

MOŽNOSTI INHALAČNEJ LIEČBY PRI RESPIRAČNÝCH OCHORENIACH

Eva Rozborilová

Klinika tuberkulózy a pľúcnych chorôb JLF UK a MFN, Martin

V prehľadnej práci sa preberajú súčasné inhalačné systémy, ktoré sa používajú v liečbe akútnych a chronických pľúcnych ochorení. Inhalačné podávanie liekov je celosvetovo preferované, liek je transportovaný priamo do tracheobronchiálneho stromu, má rýchly nástup účinku, maximum účinnosti a môžu sa použiť nižšie terapeutické dávky. Dnes sú najčastejšie používané aerosólové dávkovacie systémy, ktoré k svojej činnosti používajú stlačený plyn, dychom aktivované aerosólové dávkovače, inhalátory pre práškové formy liekov a nebulizátory. Základom úspešnej inhalačnej liečby je správne predpísaný liek pre pacienta podaný optimálnou inhalačnou technikou. Budúcnosť liečby obštrukčných pľúcnych ochorení je nielen vo vývoji nových molekúl, ale aj vo vývoji nových dokonalejších inhalačných systémov. **Kľúčové slová:** inhalačné systémy, compliance pacienta, obštrukčné choroby pľúc, aerosólové dávkovače, inhalátory pre práškovú formu liekov, nebulizátory.

POSSIBILITIES OF INHALATION TREATMENT IN RESPIRATORY DISEASES

The current inhalation systems, which are used in the treatment of acute and chronic respiratory diseases, are presented in this summary work. Inhalation drug administration is world preferred, drug is delivered directly into tracheobronchial tree. It has rapid onset of action, maximum efficiency and possibility of using lower therapeutic dose. Nowadays the most often used are meter-dose aerosol systems, which operate with pressurized air, meter-dose aerosol systems activated by breath, dry-powder inhalers and nebulizers. Keystone of successful inhalation treatment is correctly prescribed medication which is administered by optimal inhalation technique suitable for patient. The future of obstructive disease treatment is not only in discovering of new molecules but also in development of new more perfect inhalation systems.

Key words: inhalation systems, patient compliance, obstructive pulmonary diseases, meter-dose inhalers, dry-powder inhalers, nebulizers.

Via pract., 2008, roč. 5 (2): 63–65

Úvod

Inhalačná farmakologická liečba má široké uplatnenie v liečbe akútnych a chronických pľúcnych chorôb. Používa sa v prevencii a liečbe príznakov, obmedzení frekvencií a závažností exacerbácií ochorenia, zlepšení zdravotného stavu a zvýšení tolerancie záťaže. Podanie lieku inhalačnou cestou je základom liečby chronických obštrukčných pľúcnych chorôb. Táto cesta umožňuje príslušnému lieku dostať sa priamo na miesto jeho pôsobenia v pľúcach, a tak dosiahnuť rýchly nástup jeho účinku a maximum účinnosti. Nižšími terapeutickými dávkami minimalizujeme riziko vedľajších účinkov liekov. Lieky podávané inhalačnou cestou sú v mikrogramoch, zatiaľ čo iné aplikačné cesty vyžadujú podávanie v miligramoch (1).

Inhalačné podanie lieku priamo do dýchacích ciest je známe už niekoľko storočí, ale až vývojom dávkovacieho aerosólu v 50-tych rokoch minulého storočia sa inhalačná liečba stala populárnou medzi pacientmi. Vyžaduje sa správna inhalačná technika, pretože nesprávna a neúčinná vedie k nedostatočnému dávkovaniu liekov a k zvýšenej spotrebe liekov. Treba povedať, že účinnosť inhalačnej liečby je závislá od správnej inhalačnej techniky podania inhalácie zo strany pacienta a od výberu lieku.

Inhalačný systém je rovnako dôležitý ako podaný liek. Je potrebné zvoliť účinné a bezpečné lieky podané v jednoducho a pre pacienta v optimálnom systéme. V súčasnosti je k dispozícii veľké množstvo

inhalačných systémov, ktorými sa podávajú kortikoidy, β_2 adrenergiká a anticholinergiká.

História inhalačnej liečby

Prvý údaj o inhalácii dymu tráv je známy už od r. 4000 pred n. l., keď bola popísaná inhalácia dymu z durmanu. V Egypte (2000 pred n. l.) bola popísaná inhalácia listov rastliny *Hyoscyamus niger* (Blen čierny) a *Datura stramonium* (Durman čierny). Hippokrates (460 – 370 pred n. l.) a jeho žiaci s úspechom používali inhaláciu horúcich pár durmanu a eukalyptového oleja v liečbe astmatických záchvatov.

V roku 1802 v Anglicku sa objavujú prvé cigarety s durmanom, ktoré sa používali v liečbe astmatických záchvatov. V roku 1847 bolo postavené prvé inhalatórium v kúpeľoch Euzet les Bains. V Československu prvé inhalatórium bolo vybudované v roku 1902 v Luhačovicach a v roku 1923 sa podstatne rozšírilo a stalo sa tak najväčším inhalatóriom v strednej Európe. V roku 1929 bola popísaná inhalácia roztokov adrenalínu a v roku 1955 Maison z Anglicka (Riker Laboratories) skonštruoval tlakovú nádobku – dávkovací aerosól (*metered dose inhaler* – MDI), kde bol hnacím plynom propelent – freón (chlorofluorokarbón – CFC), ktorý vytváral s liečivom suspenziu. V roku 1974 boli publikované práce, ktoré dokladovali, že chlorofluorokarbóny poškadzujú ozónovú vrstvu okolo zemegule a došlo k zväčšeniu ozónovej diery nad Antarktídou (4). Preto v roku

1982 dvadsať priemyselne vyspelých krajín sveta prijalo Montrealsky protokol a neskôr Kjótsku konvenciu zakazujúcu výrobu inhalačných preparátov na podklade freónov (2). Vývoj išiel dopredu – v roku 1969 sa disodium cromoglykát (INTAL) dostáva na trh vo forme Spinhaleru. V roku 1980 prichádzajú na trh inhalačné nadstavce, u nás najmenej v piatich variantoch. V neskorších rokoch sa objavujú viacdávkové bezfreónové práškové systémy ako je Diskhaler®, Rotahaler®, Turbuhaler, Easyhaler, Autohaler a Diskus.

Charakteristika inhalačných systémov

Medzi základné vlastnosti inhalačných systémov patrí vnútorný odpor inhalačného systému, konzistencia dávok liečiva, celkový výdaj liečiva, respirabilná frakcia a aerodynamické parametre inhalovaných častíc (3).

Vnútorný odpor inhalačného systému a vnútorný odpor dýchacích ciest pacienta je nutné prekonať inspiračným úsilím, ktoré úzko súvisí s vrcholovým inspiračným prietokom (PIF – *peak inspiratory flow*). Čím má inhalačný systém menší vnútorný odpor, tým menšie inspiračné úsilie je potrebné zo strany pacienta. Za nízky PIF je považované rozpätie medzi 30 – 60 l/min, za stredný 60 – 90 l/min a za vysoký 90 – 120 l/min. Celkový výdaj lieku je vyjadrený ako celková hmotnosť liečiva a v podstate odpovedá veľkosti podanej látky. Pre klinický účinok inhalačne

podávaného lieku je dôležitá respirabilná frakcia, ktorá predstavuje častice o veľkosti 4,7 – 2,1 µm. Respirabilná frakcia spolu s aerodynamickými parametrami inhalovaných častíc ovplyvňuje orofaryngeálnu, ale aj pľúcnu depozíciu (4). Menšia veľkosť častíc, nižšia prietoková rýchlosť a redukovaná pohyblivosť zlepšujú pľúcnu depozíciu. Pľúcna depozícia predstavuje množstvo lieku vyjadrené v percentách nominálnej dávky, ktorá sa dostane na miesto určenia, tzn. do prieduškového stromu a do pľúcnych alveolov. Na depozícii sa z fyzikálneho hľadiska podieľajú tri mechanizmy – impakcia (inertná časť) > ako 5 µm, gravitačná sedimentácia v rozmedzí 2 – 5 µm a Brownova difúzia > ako 1 – 2 µm. Veľkosť pľúcnej depozície závisí od funkcie pľúc pacienta, na použitom inhalačnom systéme, na inhalovanom lieku a na inhalačnej technike (1).

Inhalačné systémy v súčasnosti

V súčasnosti rozdeľujeme inhalačné systémy do niekoľkých skupín:

- Aerosólové dávkovače – MDI (*metered dose inhalers*)
 - aerosólové dávkovače s objemovými nastavcami (MDI + spacer)
- Dychom aktivované aerosólové dávkovače – BAI (*breath actuated inhalers*)
- Inhalátory pre práškovú formu lieku – DPI (*dry powder inhalers*)
 - a) jednorázovo použiteľné (napr. Diskus)
 - b) viacnásobne použiteľné (napr. Aerolizer)
- Nebulizované aerosóly

Aerosólové dávkovače – MDI (*metered dose inhalers*)

Ide o otvorený inhalačný systém, pri ktorom ľahko dochádza k stratám do okolitého vzduchu, preto je potrebná koordinácia medzi aktiváciou inhalácie a správne prevedeným nádychom, čo môže byť problémom hlavne u detí do 5 rokov a u starších ľudí. Napriek tomu je to dodnes najviac používaný typ inhalácie. Sú vyhovujúce, prenosné, lacné, majú kapacitu do 200 dávok. Ako hnací plyn sa v minulosti používal chlorofluorokarbón, ktorý je v súčasnosti nahradený hydrofluoroalkánmi, ktoré nepoškodzujú ozónovú vrstvu stratosféry. Zúženie ozónovej vrstvy zvyšuje množstvo ultrafialového žiarenia, ktoré preniká na zemský povrch a zvyšuje riziko malignít a prispieva k zmene klimatických podmienok a zdravia. Štúdie ukázali, že HFA – 134a (norfluorant) je chemický inertný nehorľavý plyn s nízkou celkovou toxicitou. Neobsahuje ďalšie aditíva, takže sa minimalizuje riziko paradoxnej bronchokonstrikcie. Vo väčšine bezfreonových sprejov nie je liek v suspenzii, ale v roztoku. V závislosti od typu inhalačnej pomôcky aj pri správnej

technike inhalácie zisťujeme depozíciu v pľúcach, ktorá závisí aj do veľkosti inhalovaných častíc. Častice väčšie ako 5 µm sa zachytávajú v dutine ústnej a v krku, menšie častice pod 0,5 µm sú vdychované (1, 12).

Výhodou aerosólových dávkovačov, a aj dôvodom ich najrozšírenejšieho použitia, je ich veľkosť, prenosnosť, rýchlosť použitia a cena. Je to inhalačný systém, ktorý si zo všetkých inhalačných systémov najviac vyžaduje správnu inhalačnú techniku a je zaťažovaný najväčšou chybovosťou (5, 1). Koordinácia ruka – pľúca, tzn. spustenie inhalácie a začiatok vdychu, je problematické u nespupracujúcich pacientov v staršom veku alebo u malých detí, ale aj u pacientov s ťažkým dyspnoe v III. a IV. štádiu chronickú obštrukčnej choroby pľúc (11).

Dávkovacie aerosóly s objemovými nastavcami

U dávkovacích aerosólov s objemovými nastavcami nie je potrebná koordinácia medzi spustením aerosólu a vdychom. Straty do vzduchu sú minimálne, pretože nastavec je uzavretý systém. Objemové nastavce umožňujú aj spomalenie pohybu častíc od 10 – 30 sekúnd. V inhalačnom nastavci sa liek homogenizuje, veľké častice priľnú na steny nastavca a najmenšie častice lieku sú vdychované do pľúc. Súčasne dochádza k čiastočnému ohriatiu aerosólu. Pri inhalačných kortikoidoch sa cestou objemového nastavca znižuje ich depozícia v orofaryngu, a tak aj výskyt orofaryngeálnej kandidózy (6). Ich najväčšou nevýhodou je veľkosť nastavca, prítomnosť elektrostatického náboja (detergenty, kovové nastavce), hygiena a priľnavosť chlopní, ktoré niekedy nedoliehajú.

Dychom aktivované aerosólové dávkovače BAI (*Breath actuated inhalers*)

Dychom aktivované aerosólové dávkovače odstraňujú problém s koordináciou ruka – nádych. Týmto inhalačným systémom je zabezpečovaná automatické spúšťanie dávky nádychom. Zásluhou väčšej frakcie malých častíc je dobrý prienik inhalačnej látky do terminálnych bronchiolov a pľúcna depozícia je 50 – 60 %. Pre túto vysokú depozíciu inhalačného farmaka je potrebné dávku inhalačného kortikoidu redukovať na 50 % (7, 10).

Inhalátory pre práškovú formu lieku DPI (*Dry powder inhalers*)

U práškových inhalátorov je miera depozície lieku v pľúcach ovplyvňovaná silou nádychu, ktorá rozhoduje o kvalite aerosólu. Silný nádychový prúd zvyšuje počet malých častíc vdychovaného aerosólu, a tým aj prienik lieku do pľúc. Vrcholová nádychová rýchlosť (*peak inspiratory flow* – PIF) u detských

a dospelých astmatikov, napr. u Turbuhalera je najmenej 60 litrov za minútu a vtedy je depozícia v pľúcach 20 – 30 %. Rozdielne inhalátory pre práškovú formu lieku majú pre svoje rozdielne vlastnosti aj rozdielnu pľúcnu depozíciu. Táto je závislá aj od funkcie pľúc pacienta, od inhalačnej techniky a od použitého inhalačného systému. Na našom trhu je niekoľko práškových inhalátorov. Aerolizer alebo HandiHaler sú jednodávkové systémy pre inhaláciu prášku z kapsuly. Výhodou týchto systémov je veľmi nízky vnútorný odpor, ktorý umožňuje dosiahnuť optimálnu inhaláciu lieku aj pri nízkych hodnotách inspiračného prietoku (8).

Inhalátory pre mnohodávkové práškové formy napr. Diskus majú výhodu v compliance pacienta, v jednoduchšom použití, sú ekologicky bezpečné, majú počítadlo a presne odmeriavajú dávku liečiva (6).

Nebulizátory

Nebulizátory sú prístroje, ktoré z roztoku lieku vytvárajú hmlinu drobných kvapôčok – aerosól. Aerosól vytvára najčastejšie tryska a kompresor alebo ultrazvukové kmity. Nebulizátory generujú tzv. vlhký aerosól a delia sa na ultrazvukové a kompresorové. U ultrazvukových nebulizátorov je výhodou ich tichý chod, majú ale slabší výkon ako tryskové inhalátory a môže dôjsť aj k zahrievaniu liečiva. Liečivom vo forme suspenzií je budezonid. Dnes dávame prednosť tryskovým inhalátorom, ktoré sú pri nebulizácii suspenzií približne 3 – 4-krát účinnejšie ako ultrazvukové. Technickým vrcholom sú tzv. AAD tryskové nebulizátory (*adaptive aerosol delivery devices*), ktoré monitorujú pacientov dychový vzor a pulzovo produkujú aerosól iba v priebehu prvých 50 % nádychu (4).

Nové inhalačné systémy

- A. **aerosólový dávkovač s technológiou HFA – Module**. Táto technológia umožňuje využívať vlastnosti aerosólovej hmliny vrátane veľkosti častíc, geometrie, rýchlosti a distribúcie liečiva pomocou niekoľkých inovatívnych zmien. Je to podiel neprchavých komponentov v preparátoch vo forme roztoku (glycerol), priemer hnacieho otvoru, objem odmeraného roztoku a tlak pohonnej látky. Zmenšenie priemeru hnacieho otvoru spôsobí spomalenie prúdu roztoku cez odmerný ventil. Toto všetko vedie k tvorbe častíc s optimálnou veľkosťou 1,1 – 4,7 µm s konštantným dávkovaním (1).
- B. **aerosólový dávkovač s technológiou SMI (soft mist inhaler, Respimat Inhaler)**. Ide o multi-dávkovací inhalačný systém s jedinečným dávkovacím mechanizmom, ktorý emituje častice kvapalného terapeutického aerosólu s vysokou pľúcnou depozíciou (39 – 52 %). Patrí k novejš

generácii inhalátora s jednofázovým pneumatickým systémom, ktorý nevyužíva hnacie plyny a generuje polydisperzný respirabilný aerosól. Respirabilita generovaného aerosólu je podmienená veľkosťou kvapalných častíc (menšie ako 5,8 μm), ktoré sú schopné penetrovať a deponovať v pľúcach, čím sa dosahuje vyššia pľúcna depozícia. Nižšia aplikačná rýchlosť aerosólu u inhalačného systému Respimat SMI zvyšuje účinnosť inhalácie s potenciálne vyšším klinickým efektom pri redukcii orofaryngeálnej depozície, čo je významné pre minimalizáciu lokálnych nežiaducich účinkov (9).

Záver

Inhalačné podávanie liekov – krátkodobých a dlhodobých β_2 adrenergík, krátkodobých a dlhodobých anticholinergík, kortikoidov a kompozitných preparátov u obštrukčných pľúcnych chorôb je dnes jednoznačné a celosvetovo odporúčané. Výsledok liečebného procesu nezávisí len od účinného lieku

a pacienta, ale aj od inhalačnej pomôcky. Na trhu máme veľký výber inhalačných pomôcok, preto je potrebné pre každého pacienta zvoliť taký inhalačný systém, ktorý mu najlepšie vyhovuje. Správny inhalačný systém má byť jednoduchý, ekologicky únosný, príťažlivý pre pacienta, má mať nízky inspiračný

odpor a vhodné spektrum častíc, aby bola zabezpečená čo najväčšia efektívnosť podaného lieku.

prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.

Klinika tuberkulózy a pľúcnych chorôb JLF UK a MFN
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: rozborilova@jfm.uniba.sk

Literatúra

1. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR et al. Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest 2005; 127: 335–371.
2. Viena convention for protection of the ozone layer. Montreal protocol on substance that deplete the ozone layer. IN: United Nations, 1987.
3. Kašák V. Nové inhalačné systémy užívané v lečbách chronických nemocí dýchacích ústrojí s obštrukciou dýchacích ciest. Remedia 2007; 1: 26–38.
4. Kašák V. Chronická obštrukčná pľúcna nemoc. Praha: Maxdorf 2006: 187 s.
5. Chovan L, Komada J, Benedik R. Pacientské preferencie vlastností inhalačného systému pri liečbe bronchiálnej astmy. Respiro 1999; 2: 25–27.
6. Světová strategie diagnostiky, léčby a prevence CHOPN. 1. vyd. Praha: Nakladatelství Vltavín 2007: 164 s.
7. National Asthma Education and Prevention Program, Quick Reference: NAEPP Expert Panel Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Update on Selected Topics 2002. NIH Publication No. 02-5075.
8. Fabri LM, Hurd SS. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update. Eur Respir J 2003; 22: 1–2.
9. Kašák V. Tiotropium. Remedia 2005; 3: 2005–2011.
10. Giraud V, Roche N. Misure of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. Eur Respir J 2002; 19: 246–251.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO, Publication No 2701, 2006.
12. Ganderton D, Lewis D, Davies R, et al. The formulation and evaluation of a CFC-free budesonide pressurised metered dose inhaler. Respiratory Medicine 2003; Suppl. D: S4–S9.



Mucoplant

Silný proti kašľu a prechladnutiu

- účinok overený klinickými štúdiami
- nie sú známe interakcie s liekmi

Mucoplant Skorocelový sirup

- pre deti od 1 roka a dospelých
- pre tehotné a dojčiacie matky
- neobsahuje alkohol

Mucoplant Skorocelový sirup s echinaceou a vitamínom C – bez cukru a alkoholu

- pre deti od 3 rokov a dospelých
- pre diabetikov

Mucoplant Kvapky pri kašli s anízom a materínou dúškou

- pre deti od troch rokov a dospelých

Mucoplant Eucalyptový balzam pri prechladnutí

- na inhaláciu aj pre dojčatá
- na natieranie pre deti od dvoch rokov a pre dospelých
- neobsahuje mentol

Mucoplant Skorocelové cukríky s medom a vitamínom C

- pre deti od troch rokov a pre dospelých

