



Inhalatory proszkowe

– czy są optymalne dla chorych na astmę?

Dry powder inhalers – are they optimal for asthmatic patients?

S U M M A R Y

Dry powder inhalers (DPIs) underwent a turbulent history, from setbacks to success. Since the Montreal convention and the removal of Freon, an aerosol propellant, from medicinal products, a tremendous increase of interest in DPIs is seen. Since the introduction of Spinhaler, new generators have been introduced - Rotahaler, Discus, Turbuhaler, Aerolizer, Handihaler, Twisthaler, Exubera (the only active DPI). Easyhaler was only recently added to this big number of DPIs. Its unique construction allows patient to inhale reproducible, constant doses almost irrespective of the generated flow through the device. This allows this device to be used safely and efficaciously by patients, including those with asthma exacerbations.

.....

Inhalatory suchego proszku (DPI) z chwilą ich wprowadzenia do powszechnego użytku przeżywały swoje wzloty i upadki. Od roku 1987 obserwujemy ogromny rozwój inhalatorów suchego proszku. Lawino rośnie liczba nowych generatorów aerozoli oraz nowych molekuł w postaci suchego proszku do inhalacji. Kolejno pojawiają się Rotahaler, Dysk, Turbuhaler, Diskhaler z zanamivir – lekiem przeciwwirusowym, Aerolizer, Handihaler, Twisthaler, Exubera – pierwszy aktywny inhalator z insuliną, Flexhaler, Certihaler, Pohaler, Elipta, Afrezza. Do grupy tej dołączył stosunkowo niedawno również inhalator Easyhaler. Jego unikalna konstrukcja pozwala chorym zainhalować się powtarzalną dawkę niezależnie od generowanego przepływu. Tym samym inhalator ten jest bezpieczny i możliwy do stosowania u chorych z znaczną obturacją dróg oddechowych.

Piżożyński M.: Inhalatory proszkowe – czy są optymalne dla chorych na astmę? *Alergia*, 2019, 1; 7-9

Historia DPI

Już w 1864 w Wielkiej Brytanii opatentowano pierwszy inhalator suchego proszku. Newton określił również pierwsze wymagania dla produktów leczniczych, które mógłby być wprowadzane do dróg oddechowych – proszek musi być drobnoziarnisty i suchy. I choć inhalator Newtona nie znalazł szerszego zastosowania to zasady obowiązujące dla leków inhalacyjnych w postaci suchego proszku obowiązują do dnia dzisiejszego.

Pierwszy współczesny inhalator suchego proszku (dry powder inhaler – DPI) przystosowany do klinicznego stosowania w docelowej grupie pacjentów wiąże się z próbą wprowadzenia przez Abbott Laboratories w 1948 r. generatora aerozolu Aerohalor z penicyliną G. Inhalator był jednodawkowy – każda kapsułka zawierała 100,000 j penicyliny G w proszku, z nośnikiem laktozowym. Kulkowy mechanizm (kulka wprowadzała w drgania pojemnik z proszkiem, uwalniając proszek do przepływającego strumienia powietrza) był wykorzystywany do wprowadzenia proszku penicyliny do wdychanego powietrza. Urządzenie to również było przeznaczone do aplikacji donosowej. Inhalator ten następnie dostosowano do podawania leku w proszku Norethisderone (chlorowoderek isoproterenolu). Produkt pojawił się w 1950 na rynku ze wskazaniem – astma oskrzelowa (1-3).

Inhalator ten nie cieszył się wielkim powodzeniem. Do tego niepowodzenia przyczynił się nie tylko problemy związane z podawaniem w inhalacji penicyliny, ale również pojawienie się na rynku nowego inhalatora, bardziej przyjaznego dla chorych Medihaler – dozownika ciśnieniowe-

go (pMDI). Pierwsze prace zainicjowane przez dr George Maisson'a (prezydenta Ryker Labs, obecnie 3M), zaowocowały opatentowaniem mechanizmu dawkującego a współpraca z firma Dupont nową formułą gazu nośnikowego. Pozwoliło to na rozdrobnienie precyzyjnie odmierzonej dawki leku w postaci roztworu w chmurę aerozolu leczniczego. W marcu 1956 dwa nowe leki w postaci inhalacyjnej zostały dopuszczone do obrotu na rynku USA - Medihaler – Iso (isoproterenol) oraz Medihaler – Epi (epinefryna) (4, 5).

Inhalatory typu pMDI zawojowały świat. Wydawałoby się, że żaden inny inhalator nie jest w stanie ich wyprzeć. Wprowadzenie nowego produktu w postaci suchego proszku kromiglikanu nieco zachwiało pozycję pMDI. Spinhaler wprowadzony przez firmę Fisons w 1971r. (kromiglikanu disodowy – Intal) i Rotahaler przez Glaxo w 1977r (albuterol) odniosły sukces. Jednak większość chorych wybierało pMDI (3).

Dopiero konwencja montrealaska (1987), która doprowadziła do wycofania dotychczasowych gazów nośnikowych w pMDI – freonów, stworzyła miejsce dla rozwoju inhalatorów, których działanie nie jest oparte na gazach nośnikowych – czyli DPI.

Zasady działania DPI

Nowe konstrukcje tych inhalatorów zdobyły duże uznanie wśród chorych jak i lekarzy.

Rotahaler, Dysk, Turbuhaler, Aerolizer, Novolizer, Easyhaler, Handihaler, NEXThaler to najczęściej stosowane inhalatory przez chorych na astmę, ale również na POChP (6, 7). DPI mają swoje zalety, wyzwolenie



Prof. dr hab. n. med. Michał Piżożyński

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

Słowa kluczowe:

inhalator suchego proszku; Easyhaler; astma

Key words:

dry powder inhaler, Easyhaler, asthma

dawki aerozolu jest aktywowane wdechem, zatem chory nie musi koordynować wdechu z wyzwoleniem aerozolu z inhalatora.

Wadą ich jest konieczność wytworzenia przez chorego optymalnego przepływu powietrza przez samo urządzenie

cząstki w obwodowych drogach oddechowych. MMAD chmury aerozolowej zależy od formulacji proszku (wstępnej obróbce suchego proszku w procesie technologicznym), kształtu cząstek, ich wielkości oraz gęstości. Znaczenie odgrywa również wilgotność w miejscu przechowywania DPI. Wilgoć przyczynia się do zlepiania drobin, ponadto cząstki proszku przygotowanego do inhalacji poddawane są różnym siłom, powodując agregację i koagulację. Proszek taki „zbryla” się, zatem wymaga dużych sił rozrywających by wytworzyć chmurę składającą się z małych drobin o zdolności penetracji drobnych oskrzeli. DPI wymagające generowanego przepływu powietrza wytwarzanego przez samego chorego, nazywamy DPI pasywnymi. Wszystkie te inhalatory wymagające wdechu chorego do deagregacji proszku, jego porwania i emisji z inhalatora są zależne od wdechu chorego, zatem nie wymagają koordynacji wdechu z wyzwoleniem aerozolu. Jest to ich znaczna przewaga nad pMDI. Jednakże, każdy z tych inhalatorów wymaga innego przepływu optymalnego do wytworzenia chmury aerozolu zdolnej do penetracji i depozycji w obwodowych drogach oddechowych. Większość z nich wymaga silnego wdechu i odpowiedniej wielkości objętości wdechu. Chorzy z znaczną obturacją mogą mieć dużą trudność w wykonaniu takiego optymalnego wdechu. Ma to zwłaszcza znaczenie w przebiegu POChP oraz zaostrzeń astmy, w populacji osób starszych i tych najmłodszych (9). Pamiętać należy, że generowany przepływ oraz objętość powietrza wdychanego przez inhalator przez chorego zależne są od wewnętrznego oporu inhalatora, jak również parametrów czynnościowych chorego i zdolności chorego do wygenerowania odpowiedniej siły wdechu. Wady i zalety DPI wymienione są w Tabeli 1 (10).

W celu dobrania odpowiedniego DPI dla chorego, konieczna jest znajomość następujących parametrów – szybkość przyrostu przepływu powietrza przez inhalator, szczytowy przepływ wdechowy przez inhalator (PIFDPI) oraz objętość wdechowa dla danego inhalatora (VDPI) dzięki której dochodzi do maksymalnej depozycji FPF w oskrzelach. Szybkość przyrostu przepływu powietrza przez inhalator oraz PIFDPI są krytyczne dla określenia dyspersji suchego proszku, i czasu wdechu a VDPI natomiast dla określenia czy chory będzie zdolny do zainhalowania odpowiedniej dawki leku i zdeponowania jej w drogach oddechowych (FDP) (11, 12).

Idealny DPI to inhalator zdolny przy zmiennych generowanych przez chorego przepływach powtarzać, niemalże identyczne emitowane dawki leku. Inhalator taki powinien być również łatwy i bezpieczny do użycia przez chorego i posiadać licznik dawek.

Wiadomo, że bezpieczeństwo oraz skuteczność terapii inhalacyjnej zależna jest od charakterystyki inhalatora (jego oporu wewnętrznego) oraz formulacji proszku do inhalacji. Pierwsza generacja DPI (Spinhaler, Rotahaler) nie była zdolna do generacji odpowiedniej, skutecznej dawki leku zdolnego penetrować dolne drogi oddechowe. Oba charakteryzowały się emisją bardzo małej FPF (ok 10%) (13, 14). DPI drugiej generacji charakteryzuje zdolność emisji FPF rzędu 20% (Handihaler). Istnieją również trzeciej generacji zdolne do emisji FPF rzędu 60% (NEXThaler), a nawet 90% (Staccato) (8).

1
Tab. Wady i zalety DPI (10)

Zalety DPI	Wady DPI
aktywowane wdechem	niektóre jednodawkowe
brak potrzeby koordynacji	niektóre należy wstrząsać
nieobecność gazu nośnikowego	złe przygotowanie dawki może być błędem krytycznym
obecność licznika dawek	ułożenie inhalatora krytyczne dla prawidłowej inhalacji
szybki początek działania	emisja aerozolu zależna od siły wdechu chorego
małe, przenośne	konieczność uzyskania bardzo szybkiego przepływu wdechu na początku inhalacji
	zła jakość generowanej chmury przy niskim i wolnym przepływie
	zaostrzenie choroby (astmy, POChP) wpływa na jakość emitowanej chmury aerozolu
	możliwa wysoka depozycja w jamie ustnej
	droższe od pMDI
	konieczność przechowywaniu w suchym i chłodnym miejscu

w celu porwania proszku, jego dyspersji, wygenerowania chmury aerozolu leczniczego i depozycji w drogach oddechowych. Krytycznym dla prawidłowego korzystania z DPI pasywnych jest właśnie generacja odpowiednio silnego i długiego wdechu. Chorzy różnią się od siebie, wiekiem, parametrami czynnościowymi, wzorcem oddechowym, intensywnością procesu chorobowego – wszystkie te czynniki wpływają na ich zdolność korzystania z DPI.

DPI dzielimy na jednodawkowe i wielodawkowe.

- Te ostatnie na blistrowe i rezerwarowe. Pierwsze DPI były jednodawkowe. Pojedyncza dawka leku do zainhalowania umieszczana była w kapsułce (przykładem są Spinhaler, Rotahaler). Ten typ inhalatora jest nadal dostępna na rynku, w postaci Aerolizer, Breezhaler, Cyclohaler, Handihaler.
- Pierwszym wielodawkowym blistrowym DPI był Rotahaler, a kolejnym Diskhaler (8). Najnowsze DPI wielodawkowe rezerwarowe to Dysk, Turbuhaler, Easyhaler, NEXThaler, Spiromax.

Wszystkie inhalatory suchego proszku muszą dostarczać odmierzoną, zdefiniowaną dawkę leku do obwodowych dróg oddechowych (w tym do drobnych oskrzeli tj. o średnicy < 2 mm). Wiadomo, że inhalatory zdolne do wygenerowania chmury aerozolu o MMAD 1 – 5 μ m, zdeponują



Czy zatem istnieje idealny DPI dla chorego na astmę

Odpowiedź na tak postawione pytanie jest trudne. Liczne rekomendacje wymieniają cechy idealnego inhalatora (10). Zalecenia te nie uwzględniają jednak odmienności między chorymi w zdolności generowanych przepływów i objętości, jak również zmienności w inhalacjach u chorego w krótkim okresie czasu. Rekomendacje ponadto zakładają, że wszyscy chorzy idealnie potrafią korzystać z danego DPI (co wiadomo, że w życiu codziennym nie występuje). Ta zdolność do prawidłowej inhalacji jest bardzo zróżnicowana. Wykazano, że ponad 70% chorych korzystających z pMDI popełnia liczne błędy, zmniejszając tym samym skuteczność kliniczną terapii (15). Inne badanie pokazuje że aż 28 – 68% chorych stosujących pMDI lub DPI nie jest w stanie zdeponować dawki uważanej za leczniczą w przypadku zaostrzenia POChP (16). Ponownie należy powrócić do podstaw działania DPI. Chorzy by zainhalować muszą wygenerować przepływ. Wielu chorych uważa, że łatwiej jest im wygenerować taki przepływ, gdy muszą pokonać wyższy opór. Zatem DPI wysokooporowe są łatwiejsze do stosowania dla chorych z ciężką obturacją np. zaostrzeniem astmy lub POChP. Pokonując opór wewnętrzny inhalatora, chory generuje wyższe przepływy, co skutkuje większym przepływem turbulentnym w urządzeniu i większą (skuteczniejszą) deagregacją proszku (10, 11). Na zdolność emisji aerozolu z proszku ma również wpływ budowa samego inhalatora. Te o krótkich kanalikach wewnętrznych (np. Easyhaler) są mniej zależne od siły wdechu chorego (17). DPI o dłuższych kanalikach np. w Turbuhaler czy Aerolizer, charakteryzują się większą zależnością emisji aerozolu z proszku od siły wdechu, a tym samym demonstrują większą zmienność wewnątrzosobniczą. Chory w zależności od generowanego wdechu będzie inhalował większe lub mniejsze dawki leku. Wpływa to negatywnie na jakość procesu leczniczego.

Przez wiele lat uważano, że PIFDPI jest parametrem odróżniającym poszczególne DPI oraz umożliwiającym wybór optymalnego inhalatora dla chorego. Obecnie wiemy, że parametr ten (PIFDPI) nigdy nie powinien być do tego wykorzystywany (18).

Cechy Easyhaler-a

Każdy DPI charakteryzuje się tzw. minimalnym przepływem zdolnym do deagregacji inhalowanego proszku. Ten minimalny przepływ jest różny w zależności od budowy

danego inhalatora, np. dla Turbuhaler wynosi 30 L/min, natomiast Easyhaler jest w stanie wyemitować aerozol drobnocząstkowy przy przepływach niższych od 30 L/min (19). Ta cecha tego DPI jest zwłaszcza cenna u chorych, u których stwierdzamy ciężkie zaostrzenia astmy, POChP, lub niezdolnych do generowania wysokich przepływów wdechowych (20-22).

W procesie rejestracyjnym Easyhaler'a inhalatorem referencyjnym był Turbuhaler. Easyhaler® cechuje wyższy opór wewnętrzny w porównaniu do referencyjnego produktu Turbuhaler (23). Jak wcześniej już wspominałem inhalator ten

2 Tab.		Wykaz skrótów
Skrót	Rozwinięcie skrótu (nazwa angielska) nazwa polska	
DD	(deposited dose); dawka zdeponowana	
DPI	(dry powder inhaler) inhalator suchego proszku; inhalator wytwarzający aerozol z leku w formie sproszkowanej	
FPD	(fine particle dose) dawka (masa) zawarta we frakcji cząstek drobnych	
FPF	(fine particle fraction) frakcja drobnych cząstek tj o wielkości 1 – 5 µm (w %)	
MMAD	(mass median aerodynamic diameter) średnica aerodynamiczna mediany rozkładu masowego; wielkość (średnica aerodynamiczna) cząstki/kropli odpowiadająca 50% krzywej masowego rozkładu skumulowanego (w µm)	
PIFDPI	(peak inspiratory flow for given DPI) przepływ szczytowy wdechowy dla danego inhalatora suchego proszku	
pMDI	(pressurized metered dose inhaler) dawkujący inhalator ciśnieniowy wyzwalany ręcznie lub synchronicznie; inhalator ciśnieniowy	
VDPI	(inspired volume for given DPI) objętość wdechowa dla danego inhalatora suchego proszku	

wyróżnia od inhalatora referencyjnego dostarczanie powtarzalnej dawki niezależnie od siły wdechu. Przy sile wdechu zapewniający przepływ 45 L/min, aż 98% dawki zdeponowanej (DD) i do 93% dawki zawartej we frakcji drobnocząstkowej (FDP) były powtarzalne. U chorych na POChP, generowany przepływ > 28L/min zapewniał powtarzalność dawki zdeponowanej aż u 91 spośród 93 chorych (24, 25).

Istotną informacją jest zdolność dostarczania powtarzalnej, niezależnej od wartości generowanego przepływu, dawki formoterolu w przypadku zaostrzeń astmy / POChP. Tym wyróżnia się Easyhaler od innych DPI (26). ■

Prace nadesłano
15.02.2019
Zaakceptowano do
druku 26.02.2019

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

Piśmiennictwo: 1. Abramson HA. Aerosols. II. The role of particle size in inhalation therapy by atomization and by penicillin dusts. *Dis Chest*. 1950;18(5):435-49. 2. Anderson PJ. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care*. 2005;50(9):1139-50. 3. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J*. 2007;16(2):71-81. 4. Freedman T. Medihaler therapy for bronchial asthma: a new type of aerosol therapy. *Postgrad Med*. 1956;20(6):667-73. 5. Kallos P, Kallos-Deffner L. Medihaler. A new device for use in the symptomatic treatment of bronchial asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1959;15:343-9. 6. Emeryk A, Pirozynski M. Nowe inhalatory suchego proszku. *PneumonolAlergolPol*. 2015;83(1):83-7. 7. Emeryk A, Florkiewicz E, L. G, Mazurek H, Pirozynski M, Siergiejko Z, et al. Polski przewodnik inhalacyjny. Emeryk A, Pirozynski M, Mazurek H, editors. Gdańsk: Via Medica; 2015. 8. Berkenfeld K, Lamprecht A, McConville JT. Devices for dry powder drug delivery to the lung. *AAPS PharmSciTech*. 2015;16(3):479-90. 9. Tiddens HA, Geller DE, Challoner P, Speirs RJ, Kesser KC, Overbeek SE, et al. Effect of dry powder inhaler resistance on the inspiratory flow rates and volumes of cystic fibrosis patients of six years and older. *J Aerosol Med*. 2006;19(4):456-65. 10. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J*. 2009;18(4):243-9. 11. Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers—implications for in vitro testing. *J Aerosol Med*. 1993;6(2):99-110. 12. Sarinas PS, Robinson TE, Clark AR, Canfield J, Jr., Chitkara RK, Fick RB, Jr. Inspiratory flow rate and dynamic lung function in cystic fibrosis and chronic obstructive lung diseases. *Chest*. 1998;114(4):988-92. 13. Zainudin BM, Biddiscombe M, Tolfree SE, Short M, Spiro SG. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurised metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution. *Thorax*. 1990;45(6):469-73. 14. Richards R, Dickson CR, Renwick AG, Lewis RA, Holgate ST. Absorption and disposition kinetics of cromolyn sodium and the influence of inhalation technique. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;241(3):1028-32. 15. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J*. 2002;19(2):246-51. 16. Rau JL. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care*. 2006;51(2):158-72. 17. Azouz W, Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim Care Respir J*. 2012;21(2):208-13. 18. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308-31. 19. Koskela T, Malmstrom K, Sairanen U, Peltola S, Keski-Karhu J, Silvasti M. Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow. *Respir Med*. 2000;94(12):1229-33. 20. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child*. 1990;65(3):308-10. 21. Newman SP, Moren F, Trofast E, Talaei N, Clarke SW. Terbutaline sulphate Turbuhaler: effect of inhaled flow rate on drug deposition and efficacy. *Int J Pharm*. 1991;74(2-3):209-13. 22. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med*. 2007;101(11):2395-401. 23. Keating GM. Budesonide/formoterol Easyhaler®: a guide to its use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2017;33(3):95-101. 24. Malmberg LP, Ryttila P, Happonen P, Haahela T. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:257-62. 25. Pirozynski M. Easyhaler® - czym się wyróżnia na tle innych DPI? *Alergia*. 2017;44(2):44-6. 26. Abadelah M, Hazim F, Chrystyn H, Bagherisadeghi G, Rahmouni H, Larhrif H. Effect of maximum inhalation flow and inhaled volume on formoterol drug deposition in-vitro from an Easyhaler(R) dry powder inhaler. *Eur J Pharm Sci*. 2017;104:180-7.