

Inhalační systémy v terapii astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci



MUDr. Viktor Kašák

LERYMED spol. s r. o., Oddělení respiračních nemocí, Praha

Souhrn

Kašák V. **Inhalační systémy v terapii astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci.** *Remedia* 2014; 24: 315–320.

Inhalační cesta je metodou první volby léčby astmatu. Inhalačně podané léky působí přímo v dýchacích cestách, kde ve srovnání s perorálním podáním dosahují vyšších koncentrací s výrazně nižším rizikem nežádoucích účinků a s rychlejším nástupem účinku úlevových léků. Inhalační léky jsou k dispozici v různých inhalačních systémech, které mají odlišné charakteristiky a vyžadují odlišnou inhalační techniku. Problémy s nesprávnou inhalační technikou jsou spojeny s nedostatečnou kontrolou nad astmatem a se zvyšováním nákladů na léčbu. Proto je velmi důležitá kontinuální edukace pacientů a návštěv dovedností ve správné inhalační technice a inhalační technika musí být opakovaně kontrolována. Vzájemná zaměnitelnost inhalačních systémů a jejich substituce lékárníky bez vědomí lékaře není odborníky doporučena.

Klíčová slova: inhalační systémy – farmakoterapie astmatu – asthma bronchiale – chronická obstrukční plicní nemoc – CHOPN.

Summary

Kašák V. **Inhalation devices in therapy of the asthma and chronic obstructive pulmonary disease.** *Remedia* 2014; 24: 315–320.

The inhaled route is the first line administration method in the management of asthma. The inhaled administration of drugs, which are applied directly into the airways, produces higher local concentrations with significantly less risk of systemic side effects and rapid onset of reliever medication, compared to oral administration. Inhaled medications for asthma, are available in different devices with differing characteristics and with differing inhaler technique. Problems with incorrect inhaler technique are associated with poor asthma control and increased healthcare costs. Therefore continuing education of patients is very important, training and skill in correct inhalation technique and the inhalation technique must be repeatedly checked. The interchangeability of inhalation devices and their substitution by pharmacists without medical consultation is not recommended by experts.

Key words: inhalation devices – pharmacotherapy of asthma – asthma – chronic obstructive pulmonary disease – COPD.

Úvod

Při podávání antiastmatik, skupiny léků určené k léčbě astmatu, ale i k léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), je preferována inhalační cesta [1–5], což platí při výběru kontrolujícího (preventivního, udržovacího) i úlevového (záchranného) léku.

Hlavní výhodou inhalačního podání léků je dosažení účinných koncentrací v místě astmatického zánětu, tj. v dýchacích cestách nebo až v plicních sklípcích, vyšší rychlost nástupu účinku bronchodilatancií oproti podání *per os* (srovnatelná s podstatně rizikovější aplikací intravenózní) a minimální nežádoucí systémové účinky, neboť inhalační léky jsou dávkovány v mikrogramech (μg , mcg), při jiném způsobu podání jsou dávky léků podávány většinou v miligramech (mg).

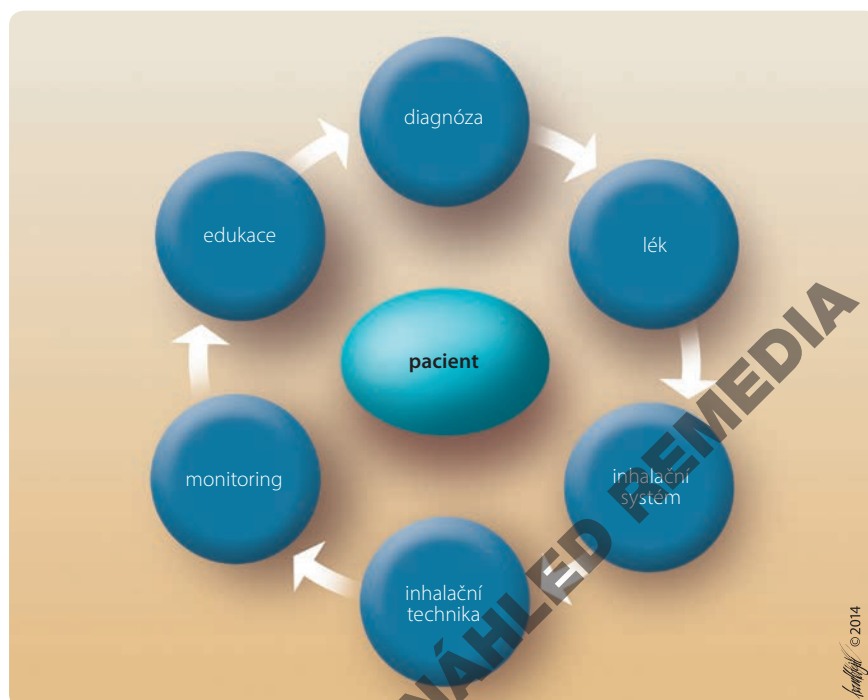
Pro každého pacienta s astmatem je nutno léčbu individualizovat, tj. vybrat vhodný lék, vhodnou dávku i vhodný léčebný režim, ale zvolit i vhodný inhalační systém (český odborný termín inhalační systém odpovídá anglickému termínu „device“, v reálné klinické praxi je často zaměňován s termínem „inhalátor“, ale v české literatuře jsou používány i poměrně zavádějící termíny, jako je „zdravotnický prostředek“ apod.), se kterým je nutno pacienta a často i jeho sociální okolí naučit zacházet a opakovaně kontrolovat správnou inhalační techniku, viz **obr. 1**.

Nesprávná inhalační technika a nevhodně zvolený inhalační systém, např. s ohledem na věk, kdy nejvíce problémovou skupinou

jsou malé děti do pěti let věku a na druhé straně senioři, mohou být příčinou léčebných neúspěchů [1, 6–8]. Proto je při nedostatečné iniciální odpovědi na léčbu nutno vždy nejprve zkontrolovat inhalační techniku, compliance (tj. ochotu pacienta řídit se radami lékaře) a adherenci (tj. přílnutí) pacienta k léčbě, a eventuálně potom změnit skladbu

léků nebo jejich dávkování. Další variantou při neúspěchu léčby je ponechání léčivé látky (molekuly nebo kombinace molekul), ale výměna stávajícího inhalačního systému za inhalační systém, který bude nemocnému po všech stránkách lépe vyhovovat.

Inhalačních systémů je na světovém i našem trhu několik, jejich portfolio se v čase



Obr. 1 Řetězec efektivity inhalační léčby.

mění. Léky ve formě aerosolů používané k léčbě astmatu jsou dostupné jako:

- **aerosolové dávkovače – MDI** (metered-dose inhalers),
- **dechem aktivované aerosolové dávkovače – BAI** (breath-actuated inhalers),
- **inhalátory pro práškovou formu léku – DPI** (dry powder inhalers),
- **nebulizované** neboli „vlhké“ aerosoly.

V české odborné literatuře jsou používány anglické zkratky inhalačních systémů, podobně jako se používají anglické zkratky inhalačních bronchodilancií. MDI a BAI jsou souhrnně označovány jako *pasivní inhalační systémy*, které ke své činnosti využívají a potřebují energii hnacího propelentu nebo stlačené pružiny, kdežto DPI jsou označovány jako *aktivní inhalační systémy*, které ke své činnosti potřebují aktivní respirační úsilí.

Aerosolové dávkovače

Novodobá éra vývoje moderních inhalačních systémů pro respirační medicínu byla odstartována v roce 1956, kdy byl vyvinut dosud nejužší inhalační systém, kterým je tlakový aerosolový dávkovač – pMDI (pressurized metered-dose inhaler), původně používající jako propelent, tj. hnací plyn, freon (chlorofluorocarbon, CFC), který vytváří s léčivem suspenzi. Vývoj MDI stále pokračuje. Ekologicky vynucenou změnou bylo nahrazení škodlivých CFC propelentů nefreonovými hydrofluoroalkany (HFA). Ve farmaceutickém průmyslu jsou v současné době používány dvě molekuly HFA (norfluran – HFA-134a – a apafuran – HFA-227), většina nových MDI používá norfluran. Propelenty na bázi HFA mají ve srovnání s propelenty na bázi CFC některé odlišné fyzikální a chemické vlastnosti, jako je nižší bod varu a nižší rozpustnost, a bohužel způsobují i odlišnou chuť některých léků, což vede k jejich odmítání některými pacienty. V MDI-HFA se léky nacházejí převážně v roztoku, což je mj. dosaženo i přidáním alkoholu jako rozpouštědla.

Dalším kvalitativním vylepšením MDI-HFA je tzv. modulitová technologie HFA, která využívá jako hnací plyn norfluran s aditivním rozpouštědlem ethanol. Kvalitativní technická inovace spočívá ve dvou na sobě závislých proměnných, tj. v přidání netěkavé komponenty, kdy je používán glycerol, a ve změně geometrického průměru výstupní trysky. Tím je umožněna tvorba částic s optimální velikostí, respektive s optimálními aerodynamickými parametry inhalovaných částic – MMAD (mass median aerodynamic diameter), které lze měnit s ohledem na aplikovaný lék (použitelné rozmezí MMAD je 1,1–4,7 μm) i na jeho místo působení v průduškách, respektive až v plicních sklípcích. Netěkavá komponenta navíc zabezpečuje zachování primární velikosti částic během jejich dopravy na místo určení, což u MDI-HFA bez netěkavé přísady není garantováno, neboť během pozice aerosolu dochází k odpařování rozpouštědla a ke

změně velikosti částic. Jemné ústí výstupní trysky produkuje pomalu se pohybující mlžinu rychlostí 3 m/s během delší časové periody (0,2 s), než tomu bylo u MDI-CFC (kde se mlžina pohybovala rychlostí 6–8 m/s), což umožní snazší koordinaci mezi aktivací MDI s nádechem a současně minimalizuje orofaryngeální depozici. Za podmínky, že pacient dobře zvládá inhalační techniku nutnou ke správnému používání MDI-HFA či MDI-HFA-Modulete, dochází při srovnání s MDI-CFC ke dvojnásobení až trojnásobení plicní depozice léků a to v případě inhalačních kortikosteroidů (IKS) umožňuje jejich podstatně nižší dávkování.

MDI mají, bez ohledu na to, jaký obsahují propelent, největší nároky na správnou inhalační techniku a jsou také tradičně zatíženy největší chybivostí v inhalační technice, zejména pro obtížnou koordinaci „ruka-mozek“, tj. zmáčknutí kontejneru s lékem na počátku nádechu [6–8]. Tato nevýhoda je eliminována používáním inhalačních nástavců, které se objevily v roce 1985, anebo vývojem dechem aktivovaných MDI (tj. BAI).

Z dechem aktivovaných aerosolových dávkovačů, označovaných zkratkou BAI, je na našem trhu k dispozici pouze **Easi-Breathe**, k němuž může být připojen maloobjemový inhalační nástavec **Optimiser**. Easi-Breathe se aktivuje při nízkém nádechovém průtoku (PIF) 20 l/min. Pokud je třeba použít další dávku léku, je nutno zavřít a znovu otevřít čepičku náustku. Na českém trhu je v současné době k dispozici jen jeden inhalační systém MDI-HFA se zabudovaným inhalačním nástavcem – **Syncroner Inhaler** k inhalaci nedokromilů.

Obecnou nevýhodou standardně komerčně vyráběných MDI, respektive BAI, je absence počítadla dávek. Počítadlo zbývajících dávek přináší důležitou informaci pacientovi, kolik dávek mu ještě zbývá, ale poskytuje rovněž přehled lékaři o přesné spotřebě úlevových léků a tím mu nepřímo umožňuje kontrolu nad nemocí a v případě dlouhodobé, respektive udržovací terapie zároveň informaci o adhezenci k léčbě; ta se dá zjednodušeně vyjádřit jako podíl užitých a předepsaných dávek léku. V některých klinických studiích zabývajících se adhezencí k léčbě pomocí MDI se používají elektronické paměťové nástavce či korunky (memscap). Na českém trhu se vyskytují pouze dva MDI, jež mají zabudované počítadlo dávek: s fixní kombinací (IKS plus inhalační β_2 -agonista s dlouhodobým účinkem, long-acting β_2 -adrenergic agonist – LABA) salmeterol/flutikason a flutikason/formoterol.

Použití inhalačního nástavce (spacer) usnadňuje a zlepšuje aplikaci léku z MDI. Inhalační nástavec umožňuje uvolnění léku do komory, kde jsou částice léku udržovány v suspenzi po dobu 10–30 sekund. Pacient může během této doby lék pohodlně inhalovat, protože nástavce jsou opatřeny jednocestným ventilem,

který umožňuje nadechovat z nástavce a zabírat vdechování do nástavce.

Inhalační nástavce mají obličejovou masku určenou pro děti do tří roků věku, v tomto případě je doporučeno 10 normálních nádechů a výdechů. U inhalačního nástavce s náustkem, který je určen pro děti starší tří let, je doporučeno provést 4–5 klidných nádechů, které by u dětí měly trvat 2–3 sekundy a u dospělých 4–5 sekund. Inhalační nástavce lze z hlediska objemu rozdělit na maloobjemové (130–300 ml) a na velkoobjemové (600–800 ml). V inhalačním nástavci se lék homogenizuje, velké částice ulpí na stěnách nástavce, zpomalí se rychlost částic a dojde i k částečnému ohřátí aerosolu.

Je-li inhalační nástavec používán pro aplikaci IKS, snižuje depozici léku v ústech a orofaryngu, omezuje kašel a riziko výskytu orofaryngeální kandidózy, snižuje systémovou biologickou dostupnost a tím i riziko nežádoucích systémových účinků. Je prokázáno, že vysoké dávky β_2 -agonistů s rychlým nástupem účinku aplikované z MDI za použití inhalačního nástavce dosáhnou při léčbě těžké exacerbace bronchodilatace, jejíž účinek je ekvivalentní nebulizaci.

Nejnovejší maloobjemové inhalační nástavce mají již i antistatickou úpravu vnitřní plochy, buď speciálním plastem, nebo tenkou kovovou vrstvou, což snižuje jejich elektrostatický náboj vznikající hlavně při čištění, které je doporučeno jedenkrát týdně až jedenkrát měsíčně. Čištění inhalačních nástavců se provádí nízkokontrovaným roztokem detergentu a následným vyschnutím, nikoliv vytřením tkaninou. Nejnovejší inhalační nástavce lze používat prakticky pro všechny MDI, ale je nutno si uvědomit, že některé léky v MDI jsou licencované pro specifické inhalační nástavce. Některé inhalační nástavce produkují zvuk, který je indikátorem příliš velkého inspiračního průtoku, respektive příliš velkého nádechového úsilí.

Do skupiny aerosolových dávkovačů patří ještě aerosolový dávkovač produkující jemnou mlžinu (soft mist inhaler, SMI) – **Respimat**, který byl uveden na český trh v roce 2010 pro inhalaci tiotropium bromidu, což je anticholinergikum s ultradlouhodobým účinkem (U-LAMA) určené k léčbě CHOPN, ale od roku 2015 bude jeho indikace rozšířena i na léčbu astmatu. Respimat je unikátní inhalační systém nové generace využívající energii napjaté pružiny namísto hnacího plynu. Jedná se o multidávkový inhalační rezervoárový systém s vyměnitelnou náplní pro 60 dávek. Ve srovnání s MDI-HFA má Respimat výhodu ve snadnější inhalační technice a v ekologické inertnosti, ve srovnání s DPI je Respimat inhalačním systémem, jehož optimální účinnost není závislá na inspiračním úsilí, respektive na hodnotě vrcholového inspiračního průtoku (peak inspiratory flow, PIF) a inspirační manévru je velmi jednoduchý. Mlžina z Respiamatu je nezávislá

na respiračním úsilí, je generována po dobu 1,2 sekundy a pohybuje se rychlostí, měřenou na dráze dlouhé 10 cm od ústí inhalačního systému, menší než 1 m/s.

MDI je nutno před jejich prvním použitím připravit (primovat), tj. provést 2–4 odstříky dávky do vzduchu, pak teprve lze dávku inhalovat. Toto se týká i situace, kdy MDI, ale i SMI nebyl několik dnů až týdnů používán. Podrobný návod k použití lze nalézt v příbalových informacích jednotlivých léků.

Inhalační systémy pro práškovou formu léku

Ekologicky inertní, ale na dechovém úsilí pacienta závislé jsou inhalační systémy pro práškové formy léků – DPI. Tato skupina léků zároveň patří mezi dechem aktivované inhalační systémy. Jako první DPI byl již v roce 1969 vyvinut **Spinhaler** pro inhalaci dinatrium kromoglykátu. Devadesátá léta dvacátého století a pozdější léta přinesla vývoj dalších jednodávkových inhalačních systémů pro práškovou formu léku – **Aerolizer**, **Inhalátor M**, **HandiHaler** a **Breezhaler**, včetně mnohodávkových systémů, z nichž byly v ČR dostupné **Turbuhaler**, **Easyhaler**, **Diskhaler**, **Diskus**, **Spiromax**, **Twisthaler** a **Genuair**. Na trhu v ČR se již z různých důvodů nevyskytují inhalační systémy **Inhalátor M** a **Diskhaler**, který je využíván jen k inhalaci antirotika zanamiviru. **Spiromax** pro inhalaci fixní kombinace budesonid/formoterol je v současné době znovu uváděn na český trh.

Mnohodávkové inhalační systémy pro práškové formy léků mají zabudovaná počítadla, která dávají nemocnému i zdravotníkovi přehled, kolik dávek v inhalátoru zbývá, a částečně vypovídají i o compliance pacienta a jeho adherenci k léčbě.

Obecným problémem inhalačních systémů pro práškovou formu léku je manipulace s velmi malým množstvím léku. Proto se využívá agregace malých dávek léku do větších částic nebo jejich navázání na nosič, kterým je krystalická laktóza. Při inhalaci z DPI dochází, někdy i za pomoci disperzní mřížky, k deagregaci větších částic na malé částice nebo k uvolnění vazby léku z nosiče. Jednotlivé DPI se liší i v obsahu laktózy v jedné aplikační dávce. Laktóza zabezpečuje, díky své sladké chuti, subjektivní vjem provedené inhalace, může však sama o sobě způsobovat podráždění sliznic v orofaryngu a následný kašel a kompromituje podávání léků za pomoci DPI u pacientů, kteří mají intoleranci laktózy. DPI jsou obecně doporučeny dětem od šesti let věku, ale lze je používat i pro mladší děti ve věku od čtyř let.

Přehled léčiv v aerosolových dávkovacích dostupných v ČR v roce 2014 je uveden v **tab. 1**. Přehled léčiv v inhalačních systémech pro práškové formy léku dostupných v ČR v roce 2014 je uveden v **tab. 2**.

Nebulizátory

Nebulizátory, které generují tzv. vlhký aerosol, se dělí na ultrazvukové a kompresorové, respektive tryskové. Konvenční tryskové nebulizátory mají konstantní výkon s nepřetržitou produkcí aerosolu, což přináší velké ztráty při úniku léku do okolního vzduchu. Dechem asistované tryskové nebulizátory (breath-enhanced jet nebulizers) mají konstantní produkci aerosolu, která se zvyšuje při nádechu. S dechem synchronizované tryskové nebulizátory (dosimetric jet nebulisers) produkují aerosol pouze během nádechu. Technickým vrcholem jsou tzv. AAD (adaptive aerosol delivery devices) tryskové nebulizátory, které

monitorují pacientův dechový vzor a pulzně produkují aerosol pouze během prvních 50 % nádechu.

Pokud se při nebulizaci užívá maska, např. u malých dětí nebo u nemocných v bezvědomí, je nutná kontrola její těsnosti na obličej. Pokud by maska dobře netěsnila, hrozí nebezpečí průniku aerosolu do oka, kde mohou podávané látky vyvolat nežádoucí účinky (např. ipratropium může vyvolat glaukomový záchvat). I na trhu v ČR jsou k dispozici kapesní nebulizátory klasicky využívající k produkci aerosolu trysku nebo ultrazvukovou destičku, ale aerosol následně prochází přes statickou nebo vibrační sítku (odtud i anglický termín mesh nebuliser), která zabraňuje recyklaci vytvořeného aerosolu. Vibrační mesh nebulizátory jsou určeny především pro individuální použití např. u pacientů s cystickou fibrózou či plicní hypertenzí a u imunokompromitovaných pacientů včetně pacientů s infekcí HIV; jejich výhodou je malá velikost, nehluký provoz, většinou nezávislost na externím zdroji elektrické energie a možnost nebulizace všech léků k tomu určených.

Nebulizátory mohou být vybaveny stejně tak jako inhalační nástavce obličejovou maskou nebo náustkem. Obličejová maska je indikována pro použití u nespoupracujících pacientů, u kojenců a batolat. Je důležité, aby maska zajišťovala co největší inhalační depozici a co nejmenší obličejovou a oční depozici.

Aplikace bronchodilancií pomocí nebulizátorů je indikována při léčbě příznaků či exacerbace astmatu. Při těžké exacerbaci léčené ve zdravotnickém zařízení je možno použít jako hnacího plynu kompresorových nebulizátorů kyslík. Mnoho našich pacientů s těžšími formami astmatu a s frekventními exacerbacemi má doma nebulizátory, a proto jsou schopni si sami včasnou intenzivní bronchodilatační léčbou zabránit rozvoji exacerbace a nutnosti urgentního vyhledání lékařské pomoci. V naší klinické praxi se nepotvrdily obavy z nadužívání β_2 -agonistů u pacientů, kteří mají doma nebulizátor. Přehled účinných látek k nebulizaci používaných pro léčbu astmatu v ČR přináší **tab. 3**.

Základní podmínky účinné inhalační léčby

Účinná inhalační léčba spočívá v úspěšném dopravení léku na místo určení, tj. do průduškového stromu, případně až do plicních sklípků. Efektivita inhalace je ovlivněna charakteristikami inhalačního systému, manipulací s inhalačním systémem a inspiračním manévrem.

Nominální dávka (nominal dose, label claim) uváděná v případě inhalačních léků v mikrogramech (μg , mcg) může být vyjádřena účinně. Může se jednat o odměřenou dávku (metered-dose, MD), což je množství léku odměřené inhalačním systémem k jednotlivé inhalaci, nebo se může jednat o podanou

Tab. 1 Aerosolové dávkovače (MDI) dostupné v České republice v roce 2014

inhalační systém	typ	účinná látka
aerosolový dávkovač – MDI	aerosolový dávkovač	salbutamol
		fenoterol
		fenoterol/ipratropium bromid
		ipratropium bromid
		flutikason
		salmeterol/flutikason
		flutikason/formoterol
		beklometason
Easi-Breathe	dechem aktivovaný aerosolový dávkovač s možností použití inhalačního nástavce – Optimiser	beklometason
MDI – Modulite	aerosolový dávkovač – technologie Modulite	formoterol
Synchroneer Inhaler	aerosolový dávkovač s nástavcem	nedokromil
Respimat – SMI	aerosolový dávkovač produkující jemnou mlžinu	tiotropium bromid
		olodaterol (pouze zaregistrován v ČR)

Tab. 2 Inhalační systémy pro práškovou formu léku (DPI) dostupné v České republice v roce 2014

inhalační systém	typ	účinná látka
Aerolizer	jednodávkový – kapsle	formoterol
		budesonid
Breezhaler	jednodávkový – kapsle	formoterol
		indakaterol
		glykopyrronium
		indakaterol/glykopyrronium
HandiHaler	jednodávkový – kapsle	tiotropium bromid
Diskus	mnohodávkový	salmeterol
		flutikason
		salmeterol/flutikason
Easyhaler	mnohodávkový – rezervoár dávek	salbutamol
		beklothemason
		budesonid
		formoterol
		budesonid/formoterol
Genuair	mnohodávkový – rezervoár dávek	acilidium bromid
Turbuhaler	mnohodávkový – rezervoár dávek	budesonid
		budesonid/formoterol
Twisthaler	mnohodávkový – rezervoár dávek	mometason

dávku (emitted dose, ED), což je množství léku prokazatelně opouštějící inhalační systém při jednotlivé aplikaci, nebo o dodanou dávku (delivery dose, DD), což je množství léku dodané do bronchiálního stromu po jednotlivé inhalaci. V Evropské unii se používá k označení velikosti dávky odměřená dávka nebo podaná dávka, zatímco v USA se prioritně používá podaná dávka, což se projevuje jednak v informacích o léku, jednak v odborných člancích a publikacích.

Základní charakteristiky inhalačního systému

K základním charakteristikám inhalačního systému patří vnitřní odpor inhalačního systému, konzistence dávek léku, celkový výdej léku, respirabilní frakce a aerodynamické parametry inhalovaných částic a plicní depozice. Pro jednotlivé inhalační systémy však nejsou k dispozici všechny údaje vztahující se k základním charakteristikám inhalačního systému. Přehled dostupných dat charakterizujících inhalační systémy aktuálně dostupné v ČR uvádí **tab. 4**.

Vnitřní odpor inhalačního systému (RD) vyjadřovaný v $\text{cmH}_2\text{O}^2/\text{l}/\text{min}$ je dán konstrukcí inhalačního systému. Vnitřní odpor inhalačního systému a vnitřní odpor dýchacích cest pacienta (RL) je nutno překonat určitým

inspiračním úsilím; to úzce souvisí s vrcholovým inspiračním průtokem (PIF), udávaným v l/s nebo v l/min. Čím má inhalační systém menší vnitřní odpor, tím je třeba k jeho překonání menšího inspiračního úsilí s menším PIF.

Jednotlivé inhalační systémy mají doporučeno rozmezí PIF, které zaručuje optimální účinnost inhalačního systému. Nároky, které kladou MDI na inspirační úsilí, tedy i na PIF nutný pro jejich optimální funkci, jsou obecně nižší. Rozmezí DPI pro doporučený PIF je někdy široké. Nemocnému, který není schopen dosáhnout optimální hodnoty PIF pro daný inhalační systém, není vhodné tento systém indikovat. Je však prokázáno, že mezi pacienty s těžkou exacerbací astmatu a pacienty s astmatem ve stabilizovaném stavu nejsou podstatné rozdíly v hodnotě PIF.

Hodnota PIF také nekoreluje s vrcholovým expiračním průtokem (peak expiratory flow, PEF), neboť hodnota PEF je přímo závislá na velikosti obstrukce dýchacích cest, kdežto hodnota PIF je obstrukcí dýchacích cest ovlivněna jen minimálně.

Konzistence dávek se vyjadřuje v procentech nominální dávky. Konzistence dávek u inhalačních systémů pro DPI je ovlivněna okolním prostředím, např. vlhkostí, manipulací s inhalačním systémem např. vydechováním do inhalačního systému, a inspiračním manévrem, což je nevýhodou hlavně pro některé rezervoárové inhalační systémy. Rovněž kapsle určené k inhalaci z jednodávkových inhalačních systémů jsou před vlivy okolního prostředí chráněny, jen pokud jsou intaktní.

Celkový výdej léku (mass output) je vyjadřován jako celková hmotnost léku při aktivaci v mikrogramech a v podstatě odpovídá podané dávce. Důležitější hodnotou je tzv. impactor mass udávající hmotnost inhalačních částic o velikosti menší než 10 μm zachycených v tzv. Andersenově kaskádovém impaktoru, který *in vitro* simuluje dýchací cesty a je mj. schopen odlišit, jak velká část aerosolu se zachytí v orofaryngu a jaká část se dostane do dolních dýchacích cest; tak lze nasimulovat až 15 generací průdušek. V současné době lze již tuto simulaci *in vitro* spojit s počítačovými modely – *in silico*, čímž lze simulovat až 23. generaci průdušek, tj. i periferní dýchací cesty. Nastavením různých průtoků lze simulovat závažnost obstrukce dýchacích cest a lze simulovat i laminární nebo turbulentní proudění aerosolu. Hodnota se vyjadřuje v μg nebo v procentech nominální dávky.

Pro klinický účinek inhalačně podávaného léku je důležitější hodnota respirabilní frakce (fine-particle fraction, FPF), která je většinou udávána v procentech nominální dávky, nebo respirabilní dávka (fine-particle dose, FPD), která udává množství léku o velikosti částic menších než 5 μm . Optimální respirabilní frakce představuje částice o velikosti 2,1–4,7 μm . Velmi jemné částice (ultra fine particle) mají velikost < 2,1 μm , částice o velikosti > 4,7 μm jsou označovány jako hrubé.

Celkový výdej léku i FPF, respektive FPD, závisí mimo jiné na hodnotě PIF; FPF spolu s aerodynamickými parametry inhalovaných částic (MMAD udávaný v μm spolu s GSD – geometric standard deviation, geometrická směrodatná odchylka) ovlivňují

Tab. 3 Léky určené k nebulizaci pro léčbu astmatu dostupné v České republice v roce 2014

galenická forma	účinná látka
roztok pro nebulizaci	salbutamol
roztok pro nebulizaci	ipratropium
roztok pro nebulizaci	formoterol/ipratropium
suspenze pro nebulizaci	budesonid

Tab. 4 Charakteristiky inhalačních systémů – přehled dostupných dat

inhalační systém	vnitřní odpor – R _D (cmH ₂ O ^{1/2} /l/min)	doporučený PIF (l/min)	konzistence dávek (% nominální dávky při optimálním PIF)	respirabilní frakce (% nominální dávky)	MMAD (μm)	plicní depozice (% nominální dávky)
MDI-HFA		20–60		44–59	0,9–1,1	50–60
MDI-HFA-Module	0,0153	20–60	96		1,1–4,7	20–60
Aerolizer	0,0598		91–100		4,4	28
Breezhaler	0,07	≥ 60				
Diskus	0,0828	30–90	89–98	16–32	4,3	16
Easyhaler	0,1363	> 28		32–45		24–29
HandiHaler		20–60	55–60	20–25	< 5,6	
Genuair	0,0787	>35–95			2,1–2,9	30
Turbuhaler	0,1228	30–60	91–100	58	2,4–5,5	32–36
Twisthaler	0,1287	> 24	91–100	40	2,0–2,2	
Respimat SMI		není		61–81	< 5,8	39–45

HFA – hydrofluoroalkan; MDI – aerosolový dávkovač; MMAD – aerodynamický průměr; PIF – vrcholový nádechový průtok; SMI – aerosolový dávkovač produkující jemnou mlžinu

orofaryngeální i plicní depozici. Menší hodnota MMAD znamená menší možnost nežádoucí depozice v orofaryngu a větší možnost depozice v periferních průduškách o průměru menším než 2 mm nebo i v plicních sklípcích. Někdy se rovněž uvádí i optimální rozmezí MMAD částic léčebného aerosolu, které by mělo činit pro dospělé 2–6 μm a pro děti 1–4 μm. Hodnotu GSD ≥ 1,22 mají aerosoly, které jsou označovány jako polydispersní. Terapeutické aerosoly jsou většinou polydispersní, hodnota jejich GSD se pohybuje v rozmezí 2–3 [7].

Manipulace s inhalačním systémem

Manipulace s inhalačním systémem může přinášet různé těžkosti a také různé chyby, jak prokázaly i v českém prostředí provedené studie chybovosti v používání různých inhalačních systémů [6–8]. Ukázalo se, že MDI jsou obecně zatíženy větší chybovostí než PDI. Pacienti bez rozdílu věku či vzdělání jsou schopni vyprodukovat jednak předpokládané chyby ve správné inhalační technice, které souvisejí s obecnými nevýhodami jednotlivých inhalačních systémů, ale i zcela raritní chyby, mezi něž patří např. neodstranění krytu náustku při inhalaci. Obecně platí, že čím více kroků je nutno při manipulaci s inhalačním systémem provést, tím se zvyšuje možnost udělat i více chyb.

Nejčastější obecně se vyskytující chybou v inhalační technice je neprovedení hlubokého výdechu před nádechem z inhalačního systému. Preference různých inhalačních systémů je ovlivněna i subjektivním vnímáním či kontrolou inhalace, jak je tomu u některých jednodávkových inhalačních systémů, jako je Aerolizer, HandiHaler či Breezhaler, kde nemocný slyší (kapsle při inhalaci vibruje), cítí

(sladká chuť laktózy), vidí (zda je kapsle po inhalaci prázdná, či nikoliv). U zmíněných inhalačních systémů jsou však kapsle uchovávány v blistrech, z nichž se různým způsobem vyndávají, což zvyšuje nároky na jemnou motoriku i zrak pacientů.

V roce 2014 byl uveden na trh v ČR inhalační systém Genuair pro inhalaci aclidinium bromidu, což je inhalační anticholinergikum s dlouhodobým účinkem (long acting muscarinic antagonist, LAMA) indikované pro léčbu CHOPN; systém Genuair má vedle počítadla dávek i barevný ukazatel správně provedeného inhalačního manévru, kdy se zelené políčko mění na červené.

Pro správnou inhalační techniku je důležitá efektivní a opakovaná edukace pacienta a jeho rodiny nebo jiných poskytovatelů péče, jako jsou např. vychovatelé či učitelé, a pravidelná a opakovaná kontrola správné inhalační techniky. Při edukaci mají nezastupitelnou roli odborné sestry v ambulancích specialistů, pneumologů či alergologů (ALG, PNE), jimž při nácviku a kontrole správné inhalační techniky pomáhají i trenažéry pro různé inhalační systémy a jejich placebo. Je jen těžko pochopitelné, že sesterský kód výkonu označený jako Edukace pacienta v inhalační léčbě, včetně nácviku a kontroly správné inhalační techniky, schválený příslušnou komisí ministerstva zdravotnictví po několikaletém jednání již před dvěma roky (nositelem je všeobecná sestra ve specializovaných ambulancích, četnost vykazování by byla jedenkrát za rok a při změně inhalačního systému), nebyl dosud v platném seznamu zdravotních výkonů uveden. Správnou inhalační techniku by však měl předvést pacientovi na inhalačním systému s placebem každý lékař, který inhalační systém předepisuje, a rovněž i každý lékárník,

který inhalační systém, respektive lék určený k inhalaci, vydává. Česká iniciativa pro astma (ČIPA) vydala v roce 2014 již sedmé upravené vydání příručky pro pacienty, kde je uvedena inhalační technika pro všechny inhalační systémy používané v ČR v léčbě astmatu i CHOPN, jsou popsány nejčastější chyby spojené s užíváním jednotlivých inhalačních systémů a také jejich čištění [9].

Inspirační manévr

Inspirační manévr pro DPI má několik důležitých proměnných, kam patří inspirační průtok, akcelerace inspiračního průtoku a inspirační objem. Inspirační průtok může být konstantní, anebo postupně se zvyšující. Akcelerace inspiračního průtoku hraje roli u některých DPI, proto se u nich v doporučení správné inhalační techniky objevuje prudký a hluboký nádech. Inspirační objem, respektive usilovná inspirační vitální kapacita (forced inspiratory vital capacity, FIVC), neovlivňuje ani tak celkový výdej inhalovaného léku, jako spíše penetraci a distribuci inhalovaných částic v plicích. Proti klasickým DPI není dechem aktivovaný aerosolový dávkovač závislý na inspiračním manévru. Inspirační manévr pro MDI vyžaduje klidný hluboký výdech a klidný hluboký nádech a zadrženi dechu alespoň na 5 sekund.

Plicní depozice představuje množství léku vyjádřené v procentech nominální dávky, které se dostane na místo určení, tj. do průduškového stromu a do plicních sklípků. Na depozici se z fyzikálního hlediska podílejí tři depoziční mechanismy – setrvačné zaklínění, gravitační sedimentace a Brownova difuze.

Velmi jemné částice se mohou dostat až do plicních sklípků, ale díky difuzi mohou být vzápětí vydechnuty. Velikost plicní depozice

závisí na funkci plic pacienta, na použitém inhalačním systému, na inhalovaném léku a na inhalační technice. Čím je výraznější bronchiální obstrukce, tím je větší depozice léku v centrálních dýchacích cestách, u těžkých forem bronchiální obstrukce se do periferních dýchacích cest dostává jen malá nebo žádná část inhalovaného léku.

Velikost plicní depozice lze zkoumat *in vitro* pomocí Andersenova kaskádového im-paktoru, nově i *in silico* pomocí počítačových modelů, nebo *in vivo* pomocí gama-scintigrafie a rovněž specifickými farmakokinetickými metodami. Vyšší plicní depozice však automaticky neznamená vyšší terapeutickou účinnost, což platí zejména pro β_2 -agonisty, kde je prokázána lineární závislost účinnosti β_2 -agonistů na plicní depozici jen při

podávání nízkých dávek. Na tomto místě je nutno si uvědomit i rozdílné zastoupení receptorů pro bronchodilatancia a pro kortikosteroidy v respiračním systému. Receptory pro inhalační bronchodilatancia se nacházejí po celých plicích, ale největší efekt přináší ovlivnění receptorů buněk hladkých svalů přívodních průdušek. Kortikosteroidní receptory se sice také nacházejí v průduškách, ale astmatický zánět probíhá ve všech dalších regionech plic, proto by IKS měly mít stejnou distribuci [7].

Závěr

Další nové nebo inovované inhalační systémy pro nové léky jsou stále vyvíjeny a rovněž mnohé ze stávajících inhalačních systémů budou obsahovat originální či generické

léky anebo jejich kombinace. Inhalační systém je jedním ze článků řetězu úspěšné a účinné inhalační léčby astmatu i CHOPN [4–8, 10], pro který platí obecné pravidlo, že řetěz je tak silný, jak silný je jeho nejslabší článek [4, 5]. Inhalační systémy a inhalační léčba mají svá specifika, jež regulační úřad v ČR – Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) – zatím není schopen zohlednit. Navíc se zde nabízí nevyřešená otázka, zda stejnou molekulu či kombinace molekul, ale v jiném inhalačním systému, lze považovat za generický lék *sui generis* [11]. Platí však odborné stanovisko, že záměna, tj. substituce inhalačního systému lékárníkem bez vědomí preskribujícího lékaře, je neakceptovatelná a pro pacienta a zdravotní systém nevýhodná, či přímo nebezpečná [11, 12].

Literatura

- [1] Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014. GINA 2014. Dostupné na www.ginasthma.org
- [2] Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014. Online appendix. GINA 2014. Dostupné na www.ginasthma.org
- [3] Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Report, Revised 2014. Dostupné na: www.goldcopd.org
- [4] Kašák V. Asthma bronchiale, 2. vydání. Maxdorf, 2013.
- [5] Kašáková E. Inhalační systémy. Pomocník alergologa a klinického imunologa. Geum, 2014; 248–252.
- [6] Kašák V, Feketeová E. Vliv nesprávné inhalační techniky na úroveň kontroly nad astmatem. Alergie 2010; 12: 244–257.
- [7] Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J 2011; 347: 1308–1331.
- [8] Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, et al. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. Resp Med 2013; 107: 37–46.
- [9] Špičák V, Kašák V, Kašáková E. Jak udržet své astma pod kontrolou? ČIPA, Maxdorf, 2014.
- [10] Bousquet J, Winchester C, Papil A, et al. Inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist combination therapy for asthma: attitudes of specialists in Europe. Int Arch Allergy Immunol 2012; 157: 303–310.
- [11] Suchopár J. Originály, generika a generická substituce. Alergie 2014; 16: 81–85.
- [12] Ninane V, Brussele GG, Luis R, et al. Usage of inhalation device in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a Delphi consensus statement. Exp Opin Drug Deliv 2014; 11: 313–323. DOI: 10.1517/17425247.

Doručeno do redakce: 17. 7. 2014

Přijato k publikaci: 19. 8. 2014

prim. MUDr. Viktor Kašák

Oddělení respiračních nemocí

LERYMED spol. s r. o.

Mašovická 479/17, 142 00 Praha 4

e-mail: kasak@lerymed.cz

NÁHLED REMEDIA