

# Inhalačné pomôcky

MUDr. Miroslava Undesser, Pneumologická a ftizeologická ambulancia, Veľký Meder

Astma a chronická obštrukčná choroba pľúc majú podobné klinické príznaky, výskyt exacerbácií a jednu výraznú spoločnú vlastnosť. Na liečbu, aplikáciu lieku do pľúc sa používajú inhalačné pomôcky. Tieto odporúčania o aplikácii liekov do pľúc sú zakotvené aj v celosvetovom dokumente týkajúcom sa diagnostiky, prevencie a liečby astmy (GINA) a CHOCHP (GOLD).

## Úvod

Základnou morfológickou podstatou oboch ochorení je obštrukcia (zúženie) dýchacích ciest a zápalový proces v dýchacích cestách.

Aplikácia liekov inhalačnou cestou je preferovaná, pretože liečivo sa dostane priamo do dýchacích ciest, kde dosahuje vysokú účinnú koncentráciu, s minimálnymi až žiadnymi klinicky relevantnými nežiaducimi systémovými účinkami. Dávka lieku je podávaná v mikrogramoch. Použitie inhalačnej cesty je uprednostňované nielen u dlhodobo podávaných liekov, ale aj u úľavových (záchranných) liekoch.

V stratégii liečby CHOCHP a astmy je dôležitý nielen výber liečivej látky, ale aj inhalačného systému. Pri výbere správneho inhalačného systému pre pacienta je dôležité naučiť pacienta používať inhalačný systém správne, so správnou inhalačnou technikou, so správnym zaobchádzaním s inhalátorom. Taktiež je dôležitá kontrola zvládnutia a opakovanie inhalačnej techniky s pacientom. Nesprávna inhalačná technika a nevhodne zvolený inhalačný systém, môže byť príčinou liečebného neúspechu. Preto je dôležité pri pochybnostiach o účinnosti liečby najprv skontrolovať inhalačnú techniku, adhérenciu k liečbe. Účinná inhalačná liečba spočíva v úspešnej doprave liečiva na miesto určenia, tj. do prieduškového stromu až do alveol. Efektívna inhalácia je ovplyvnená charakteristikami inhalačného systému, manipuláciou s inhalačným systémom a inspiračným manévrom.

Inhalačná cesta podávania rôznych látok do organizmu je pomerne stará. Ľudia už veľmi dávno inhalovali rôzne látky pre ich systémové, psychotropné účinky. Samotná inhalácia týchto látok má rýchly nástup účinku. Toto umožňuje veľká plocha dýchacích ciest a rýchlosť absorpcie lieku. Ku klasickým individuálnym inhaláciám v histórii bola používaná fajka a tá má stále použitie aj v súčasnosti.

## Typy inhalačných systémov

- Aerosólové dávkovače - inhalačné systémy využívajúce ku svojej činnosti stlačený hnací plyn - (pressurized metered-dose inhaler – MDI, často v literatúre tiež pMDI),
- Inhalátory pre práškovú formu lieku (dry powder inhaler, DPI).
- Nebulizéry - skupina inhalačných systémov, ktoré tvoria tzv. vlhký aerosól.
- Inhalačný systém pomaly sa pohybujúcej hmlovinu SMI bez hnacieho plynu Respimat.

Novodobá éra moderných inhalačných pomôcok sa začala od roku 1956, kedy sa vytvoril nápad aplikovať liek do dýchacích ciest pomocou tlakovej nádoby s určitou dávkou. Tak bol vyvinutý jeden z prvých aerosólových inhalačných systémov, tj. tlakový aerosólový dávkovač (MDI). V tomto systéme bol použitý hnací plyn, freón (chlorofluorcarbon – CFC), ktorý vytvára spolu s liečivou látkou suspenziu, alebo roztok. Kvapalná zmes v MDI je

v uzatvorenom kontajnery pod určitým tlakom, musí mať izbovú teplotu, vhodnú hustotu a veľmi nízku toxicitu, a musí byť chemicky stála. Taktiež musí byť pre pacienta prijateľná, čo sa týka chuti, pachu, musí byť nehorľavá. Avšak v polovici sedemdesiatych rokov, bol freón CFC, zakázaný.

V MDI sa dnes používa nefreónový hnací plyn (HFA – hydrofluóroalkány). Avšak v súčasnosti bolo dokázané, že HFA patrí medzi skleníkové plyny, ktoré prispievajú určitou mierou ku globálnemu otepľovaniu planéty. Tento hnací plyn má dlhú atmosférickú životnosť (>10 rokov) a tým prispieva k tvorbe skleníkového efektu a preto je pravdepodobné, že ich používanie bude v budúcnosti obmedzované.

#### Vlastnosti inhalačných systémov pMDI(Aerosólové dávkovače)

Výhody <sup>1-3</sup>	Nevýhody <sup>1,4-6 **</sup>
Kompaktné a pohotové, rozšírené a lacné	Vyžadujú dobrú koordináciu medzi stlačením a vdýchnutím
Aerosól (častice s vlastnou kinetickou energiou)	Krátko trvajúci aerosól s rýchlymi časticami
Multidávkový (aj > 100 dávok)	Vysoká orofaryngeálna depozícia a nízka pľúcna depozícia
Dostupný vo väčšine tried účinných látok (aj kombinácií)	Obsahuje hnací plyn – “Cold Freon®” efekt*
Nie je ovplyvnený vlhkosťou	Väčšinou bez možnosti počítadla dávok

\*Tento problém je sčasti odstránený nahradením CFC ako hnacieho plynu s novším HFA, ktorý má nižšiu rýchlosť a vyššiu teplotu.<sup>5</sup>

CFC, chlorofluorohydrocarbon; HFA, hydrofluoroalkane

\*\* Niektoré z nevýhod je možné riešiť použitím spaceru

1. Newman SP. Eur Respir Rev 2005;
2. Newman SP. Respir Care 2005;
3. Terzano C. Pulm Pharmacol Ther 2001
4. Kaur I, et al. Expert Opin Drug Deliv 2015;
5. Gabrio BJ, et al. Int J Pharm 1999;
6. Lavorini F, et al. Drugs Aging 2016;

Ekologicky inertné, ale na dychovom úsilí pacienta závislé, sú inhalátory pre práškové formy liečiv (DPI). Ako prvý DPI bol v roku 1967 vyvinutý *Spinhaler*. Inhalačný nádstavcec (*spacer*) se zrodil v roku 1985.

V inhalačnom systéme pre práškovú inhaláciu sa využíva agregácia malých dávok liečivej látky do väčších častíc, alebo naviazanie účinnej látky na nosič, ktorým býva kryštalická laktóza. Pri inhalácii z DPI dochádza aj za pomoci disperznej mriežky k degradácii väčších častíc na malé častice, alebo k uvoľneniu väzby z nosiča. Jednotlivé DPI sa líšia v množstve laktózy, ktorá zabezpečuje sladkú chuť, teda subjektívny vnem inhalácie, ale môže spôsobovať podráždenie slizníc v orofaryngu a následne kašeľ. Taktiež niektorí pacienti laktózu netolerujú.

Inspiračný manéver pri DPI má niekoľko ovplyvniteľných parametrov a to inspiračný prietok, akceleráciu inspiračného prietoku a inspiračný objem. Akcelerácia inspiračného prietoku je dôležitá pri DPI. Doporučuje sa prudký a hlboký nádych. Inspiračný objem, resp. úsilná inspiračná vitálna kapacita (FIVC) neovplyvňuje ani tak celkový výdaj inhalovaného liečiva, ale viac penetráciu a distribúciu inhalovaných častíc v pľúcach.

## Vlastnosti inhalačných systémov DPI(práškové inhalačné systémy)

Výhody <sup>1,2</sup>	Nevýhody <sup>1,3-8</sup>
Nie je potrebná koordinácia medzi aktiváciou inhalátora a nádychom	Potrebná prietoková rýchlosť (a teda sila nádychu) na generovanie <b>FPF</b> a uvoľnenie účinnej látky závisí na vnútornej rezistencii inhalátora – rozdielna u jednotlivých typov DPI
Multidávkové, s počítadlom dávok (neplatí pre kapsulové - jednotlivá dávka)	Neistota dopravenia celej dávky – pri vysokej vnútornej rezistencii a nedostatočnom inspiračnom úsilí nemusí byť dopravené vôbec žiadne liečivo
Aktivované nádychom, žiadny hnací plyn	Vysoká orofaryngeálna depozícia – pri nízkej vnútornej rezistencii vysoká prietoková rýchlosť potrebná na dezagregáciu častíc liečiva na účinné menšie častice <b>FPF</b> spôsobí ich impakciu v orofaryngu
Kompaktné a pohotové, k dispozícii pre viacero tried liekov aj kombinácií	Citlivé na vlhkosť

FPF, fine particle fraction

1. Newman SP. Eur Respir Rev 2005;2. Lavorini F,etal.Drugs Aging 2016; 3. Pitcairn G, et al. J Aerosol Med 2005; 4. Pedersen S, et al. Arch Dis Child 1990; 5. Bonini M, Usmani O. COPD Res Pract 2015; 6. Al-Showair RA, et al. Respir Med 2007; 7. Dal Negro RW. Multidiscip Respir Med 2015; 8. Azouz W, et al. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2015;

### Aerosólový dávkovač produkujúci jemnú hmlovinu – SMI

Aerosólový dávkovač produkujúci jemnú hmlovinu (SMI – soft mist inhaler), Respimat je unikátny inhalačný systém novej generácie využívajúci energiu pružiny, namiesto hnacieho plynu. Jedná sa o mnohodávkový inhalačný systém s vymeniteľnou náplňou pre 100–120 dávok. Respimat je vhodný pre všetkých pacientov vyžadujúcich aplikáciu liečiv inhalačnou cestou a je ekologický. Respimat je primerane veľký, má indikátor dávok. Po vypotrebovaní všetkých dávok jeho činnosť je znemožnená a automaticky je uzamknutý. Treba vymeniť náplň. Dávku v Respimate je nutné najprv pripraviť. Náplň treba vložiť do inhalačného systému. Hmlovina je nezávislá na respiračnom úsilí, je generovaná po dobu viac ako jedna sekunda, priemerne 1,2 s (doba tvorby aerosólu z MDI je 0,2 s). Respimat má menšiu orofaryngeálnu depozíciu a vyššiu pľúcnu depozíciu. Čo umožňuje lieku pôsobiť v mieste na to určenom, teba v pľúcach.

## Vlastnosti inhalačných systémov SMI (Respimat)

<b>Výhody<sup>1-5</sup></b>	<b>Nevýhody<sup>4-7</sup></b>
Aktívny inhalátor (častice s vlastnou kinetickou energiou)	Vyžaduje prípravu pred prvým použitím (vloženie náplne) s potrebou istej miery manuálnej sily
Kompaktný a pohotový	Po minúti všetkých dávok sa inhalátor vyhadzuje (do vylepšeného Resimatu sa znovu vliži náplň, aktivuje sa a znovu používa max. 6 náplní)
Pomalý oblak aerosólu – nižšie nároky na koordináciu než pri pMDI	Vyžaduje istú (zníženú) mieru potreby koordinácie medzi aktivovaním inhalátora a nádychom
Pomalý oblak aerosólu – nízka impakcia častíc v orofaryngu a vysoká pľúcna depozícia	V niektorých triedach / kombináciách liečiv nie je k dispozícii
Vysoké zastúpenie malých častíc (FPF) – nízka impakcia častíc v orofaryngu a vysoká pľúcna depozícia	
Multidávkový s počítadlom dávok	
Dodanie stále rovnakej dávky z inhalátora	
Nízke nároky na inspiračné úsilie	
Bez hnacieho plynu	
Nie je ovplyvnený vlhkosťou	

1. Newman SP. Eur Respir Rev 2005; 2. Pitcairn G, et al. J Aerosol Med 2005; 3. Zierenberg B. J Aerosol Med 1999; 4. Anderson P. Int J COPD 2006; 5. Wachtel H, et al. Pulm Ther 2017; 6. Lavorini F, et al. Drugs Aging 2016; 7. Spiolto® Respimat® SPC 2019

Nebulizátory generujú tzv. vlhký aerosól a používajú sa v nemocnici, vo výnimočných prípadoch v domácom prostredí.

Inhalačné nadstavce na aerosólové dávkovače

Tieto nadstavce odstraňujú problémy s koordináciou ruka-nádyh.

## Pľúcna depozícia

Pľúcna depozícia predstavuje množstvo liečiva v percentách nominálnej dávky, ktoré sa dostane na miesto určenia, tj. do prieduškového stromu a do alveol. Na depozícii sa podieľajú mechanizmy: difúzia, gravitačná sedimentácia, Brownov pohyb. Veľmi jemné častice sa môžu dostať až do pľúcnych alveol, ale v dôsledku difúzie môžu byť vydychnuté. Čím je výraznejšia obštrukcia, tým je väčšia depozícia liečiva v centrálnych dýchacích cestách a nie v periférnych, malých dýchacích cestách.

## Základná charakteristika inhalačných systémov

Medzi základné charakteristiky inhalačného systému patrí vnútorný odpor inhalačného systému, konzistencia dávok liečiva, celkový výdaj liečiva, respirabilná frakcia a aerodynamické parametre inhalovaných častíc.

Vnútny odpor inhalačného systému ( $R_b$ ) je daný konštrukciou inhalačného systému. Vnútny odpor inhalačného systému a vnútny odpor dýchacích ciest pacienta ( $R_L$ ) je nutné prekonať určitým inspiračným úsilím. Inspiračné úsilie úzko súvisí s vrcholovým inspiračným prietokom (PIF – peak inspiratory flow) udávaným v l/s alebo v l/min. Čím má inhalačný systém menší vnútny odpor, tým je treba k jeho prekonaniu menšie inspiračné úsilie s nižším PIF. Za nízke PIF je považované rozmedzie 30–60 l/min, za stredné PIF rozmedzie 60–90 l/min a za vysoké PIF rozmedzie 90–120 l/min. MDI majú všeobecne nižšie nároky na inspiračné úsilie, teda i na PIF, ktoré je nutné pre optimálnu funkciu. Avšak je zložitejšia koordinácia medzi dychom a rukou. DPI majú rozmedzie pre doporučený PIF široké. Respimat má nízke PIF. Pacienti, ktorí nemajú schopnosť dosiahnuť optimálne hodnoty PIF pre daný inhalačný systém, nie je vhodné im tento systém dávať.

Inhalátory pre práškovú formu lieku (DPI) majú oproti MDI výhodu v ľahšom použití. Jedná sa o dychom aktivované inhalačné systémy, odpadá nutnosť koordinácie ruka-nádych a taktiež pacient môže viackrát vdýchnuť účinnú dávku lieku z inhalátora. Na trhu sú jednodávkové DPI (vkladá sa vždy jedna kapsula do inhalátora) a mnohodávkové. Práškové formy liečiva sú ovplyvnené aj vonkajším prostredím napr. vlhkosťou, manipuláciou s inhalačným systémom, napr. vydychovaním do inhalačného systému, a inspiračným manévrom, to sú aj jedny z nevýhod DPI. Taktiež kapsule podliehajú vplyvom vonkajšieho prostredia. Samotná konzistencia dávok nezaručuje maximálnu efektivitu inhalačného systému. Ďalšou dôležitou hodnotou je veľkosť inhalovaných častíc, ktoré sa dostanú do dýchacích ciest. Pre klinický účinok inhalačného liečiva je dôležitá aj hodnota respirabilných frakcií (FPF – fine particle fraction) predstavujúcich častice o veľkosti 4,7–2,1  $\mu$  m. Veľmi jemné častice (ultra fine particle) majú veľkosť < 2,1  $\mu$  m a častice > 4,7  $\mu$  m sú označené ako veľké (hrubé). Veľké častice sa zachytávajú v orofaryngu a veľmi malé častice prechádzajú cez stany a nepôsobia tam, kde majú.

## **Manipulácia s inhalačnou pomôckou, inspiračný manéver.**

Manipulácia s inhalačnou pomôckou môže prinášať rôzne ťažkosti a chyby. Používanie MDI sa spája častejšie s chybovosťou ako DPI. Pacienti bez rozdielu veku, vzdelania, robia chyby pri používaní inhalačných pomôcok. Všeobecne platí, čím viac krokov pri práci s inhalačnou pomôckou, tým je častejšia, alebo väčšia chybovosť používania. Preferencia inhalačných pomôcok je často aj na subjektívnom základe. Pre správne použitie, manipuláciu s inhalačnou pomôckou a aj inhaláciu je dôležitá edukácia pacienta, ale aj rodinných príslušníkov, ale taktiež zdravotníckeho personálu. Pri samotnej edukácii majú dôležitú úlohu nielen lekári, ktorí edukujú pacienta, ale aj samotné sestry v ambulanciách, ktoré prispievajú ku kontrole pacienta, či vie používať svoju inhalačnú pomôcku správne, či vie správne inhalovať. Správnu inhalačnú techniku by mal predviesť pacientovi lekár, ktorý inhalačný systém predpisuje, ale aj sestra v špecializovanej ambulancii. Taktiež lekárnik by mal ovládať aké inhalačné systémy sú k dispozícii ako fungujú.

## **Záver**

Inhalačný spôsob podávania liečiv je účinný a bezpečný, avšak náročný na vhodný výber inhalačného systému, na nácvik správnej inhalačnej techniky a na kontrolu. O efektívite inhalačnej liečby rozhoduje každý článok reťazca. Ideálny reťazec tvorí: správna diagnóza – správny výber liečiva – správny výber inhalačného systému – správna inhalačná technika – správna kontrola – správna a neustála edukácia.

Použitá literatúra:

1. GINA, [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. GOLD, [www.copdgold.org](http://www.copdgold.org)
3. Kašák V. Nové inhalační systémy užívané v léčbě chronických nemocí dýchacího ústrojí s obstrukcí dýchacích cest. Remedia 2007
4. Feketeová E, Kašák V, Pohunek P, Špičák V. Inhalační systémy. Mediforum, Maxdorf 2004.
5. Kašák V. Ciclesonid. Farmakoterapie 2006
6. Woodcock A, Acerbi D, Poli G. Modurite technology: pharmacodynamics and pharmacokinetic implications. Respir Med 2002;
7. Raghavan D, Jain R. Increasing awareness of sex differences in airway diseases. Respiriology. 2016
8. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. Respir Care. 2005
9. Hanada S, Wada S, Ohno T, Sawaguchi H, Muraki M, Tohda Y. Questionnaire on switching from the tiotropium HandiHaler to the Respimat inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: changes in handling and preferences immediately and several years after the switch. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;
10. Ari A, Restrepo RD. Aerosol delivery device selection for spontaneously breathing patients: 2012. Respir Care. 2012
11. Stein SW, Thiel CG. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2017
12. Levy ML, Dekhuijzen PN, Barnes PJ, et al. Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). NPJ Prim Care Respir Med. 2016
13. Rozborilová, E. Možnosti inhalačnej liečby pri respiračných ochoreniach. Via pract. 2008
14. Plaza V, Fernández-rodríguez C, Melero C, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2016;
15. Ivanova, Z., Kyuchukov, N., Krachunov, I., et al. Original Article. Improving the Inhalation Technique in Patients with Obstructive Pulmonary Diseases. Journal of Biomedical and Clinical Research. 2017
16. Rajiv Dhand, International Journal of COPD 2019