w stosowaniu. Najważniejszą wadą DPI wielodawkowych to utrzymanie powtarzalności dostarczonej dawki u tego samego chorego. W przypadku jednego z popularniejszych DPI Turbuhaler ta zmienność opóźniła wprowadzenie tego inhalatora na rynek amerykański. Inny popularny inhalator Easyhaler, porównywalny w badaniach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych został tej cechy pozbawiony. Opór w inhalatorze Easyhaler przyczynia się do mniejszej zmienności wartości PIF między pacjentami i energii turbulentnego przepływu powietrza, co prowadzi do niskiej zmienności między i wewnątrzsobniczej dawki wyzwalanej drobnocząstkowej. Dobór właściwego DPI dla danego chorego (personalizacja leczenia inhalacyjnego) jest obecnie naczelnym zadaniem terapeuty. Zalecenia GINA i GOLD wskazują, że nawet 70%-80% pacjentów nie jest w stanie prawidłowo używać swoich inhalatorów i nie zdaje sobie sprawy z faktu, że ich sposób stosowania jest nieskuteczny. Znane czynniki ryzyka niewłaściwego stosowania inhalatora to starszy wiek, korzystanie z wielu urządzeń i brak edukacji w zakresie korzystania z inhalatora. Niezależnie od stosowanych leków wziewnych, preferencje pacjenta dotyczące konkretnego inhalatora mają kluczowe znaczenie dla osiągnięcia długoterminowej kontroli astmy / POChP. Wybór odpowiedniego urządzenia zwiększa przestrzeganie zaleceń, zmniejsza liczbę błędów w technice inhalacji i poprawia zadowolenie pacjenta.

Pirożyński M.: Czy DPI to inhalator idealny? Punkt widzenia lekarza i pacjenta. *Alergia*, 2024, 3; 7-11



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

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

mgr
Piotr Werżanowski

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

Słowa kluczowe:
inhalatory suchego
proszku; wady;
zalety;

Key words:
dry powder inhalers;
disadvantages;
advantages;

Pierwszym inhalatorem suchego proszku był inhalator opisany w 1864 roku przez Newtona. Był on stosowany do deponowania chlorku potasu w drogach oddechowych chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli (1). Rozwój inhalatorów suchego proszku wiąże się z opatentowaniem generatora aerozolu – Aerohalora. Był on początkowo stosowany do leczenia zapaleń płuc. Abbotowski Aerohalor wykorzystywał kapsułki wypełnione sproszkowaną penicyliną i laktazą jako nośnik. Był to pierwszy inhalator jednodawkowy, kapsułkowy suchego proszku. Nie znalazł uznania. Jego stosowanie ograniczyły objawy niepożądane związane z wdychaną penicyliną (1).

Inhalatory suchego proszku (DPI) to przenośne generatory aerozolu leczniczego, w których wdech chorego jest wykorzystywany do aerolizacji proszku leczniczego, wytworzenia chmury aerozolu, penetracji dróg oddechowych i deponowania cząstek aerozolu w miejscach docelowych. DPI najczęściej są pasywnymi generatorami aerozolu, gdyż wykorzystują wdech chorego nie tylko do wytworzenia chmury cząstek leczniczych, ale również osadzenia ich w miejscach docelowych zależnych od właściwości leczniczych proszku. Siła wdechu pacjenta, zarówno jego natężenie przepływu wdechowego, jak i objętość wdychanego powietrza, wytwarza energię do oderwania małych cząstek leku od większych cząstek nośnika i rozproszenia cząstek w postaci chmury aerozolu emitowanego z urządzenia. DPI koordynują uwalnianie leku z aktem inhalacji. Zostały one opracowane w celu przezwyciężenia trudności związanych z używaniem inhalatorów ciśnieniowych i są często przepisywane z nadzieją na zapewnienie pacjentowi ogólnie bardziej przyjaznej dla użytkownika i przewidywalnej terapii (2).

- Z medycznego punktu widzenia Idealny inhalator charakteryzuje się prostotą w produkcji, nieobecnością gazów pędnych, stałą wartością deponowanych cząstek aerozolu przez całe życie dozownika, niezawodnością i łatwością jego stosowania oraz niskim kosztem jego produkcji (Rycina 1)(3).
- Dla chorego idealnym inhalatorem będzie taki, który przyniesie mu natychmiastową ulgę po zastosowaniu, będzie łatwy i dyskretny w użyciu oraz poinformuje go o liczbie zainhalowanych dawek leku(4, 5).

Najczęstszymi inhalatorami stosowanymi w terapii inhalacyjnej nadal pozostają dozowniki ciśnieniowe (pMDI). Inhalatory te są nieefektywne (niska skuteczność depozycja), trudne do prawidłowej obsługi, wymagają dodatkowych urządzeń (komory inhalacyjne) do poprawienia depozycji i redukcji miejscowych objawów niepożądanych. Pomimo, że są inhalatorami aktywnymi to na skutek dużych trudności z ich prawidłowym stosowaniem przez chorych (przede wszystkim trudności w koordynacji wyzwolenia dawki z wdechem) są, z punktu widzenia efektywności terapeutycznej, niedoskonałe (6).

Pomimo niskiej depozycji w płucach (na poziomie 5-15% nominalnej dawki nadal to dozowniki ciśnieniowe są z wyboru stosowane w leczeniu chorób obturacyjnych). Zatem nie mogą być uważane za inhalator idealny.

Inhalatory suchego proszku wady i zalety

Inhalatory suchego proszku (DPI) mają kilka zalet w porównaniu z pMDI. Pomimo, że są pasywnymi generatorami aerozolu (aktywowane własnym wdechem chorego) są łatwiejsze do stosowania przez chorych i wygodniejsze w codziennym stosowaniu (6).

Obecne inhalatory DPI deponują ponad 20% (w zależności od typu DPI), lecz mają wiele więcej zalet w porównaniu z inhalatorami ciśnieniowymi, w tym wymagają mniejszej koordynacji niż konwencjonalne inhalatory ciśnieniowe MDI. Zatem są łatwiejsze w stosowaniu (7).

DPI dzielimy na trzy kategorie w oparciu o konstrukcję ich pojemników dozujących, tj. DPI jednodawkowe, DPI wielodawkowe rezerwarowe i DPI wielodawkowe blistrowe.

DPI jednodawkowe (np. Aerolizer) wymagają załadowania do inhalatora kapsułę zawierającą pojedynczą dawkę leku. DPI wielodawkowe rezerwarowe (np. Easyhaler), składają się z wypełnionej zbiornika proszku leczniczego, z którego chory przed każdym zainhalowaniem pobiera odmierzoną dawkę leku. DPI wielodawkowe blistrowe (np. Dysk), zawierają blister zawierający wiele pojedynczych, dawek, które są wstępnie dozowane przez producenta do blistrów z lekiem.

Wszystkie DPI cechują wspólne elementy konstrukcyjne: obecność komory wprowadzenia pojedynczej dawki proszku leczniczego (miejsce włożenia kapsułki, wprowadzenie dawki leku z odmierzonej porcji w blistrze, przeniesienia odmierzonej dawki z rezerwaru), kanału wlotowego powietrza, komory, w której docho-

1

Ryc.

Kryteria dla idealnego inhalatora wg (3)





1

Tab.

Tabela 1: Zalety i wady inhalatorów suchego proszku (DPI)

Zalety	Wady
• Małe, przenośne urządzenia	• Inhalator pasywny, zależny od siły wdechu chorego
• Wbudowany licznik dawek	• Inhalator zależny od świadomego działania chorego
• Nie zawierają gazów pędnych	• Chory bardzo często nie jest świadomy zainhalowania dawki leku
• Aktywowane wdychem	• Stosunkowo wysoka depozycja w jamie ustno – gardłowej
• Nie wymagają koordynacji wdechu i wyzwolenia dawki aerozolu leczniczego	• Działanie podatne na wilgotność otoczenia oraz wilgotność powietrza wydychanego do ustnika przez chorego
• Krótki czas konieczny do przygotowania dawki i jej wyzwolenia (nie wszystkie)	• Nie wszystkie substancje lecznicze dostępne w DPI
	• Różnice w budowie DPI (inhalatory jednodawkowe, kapsułkowe, wielodawkowe rezerwuarowe, wielodawkowe blistrowe)
	• Różnice w instrukcja obsługi poszczególnych DPI
	• Kłopoty z przygotowaniem leku do inhalacji (przez osoby starsze, z dysfunkcjami neurologicznymi)

dzi do zawieszenia cząstek proszku w przepływającym powietrzu oraz kanału wylotowego z ustnikiem (Ryc. 2).

Przykładami DPI jednodawkowych kapsułkowych są Aerolizer, Handihaler, Breezhaler czy Podhaler. Działanie tych DPI jest podobne, są jednak przeznaczone na dedykowane substancje lecznicze – np. Aerolizer – formoterol, Handihaler – tiotropium, Podhaler – tobramycyna.

Podczas korzystania z tych DPI, użytkownik umieszcza pojedynczą kapsułkę w uchwycie na kapsułkę. Następnie użytkownik musi przebić pojedynczą kapsułkę, dzięki czemu wysypujący się proszek w czasie wdechu jest porywany przez strumień wdychanego powietrza i przemieszczany do dróg oddechowych użytkownika. Główną wadą jednodawkowych DPI jest czas potrzebny na załadowanie dawki do każdego użycia. Ponadto pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby nie jeść kapsułek.

Wielodawkowe inhalatory DPI odmierzają dawki ze zbiornika (rezerwuaru) proszku lub rozprawdzają odmierzone dawki wstępnie umieszczone proszku leczniczych na blistrach (taśmach).

Najpopularniejsze typy wielodawkowych DPI obejmują Twisthaler® (Schering-Plough), Turbuhaler (AstraZeneca), Easyhaler (Orion) i Diskus® (GlaxoSmithKline) (Ryc. 2).

DPI różnią się między sobą oporem wewnętrznym, który wpływa na potrzebny osiągany przez chorego prędkość przepływu powietrza wymagany do porwania proszku, jego deaglomeracji, aerolizacji a następnie rozproszenia do osiągnięcia skutecznej penetracji i depozycji leku. Specyficzny opór przy wdychaniu każdego z nich zależy od fizycznej konstrukcji urządzenia i jest mierzony jako pierwiastek kwadratowy spadku ciśnienia w urzą-

dzeniu podzielony przez natężenie przepływu przez to urządzenie (wzór oporu wewnętrznego to $\sqrt{kPa \times (L/min)^{-1}}$). Aby wytworzyć aerosol składający się z drobnych cząstek proszku leczniczego, DPI o niskim, średnim lub wysokim oporze wewnętrznym wymagają przepływów wdechowych odpowiednio >90 l/min, 50-60 l/min i <50 l/min. W szczególności, ze względu na zwiększony spadek ciśnienia w urządzeniu, DPI o wysokim oporze wewnętrznym mają tendencję do wytwarzania większej depozycji w płucach niż te o niskim oporze wewnętrznym. Im większy przepływ powietrza tym chmura generowanego aerozolu będzie składała się z większej liczby drobnych cząstek. Należy jednak pamiętać, że ten gwałtowny przepływ powietrza spowoduje że, znaczna liczba cząstek zostanie osadzona w jamie ustno – gardłowej, krtani oraz tchawicy i tym samym mniejsza liczba cząstek osadzonych zostanie w obwodowych drogach oddechowych (cel deponowania cząstek w leczeniu astmy / POChP) (8). Stąd lekarze zazwyczaj szukają inhalatorów o przewidywalnej depozycji generowanego aerozolu, chmury składającej się z w miarę dużej liczby drobnych cząstek.

DPI cechują wady jak i zalety (Tab. 1). Ponieważ inhalatory te zawierają suchy proszek, konieczne jest przechowywanie ich w suchych warunkach i z dala od wilgoci. W zależności od miejsca pobytu, DPI mogą nie być wystarczająco stabilne do długotrwałego użytkowania. Dostarczają one również chmurę leku w oparciu o siłę wdechu. Niektóre DPI zawierają również laktozę, która zwykle nie ma negatywnych skutków, ponieważ występuje w bardzo małej ilości, ale może stanowić problem dla osób z ciężkimi alergiami na mleko.

Główną wadą jednodawkowych DPI jest czas potrzebny na załadowanie dawki do każdego użycia.

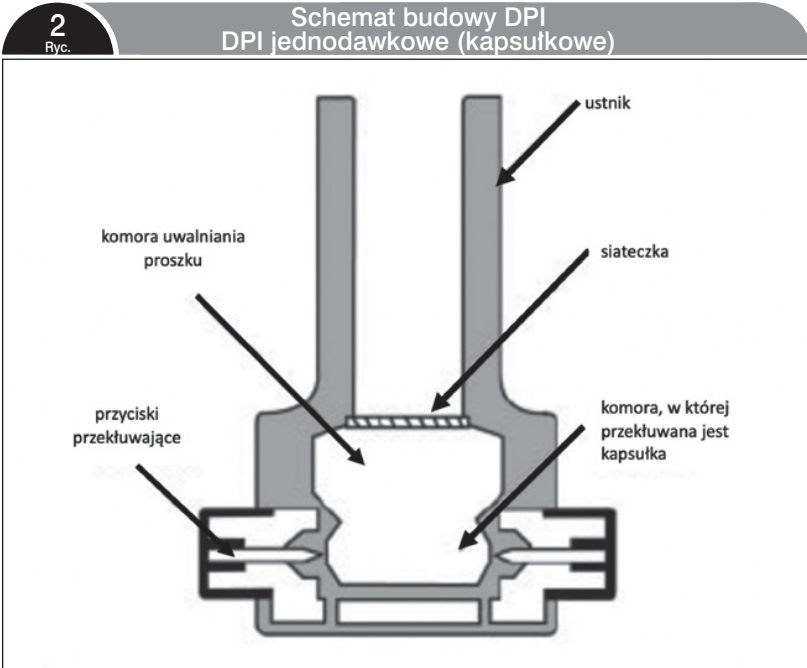
Uciążliwość w ładowaniu kapsułki stanowi problem dla pacjenta, który nagle zaczyna się dusić i wymaga

Jednak pomimo przekonania, że urządzenia z pojedynczą dawką nie są przyjazne dla pacjenta i nie są łatwe w użyciu, w ciągu ostatnich kilku lat wprowadzono kilka urządzeń z pojedynczą dawką DPI o podobnej konstrukcji, gdyż chorzy zwłaszcza starsi bardzo często te inhalatory wybierają. Dlaczego? Najczęstsza odpowiedź „bo słyszę, że lek jest inhalowany (fukot obracającej się kapsułki w inhalatorze)”. Te inhalatory cechuje jeszcze jedna wada – zdarza się, że chorzy mylą sposób podawania tych kapsułek do inhalacji i je po prostu połykają.

Biorąc pod uwagę ograniczenia urządzeń jednodawkowych, w ciągu ostatniej dekady skupiono się na opracowaniu wielodawkowych DPI – pojawiły się w ubiegłym wieku DPI Turbuhaler, Diskhaler (już nie stosowany), Dysk, Novolizer, Easyhaler, itp. (9, 10).

Najpoważniejszą wadą DPI wielodawkowych to utrzymanie powtarzalności dostarczanej dawki u tego samego chorego. W przypadku jednego z popularniejszych DPI Turbuhaler ta zmienność opóźniła wprowadzenie tego inhalatora na rynek amerykański. Inny popularny inhalator Easyhaler, porównywalny w badaniach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych został tej cechy pozbawiony. Opór w inhalatorze Easyhaler przyczynia się do mniejszej zmienności wartości PIF między pacjentami i energii turbulentnego przepływu powietrza, co prowadzi do niskiej zmienności między i wewnątrzosobniczej drobnocząstkowej dawki wyzwalanej (11).

Podsumowując, inhalatory suchego proszku są skomplikowane, których wydajność zależy od wielu aspektów, w tym samej budowy inhalatora, oporu wewnętrznego, wpływu przepływu powietrza generowanego przez pacjenta na jakość generowanej chmu-



natychmiastowego dostarczenia leku. Jest to oczywiście bardzo istotne w przypadku urządzeń, które dostarczają krótko działające leki rozszerzające oskrzela. Ponadto pacjenci w podeszłym wieku mogą nie mieć wystarczającej sprawności manualnej, aby wykonać wszystkie niezbędne manewry w celu wyjęcia kapsułki z opakowania, załadowania jej i przebicia kapsułki w urządzeniu.

2 Tab. Przykłady DPI stosowanymi z różnymi molekułami leczniczymi [modyfikacja (13)]

DPI	wGKS	LABA	wGKS +LABA	SABA	LAMA	LAMA +LABA	LAMA +LABA +wGKS
Aerolizer	√	√					
Breezhaler		√			√		√
Clickhaler	√			√			
Cyclohaler		√					
Dysk	√	√	√	√			
Easyhaler	√	√	√	√			
Ellipta			√		√	√	√
Forspiro			√				
Genuair					√		
HandiHaler					√		
NEXTHaler			√				√
Orbiceil	√		√				
Novolizer	√	√		√			
Pulvinal	√			√			
Spiromax	√		√				
Turbuhaler	√	√	√				
Twisthaler	√						
Zonda					√		



ry aerozolu. Wady te można zniwelować przez dokładny program edukacyjny chorego, spersonifikowany pod kątem danego, konkretnego chorego. Dopiero wówczas DPI staje się doskonałym generatorem aerozolu leczniczego.

Dobór inhalatora

Dobór inhalatora dla konkretnego chorego przez lekarza jest bardzo trudny. Trudność ta polega nie tylko na zrozumieniu zachowania się chorego, jego sposobu postępowania z inhalatorem, zrozumieniu instrukcji przekazanej przez lekarza, ale przede wszystkim doskonałej znajomości inhalatorów przez lekarza. Oparcie edukacji chorego przez przeczytanie instrukcji bez kontroli poziomu zrozumienia tej instrukcji będzie miało zawsze katastrofalne wyniki. Tak samo należy przestrzec wszystkich, aby nie dokonywali wyboru na podstawie tylko swojej bardzo powierzchownej oceny inhalatora (np. bo jest takie ładny) czy analizy skuteczności przepisanej terapii. (12)

Ponadto, gdy chory będzie przyjmował kilka leków z różnych generatorów błędy stosowanej terapii mogą się nakładać. Dotyczy to zwłaszcza DPI (Tabela 2). Należy zatem wprowadzić zasadę stosowania tego DPI który zawiera jak najwięcej molekuł leczniczych (13). A równie ważne jest, aby pacjent zrozumiał, jak działa DPI i jak należy go używać. Chory powinien wiedzieć, że nie należy wydychać powietrza do urządzenia. Zapobiegnie to wprowadzeniu wilgoci do ustnika i wynikającego z tego negatywnego wpływu na lek. Inhalator suchego proszku powinien być przechowywany wg zalecanej instrukcji producenta, niwelując tym samym wpływ wilgoci na suchy proszek i na stan techniczny inhalatora.

Chociaż DPI zostały wprowadzone w celu przezwyciężenia trudności w koordynacji wyzwolenia leku i wdechu, Melani i wsp. w swoim badaniu na 2288 zapisach dotyczących techniki inhalacji wykazali, że krytyczne błędy w stosowaniu DPI były powszechne w przypadku wszystkich rodzajów urządzeń i były związane ze starszym wiekiem ($p = 0,008$), niższym wykształceniem ($p = 0,001$) i brakiem szkolenia w zakresie techniki inhalacji ($p < 0,001$) (14).

Zalecenia GINA i GOLD wskazują, że nawet 70%-80% pacjentów nie jest w stanie prawidłowo używać swoich inhalatorów i nie zdaje sobie sprawy z faktu, że ich sposób stosowania jest nieskuteczny. Znane czynniki ryzyka niewłaściwego stosowania inhalatora to starszy wiek, korzystanie z wielu urządzeń i brak edukacji w zakresie korzystania z inhalatora (15, 16).

Codziennie stosowanie inhalatorów znacznie różni się pod względem łatwości użycia (samowytjaśnianie), od łatwych inhalatorów, do inhalatorów pośrednich (Breezhaler, Easyhaler, Turbohaler, Aerolizer, Handihaler i Diskus), a następnie najtrudniejszych inhalatorów (pMDI, Diskhaler i Respimat) (17).

Stosowanie DPI obarczone jest błędami – najczęściej to nietrzymanie DPI w prawidłowej pozycji podczas ładowania dawki, brak przechylenia głowy

do prawidłowej pozycji, niewystarczający wysięk wdechowy i nieopróżnianie płuc przed inhalacją (18).

Niezależnie od stosowanych leków wziewnych, preferencje pacjenta dotyczące konkretnego inhalatora mają kluczowe znaczenie dla osiągnięcia długoterminowej kontroli astmy / POChP. Wybór odpowiedniego urządzenia zwiększa przestrzeganie zaleceń, zmniejsza liczbę błędów w technice inhalacji i poprawia zadowolenie pacjenta (19). Liczne badania dotyczące wyboru inhalatora przez chorych są obarczone błędami. Te oparte na krótkotrwałym korzystaniu z różnych urządzeń nie są odpowiednie w codziennym życiu. ■

Prace nadesłano
19.08.2024
Zaakceptowano do
druku 3.09.2024

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

