

Inhalační systémy pro léčbu pacientů s chronickou obstrukcí průdušek

Eva Kašáková / Viktor Kašák

Inhalační cesta podání léků pro pacienty s chronickou bronchiální obstrukcí (CBO nebo CHBO), kam se řadí průduškové astma, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a přesah astmatu a CHOPN (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS, ACO), je preferována, protože inhalačně podané léky působí přímo v dýchacích cestách, dosahují oproti perorálně podaným lékům vyšších koncentrací, mají nižší riziko nežádoucích účinků a rychlejší nástup účinku úlevových léků. Inhalační léky jsou dostupné v různých inhalačních systémech, které mají odlišné charakteristiky i jinou inhalační techniku. Každého pacienta je třeba edukovat ve správné inhalační technice, inhalační techniku s ním prakticky nacvičit a opakovaně ji kontrolovat. Na edukaci pacienta by se měl podílet předepisující lékař, odborná sestra a rovněž i lékárník, který léky a inhalační systémy vydává.

Úvod

K léčbě pacientů s astmatem, s chronickou bronchiální obstrukcí – CHBO – využíváme antiastmatika, což je skupina léků určená pro léčbu astmatu i CHOPN, a jako formu podání preferujeme léčbu inhalační jak pro kontrolovající (preventivní), tak i pro úlevovou (záchrannou) medikaci. Výhodou inhalačního podání léků je dosažení účinných koncentrací v dýchacích cestách, vyšší rychlost nástupu účinku bronchodilatancií proti podání *per*

os (srovnatelná s podstatně rizikovější aplikací intravenózní) a minimální nežádoucí systémové účinky zejména proto, že inhalační léky jsou dávkovány v mikrogramech (μg , mcg), při jiném způsobu podání jsou dávky léků většinou v miligramech (mg).

Každému pacientovi je třeba vybrat vhodný lék, vhodnou dávku i vhodný léčebný režim, ale také i vhodný inhalační systém (IS), se kterým je nutno pacienta a často i jeho sociální okolí naučit zacházet, a opakovaně kontrolovat správnou inhalační

techniku. U každého pacienta je třeba brát v úvahu vedle tíže nemoci i věk, kognitivní stav, stav zraku, manuální zručnost i manuální sílu. To vše může ovlivnit jeho schopnost manipulace s IS a provedení správného a účinného inhalačního manévru. Nesprávná inhalační technika a nevhodně zvolený inhalační systém mohou být příčinou léčebných neúspěchů. Nejvíce problémovou skupinou jsou malé děti ve věku do 5 let a senioři. Proto je nutno při nedostatečné iniciální odpovědi na léčbu vždy nejprve

zkontrolovat inhalační techniku, compliance (tj. ochotu přijmout rady lékaře) a adherenci (tj. přílnutí) pacienta k léčbě a potom eventuálně změnit skladbu léků nebo jejich dávkování. Další možností při léčebném neúspěchu je výměna stávajícího inhalačního systému za jiný inhalační systém, který bude nemocnému lépe vyhovovat, a ponechat stejnou léčivou látku.

Základní rozdělení inhalačních systémů

Inhalační systémy, kterých je v současné době v České republice 18, resp. 21 se třemi dalšími variantami aerosolových dávkovačů (Rapihaler, Aerosphere, Evocap), dělíme do tří skupin:

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

MDI, které ke své činnosti využívají energii hnacího plynu (propelentu) nebo stlačené pružiny, jsou z pohledu pacienta označovány jako pasivní inhalační systémy. DPI potřebují ke své činnosti aktivní respirační úsilí, proto jsou označovány jako aktivní inhalační systémy. V literatuře ale najdeme i rozdělení zcela opačné, kdy MDI jsou označeny jako aktivní, neboť obsahují zdroj energie (hnací plyn či pružinu), kdežto DPI jsou uváděny jako pasivní, neboť samy o sobě nemohou produkovat léčebný aerosol.

Aerosolové dávkovače – MDI

Historie inhalačních systémů sahá do roku 1956, kdy byl vyvinut aerosolový dávkovač a je stále nejčastěji používaným inhalačním systémem.

Do skupiny MDI rovněž řadíme MDI plus inhalační nástavec (spacer) a dále MDI se zabudovaným inhalačním nástavcem, ale na našem trhu již není žádný zástupce této skupiny. Rovněž se zde nenachází žádný IS z podskupiny dechem aktivovaných aerosolových dávkovačů – BAI (breath-actuated inhalers). Poslední podskupinu tvoří zatím jediný představitel aerosolových dávkovačů produkujících jemnou mlžinu – SMI (soft mist inhaler) Respimat.

MDI využívají ke své činnosti již výhradně neřeonové hnací plyny hydrofluoroalkany (HFA), proto se označují jako MDI-HFA. Ve farmaceutickém průmyslu jsou v současné době používány dvě molekuly HFA (norfluran – HFA-134a – a apafuran – HFA-227). Kvalitativním vylepšením MDI-HFA je tzv. modulitová technologie HFA. MDI-HFA-Modulite využívá jako hnací plyn norfluran s aditivním rozpouštědlem ethanolem a netěkavou komponentou glycerolem, což umožňuje produkovat extra jemný aerosol s částicemi stabilní velikosti dosahujícími vysoké plicní depozice. Inhalační systém Aerosphere využívající novou ko-suspenzní technologii v MDI byl uveden do našeho portfolia IS v roce 2020 a v roce 2022 byl náš trh obohacen o vylepšený IS Evocap, který rovněž využívá technologii Aerosphere. Ko-suspenzní technologie používá jako nosiče porézní fosfolipidové mikročástice o nízké hustotě, které jsou „vyztuženy“ chloridem vápenatým. Produkovaný aerosol je koloidně stabilní, po protřepání nesedimentuje a dosahuje rovnoměrné depozice v centrálních i periferních partiích plic.

MDI bez ohledu na to, který propelent obsahují, mají velké nároky na správnou inhalační techniku a jsou

také tradičně zatíženy velkou chybou v inhalační technice, zejména pro obtížnou koordinaci ruka-mozek, tj. zmáčknutí kontejneru s lékem na počátku nádechu a nepřerušení nádechu.

Inhalační nástavce se objevily v roce 1985, významně zjednodušují inhalační techniku a manipulaci s MDI. Inhalační nástavec umožňuje uvolnění léku do komory, kde jsou částice léku drženy v suspenzi po dobu 10–30 sekund. Pacient může během této doby lék pohodlně inhalovat, protože jsou opatřeny jednocestným ventilem, který umožňuje nadechovat z nástavce a zamezuje vydechování do nástavce.

Aerosolový dávkovač produkující jemnou mlžinu (SMI) Respimat byl uveden na český trh v roce 2010 pro inhalaci tiotropium bromidu. V roce 2019 byla do klinické praxe uvedena inovovaná forma tohoto IS. Respimat nemá hnací plyn, neboť ke své činnosti využívá energii stisknuté kovové pružiny, a proto je ve srovnání s ostatními MDI i ekologicky inertní. Mlžina produkovaná Respimatem se pohybuje velmi pomalu (1 m/s), po dostatečně dlouhou dobu (1,2–1,5 s) a nemá žádný ochlazující účinek (cold effect) na sliznici dýchacího ústrojí, což usnadňuje dosažení správné inhalační techniky a umožňuje i nízkou

Foto: archiv autorů



Tab. 1 Aerosolové dávkovače – léky určené pro léčbu CHBO dostupné v ČR k 31. 3. 2023

Inhalační systém / Typ	Účinná látka	Obchodní název léku
Aerosolový dávkovač (MDI)		
aerosolový dávkovač	beklo methason	Ecobec Soprobec
	budesonid/formoterol	Symbicort pMDI
	ciklesonid	Alvesco Inhaler
	fenoterol/ipratropium bromid	Berodual N
	flutikason	Flixotide Inhaler
	flutikason/formoterol	Flutiform
	formoterol/glykopyrronium bromid/budesonid	Trixeo Aerosphere
	glykopyrronium bromid/formoterol	Bevespi Aerosphere
	ipratropium bromid	Atrovent N
	salbutamol	Ecosal Inhaler Ventolin N Inhaler
	salmeterol/flutikason	Airflusan Sprayhaler Fullhale Seretide Inhaler Serkep Veriflo
Modulet (MDI)		
aerosolový dávkovač	budesonid	Budair
technologie Modulet	beklo methason/formoterol	Combair
	beklo methason/formoterol/glykopyrronium	Trimbow
	formoterol	Atimos
Respimat SMI		
aerosolový dávkovač	tiotropium bromid	Spiriva Respimat
produkující jemnou mlžinu	tiotropium bromid/olodaterol	Spiolto Respimat

CHBO – chronická bronchiální obstrukce

orofaryngeální depozici. Přehled léků v aerosolových dávkovačích dostupných na trhu v České republice k 31. 3. 2023 je uveden v **tabulce 1**.

Inhalační systémy pro práškovou formu léku – DPI

Inhalátory pro práškovou formu léku jsou dechem aktivované inhalační systémy, které jsou závislé na dechovém úsilí pacienta, proto nepotřebují ke své činnosti hnací plyny a jsou ekologicky inertní. Velmi malé množství léku v DPI je navázáno na nosič krystalickou laktózu, která kompromituje podávání léků v DPI u pacientů s intolerancí laktózy či alergií na laktózu. DPI se dělí na tři podskupiny – jednodávkové, mnohodávkové a rezervoárové.

Z jednodávkových DPI jsou v současnosti na českém trhu IS Aerolizer, Breezhaler, HandiHaler a Zonda, z mnohodávkových DPI pak IS Airmaster, Diskus, Elipta, Forspiro a Orbicel. Z rezervoárových DPI se na trhu nacházejí IS Easyhaler, Genuair, NEXThaler, Spiromax, Turbuhaler a Twisthaler.

Mnohodávkové DPI mají zabudovanou počítadla dávek, kde je barveně odlišeno několik, většinou

10–20 posledních zbývajících dávek. Změna hodnoty na počítadle dávek nemá výpovědní hodnotu vztahující se ke správně provedenému inhalačnímu manévru, výjimku tvoří IS NEXThaler. Všechny mnohodávkové a hlavně rezervoárové DPI jsou zabezpečeny proti kumulaci dávky. DPI jsou nyní většinou dodávány v ochranném obalu, po vyjmutí IS je doporučena časová lhůta, po kterou lze IS používat. S tím souvisejí i podmínky uložení DPI, neboť vlhké prostředí (např. koupelna) není pro ně vhodné. DPI jsou obecně doporučeny dětem ve věku od šesti let, ale IS Diskus lze používat i pro děti od čtyř let. Přehled léků v inhalačních systémech pro práškovou formu léků dostupných na trhu v ČR k 31. 3. 2023 je uveden v **tabulce 2**.

Nebulizátory

Třetí skupinou inhalačních systémů jsou nebulizátory, které generují tzv. vlhký aerosol. Dělí se na ultrazvukové a na kompresorové, resp. tryskové. Na českém trhu jsou k dispozici také kapesní nebulizátory, jež jsou určeny pro individuální použití např. u pacientů s cystickou fibrózou, plicní

hypertenzí a u imunokompromitovaných pacientů včetně pacientů s infekcí HIV. Mnoho našich pacientů s těžšími formami astmatu, CHOPN nebo ACOS využívá nebulizátory v domácí péči, a proto jsou schopni si sami včasnou intenzivní bronchodilatační léčbou zabránit rozvoji exacerbace a nutnosti urgentního vyhledání lékařské pomoci.

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 a správnou inhalační technikou, tj. manipulací s inhalačním systémem a inspiračním manévrem. Charakteristiky inhalačního systému nemůže pacient ani zdravotnický personál ovlivnit, může pouze spolupracovat při výběru inhalačního systému, kdežto správná inhalační technika je pacientem i zdravotnickým personálem výrazně ovlivnitelná.

Tab. 2 **Inhalační systémy pro práškovou formu léku (DPI) pro léčbu CHBO dostupné v ČR k 31. 3. 2023**

Inhalační systém	Typ	Účinná látka	Komerční název léku
Aerolizer	JD	formoterol	Foradil Formano Formovent Formoterol ratiopharm
Breezhaler		budesonid	Miflonid Breezhaler
		glykopyrronium	Seebri Breezhaler
		indakaterol	Onbrez Breezhaler
		indakaterol/glykopyrronium	Ultibro Breezhaler
		mometason/indakaterol	Atecura Breezhaler
		mometason/indakaterol/glykopyrronium	Enerzair Breezhaler
		mometason/indakaterol/glykopyrronium	Enerzair Breezhaler + senzor Propeller
HandiHaler		tiotropium bromid	Spiriva
Zonda			Braltus
Airmaster	MD	salmeterol/flutikason propionát	Everio Airmaster
Diskus		flutikason propionát	Flixotide Diskus
		salmeterol	Serevent Diskus
		salmeterol/flutikason propionát	Seretide Diskus
Ellipta		flutikason propionát/vilanterol	Relvar Ellipta
		flutikason furoát/umeklidinium/vilanterol	Trelegy Ellipta
		umeklidinium	Incruse Ellipta
		umeklidinium/vilanterol	Anoro Ellipta
Forspiro		budesonid/formoterol	Airbufo Forspiro
		salmeterol/flutikason propionát	Airflusan Forspiro
Orbice	REZ	salmeterol/flutikason propionát	Asthmex
Easyhaler		beklomethason	Beclomet Easyhaler
		budesonid	Giona Easyhaler
		budesonid/formoterol	Bufomix Easyhaler
		formoterol	Formoterol Easyhaler
		salbutamol	Buventol Easyhaler
Genuair		akludinium bromid	Bretaris Genuair
		akludinium bromid/formoterol	Brimica Genuair Duaklir Genuair
NEXThaler		beklomethason/formoterol	Combair NEXThaler
		beklomethason/formoterol/glykopyrronium	Trimbow
Spiromax		budesonid/formoterol	DuoResp Spiromax
Turbuhaler		budesonid	Pulmicort Turbuhaler
		budesonid/formoterol	Symbicort Turbuhaler
Twisthaler		mometazon	Asmanex

CHBO – chronická bronchiální obstrukce; **JD** – jednodávkové / kapsle; **MD** – mnohodávkové / dávkovací pásek; **REZ** – rezervoárové

Základním ukazatelem efektivity dané inhalační léčby je klinická odpověď na léčbu a z dlouhodobého hlediska získání a udržení kontroly nad nemocí s CHBO.

Inhalační dávka

Nominální dávka – ND (nominal dose, label claim) inhalačních léků je uváděna v mikrogramech (µg, mcg) a může být vyjádřena různě. Může se jednat o odměřenou dávku – OD (metered dose – MD), což je množství léku odměřené inhalačním systémem k jednotlivé inhalaci, nebo se může jednat o podanou dávku – PD (emitted dose – ED), což je množství léku prokazatelně opouštějící inhalační systém

při jednotlivé aplikaci, nebo o dodanou dávku – DD (delivery dose – DD), což je množství léku dodané do bronchiálního stromu po jednotlivé inhalaci. V současné době je trend používat k označení dávky léku dávku podanou, což přináší komplikace s jejím zapamatováním. Jak ze strany lékaře, tak ze strany pacienta.

Pro efektivitu inhalace je mimo jiné důležitá manipulace s inhalačním systémem.

Charakteristiky inhalačního systému

Mezi základní charakteristiky inhalačního systému patří vnitřní odpor inhalačního systému (RD, vyjádřený

v kPa^{1/2}/l/min), optimální inspirační průtok (inspiratory flow rate – IFR, vyjádřený v l/s či v l/min), konzistence dávek léku (vyjádřená v % ND), celkový výdej léku (celková hmotnost dávky vyjádřená v µg, což je v podstatě podaná dávka), respirabilní frakce (fine-particle fraction – FPF, vyjádřená v % ND jako množství částic o velikosti pod 5 µm), aerodynamické parametry inhalovaných částic, tj. hmotnostní medián aerodynamického průměru částic (mass median aerodynamic diameter – MMAD, vyjádřený v µm) a plicní depozice – PD (množství léku, které se dostane do průduškového stromu a plicních sklípků, vyjádřená v % ND). Pro jednotlivé inhalační systémy však

nejsou k dispozici všechny údaje vztažující se k základním charakteristikám inhalačního systému. Pro klinickou praxi je důležité rozmezí IFR, které zaručuje optimální účinnost inhalačního systému s maximální plicní depozicí. MDI mají obecně menší nároky na inspirační úsilí, tedy i na IFR, který je nutný pro jejich optimální funkci. Optimální inspirační průtok pro MDI představuje rozmezí 30–60 l/min. DPI mají někdy rozmezí pro doporučený IFR široké. Tento systém však není vhodně indikovat u pacienta, který není schopen dosáhnout pro daný inhalační systém optimální hodnoty IFR. Nemožnost dosáhnout optimální hodnoty IFR může být problémem u pacientů s těžkou a velmi těžkou CHOPN nebo u některých pacientů s problematickým těžkým astmatem – PTA (obtížně léčitelné astma – OLA – či těžké refrakterní astma – TRA) – nebo u ležících pacientů. Pro klinickou praxi je rovněž důležité, že plicní depozice MDI-HFA či SMI je obecně dvojnásobná (cca 60 %) ve srovnání s dosud užívanými DPI (cca 30 %). Výjimku z tohoto pravidla představují IS NEXThaler a Spirromax, které mají srovnatelně vysokou plicní depozici jako MDI-HFA.

Manipulace s inhalačním systémem a inhalační technika

Manipulace s inhalačním systémem může přinášet různé těžkosti i různé chyby, jak prokázaly i v ČR provedené studie chybovosti v používání různých inhalačních systémů. Pacienti bez rozdílu věku či vzdělání jsou schopni vyprodukovat jednak předpokládané chyby ve správné inhalační technice, které souvisejí s obecnými narážkami jednotlivých IS, ale i zcela reálné chyby, mezi něž stále patří např. neodstranění krytu náustku při inhalaci. Obecně platí,

že čím více kroků je nutno při manipulaci s IS provést, tím je možno udělat i více chyb, a tím se také snižuje účinnost inhalační léčby a současně i adherence k léčbě. Za závažnou, resp. kritickou je považována chyba, která brání dopravení účinné dávky léku do plic nebo její depozici v plicích. Nejčastějšími obecně se vyskytujícími chybami v inhalační technice jsou neprovedení hlubokého výdechu před nádechem z IS, absence pevného obemknutí náustku IS rty a nezadržení dechu na minimální nutnou dobu po vdechnutí léku. Specifickým úskalím pro všechny MDI je nutnost koordinace uvolnění dávky a nádechu. Obecně se vyskytující možnou chybou pro všechny DPI je zakrývání vzduchových otvorů během inhalace prsty, rty či zcela výjimečně nosem.

Inspirační manévr pro MDI vyžaduje klidný hluboký výdech a klidný hluboký nádech (slowly and deeply – SD) trvající 3–5 s a zadržení dechu alespoň na 5 s. Inspirační manévr pro DPI lze zjednodušeně charakterizovat jako rychle a zhluboka (quickly and deeply – QD) v trvání 2–3 s a zadržení dechu alespoň na 5 sekund.

Edukace

Pro správnou inhalační techniku je důležitá efektivní a opakovaná edukace pacienta a jeho rodiny nebo jiných poskytovatelů péče a pravidelná a opakovaná kontrola správné inhalační techniky. Při edukaci mají nezastupitelnou roli odborné sestry v ambulancích specialistů, pneumologů či alergologů (PNE, ALC), kterým při nácviku a kontrole správné inhalační techniky pomáhají trenažéry pro různé inhalační systémy i placeba inhalačních systémů. 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, resp. lék určený k inhalaci vydává.

Pro reálnou klinickou praxi je přínosný průběžně aktualizovaný obecně dostupný edukační portál www.muji-halator.cz, jenž vznikl na základě prvního vydání publikace Inhalační systémy. Edukační videa pro každý IS mají jednotnou strukturu spočívající v přípravě před prvním použitím, v přípravě před každým použitím je znázorněn inhalační manévr a specifické chyby.

Závěr

Nové nebo inovované inhalační systémy jsou stále vyvíjeny a přicházejí na trh s novými léky, originálními či generickými nebo s jejich kombinacemi. Na trh budou v dohledné době přicházet „chytré inhalační systémy“ s určitým stupněm konektivity. Správná inhalační technika je a zůstane základním kamenem efektivní léčby pacientů s chronickou obstrukcí dýchacích cest. Ani účinný lék v moderním inhalačním systému bez správné inhalační techniky nezaručí dosažení optimální plicní depozice a tím i očekávaný klinický efekt, proto klíčovou roli hraje opakovaná edukace pacientů a opakovaná kontrola inhalační techniky.

Již z těchto důvodů bylo lékaři přijato konsenzuální stanovisko, že záměna inhalačního systému lékárníkem bez vědomí předepisujícího lékaře je neakceptovatelná a pro pacienta může být i nebezpečná.

Eva Kašáková, prim. MUDr. Viktor Kašák

Oddělení respiračních nemocí,
LERYMED, spol. s r.o., Praha
Korespondenční adresa:
kasakova@lerymed.cz

Literatura

- Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2022. GINA 2022. Dostupné na www.ginasthma.org
Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Report, Revised 2023. Dostupné na: www.goldcopd.org
Kašák V. Asthma bronchiale. 3. vydání. Praha: Maxdorf, 2018.
Kašák V, Feketeová E. Vliv nesprávné inhalační techniky na úroveň kontroly nad astmatem. *Alergie* 2010;12:244–257.
Kašák V, Feketeová E, Macháčková M, Blažková M. Chybovost v užívání inhalačních systémů v léčbě perzistujícího astmatu. *Alergie* 2008;10(Suppl 1):31–44.
Kašák V, Kašáková E. Inhalační systémy. 3. vydání. Praha: Maxdorf, 2023.
Kašák V, Koblížek V, Kolek V, et al. Záměna inhalačního systému lékárníkem a její potencionální vliv na kontrolu astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci – výzkumný projekt metodou Delphi. *Farmakoterapie* 2015;17:20–26.
Kašáková E. Inhalační systémy. Pomocník alergologa a klinického imunologa. *Semily: Geum*, 2023; 174–180.
Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;34:1308–1331.