

# Leggyakoribb hibák az inhalációs aeroszolak használata során

Dr. Rónai Zoltán, Arany Kehely Egészségcentrum, Pécs

## Bevezetés

A legelterjedtebb inhalációs gyógyszerbeviteli technika a 19. század közepéig a gyógyhatású anyagok égetésével nyert füst belélegeztetése volt. *Euget-les-Bains* 1849-ben kidolgozta a folyadékok porlasztásának módszerét, és ekkortól számíthatjuk az aeroszolakkal végzett kezelés korszakát. A 19. század végén megjelent nagyméretű asztali porlasztók, majd a 20. század harmincas éveiben használt tablettás kéziporlasztó után jelentős technikai áttörést jelentett az adagolóselepes gyógyszerbelégző (angolul *metered dose inhaler* – elterjedt rövidítéssel, a továbbiakban: MDI) kifejlesztése, ami 1955-ben kezdődött az amerikai Riker Labs (a mai 3M Pharmaceuticals) gyógyszergyárban. Az első eszköz – az epinefrint tartalmazó Medihaler Epi® – 1956-ban jelent meg a piacon<sup>1</sup>.

Az optimális méretű és gazdaságosan előállítható MDI az asztma és a COPD kezelésének máig legelterjedtebb eszköze. Kétségtelen tény, hogy használatának helyes elsajátítása odafigyelést igényel, és a beteg belégzési technikáját – ugyanúgy, mint bármely más inhalációs eszköz esetén – minden kontrollvizsgálat alkalmával ellenőrizni kell.

A hagyományos, klórfuorokarbon (CFC) hajtógázos MDI-k csak kevés hatóanyag bevitelére voltak képesek, az elérhető maximális intrapulmonális depozíciójuk a hatóanyagtól és a belégzés módjától függően 5–15% között változott. Az MDI a technológiai fejlesztéseknek

és a CFC helyett alkalmazott új hidrofluoroalkán (HFA) hajtógáznak köszönhetően mára a korábbinál sokkal hatékonyabbá vált és használata is egyszerűsödött.

## Mi a probléma?

Az inhalációs gyógyszerbevitel annyira azonban mégsem egyszerű, mint azt az általános orvosi tankönyvek sugallják azzal, hogy csupán 5%-uk (az áttekintett 40 tankönyvből mindössze kettő) foglalkozik az inhalációs eszközök használatának lépéseivel<sup>2</sup>. Az inhalációs aeroszolak használata során elkövetett leggyakoribb hibákat az 1. táblázat sorolja fel<sup>2</sup>. A látványos hibák (az eszköz rossz vége kerül a szájba, vagy az eszközön marad a védőkupak) ritkák, viszont gyakran előfordul hiba a koordináció, a belégzési sebesség és a levegővisszatartás kapcsán<sup>4</sup>. A következőkben azt vizsgáljuk, hogy a leggyakoribb hibák milyen mértékben befolyásolják az új hajtógázos adagoló aeroszolak intrapulmonális depozícióját.

## A hajtógáz hatása a tüdődepozícióra

A CFC-hajtógázos készülékek a gyógyszernek csak 5–15%-át juttatták le a tüdőbe, és az első porbelégzők (Spinhaler®, Rotahaler®, Diskhaler®) is ehhez hasonló depozícióra voltak képesek. A későbbi fejlesztések közül is csak a Turbuhaler®-rel lehet 30%-ot meghaladó intrapulmonális depozíciót elérni. A nagy illékonyságú HFA hajtógázzal töltött új inhalációs aeroszolak sokkal hatékonyabb gyógyszerbevitelre képesek, mint a hagyományos CFC-hajtógázos MDI-k vagy a porbelégzők: több hatóanyag esetén is elérhető az 50% feletti intrapulmonális depozíció (1. ábra)<sup>3</sup>.

A HFA-hajtógázos készülékek nagyobb hatékonyságát *in vivo* adatok is alátámasztják. Egy 323 beteggel végzett vizsgálatban napi 100–800 mikrogramm beklometazon-dipropionátot adtak CFC- vagy HFA-hajtógázos MDI-ből. A HFA-hajtógázos készülékkel kezelt csoportban elért FEV<sub>1</sub> javuláshoz a CFC-hajtógázos csoportban 2,6-szor nagyobb adagra volt szükség<sup>7</sup>. Hasonló arányokról számoltak be egy 645 beteggel végzett multicentrikus vizsgálatban is<sup>8</sup>. Mindez jól demonstrálja, hogy HFA hajtógáz esetén lényegesen kisebb gyógyszeradaggal is létrehozható a kívánt terápiás hatás.

Hiba	Gyakoriság (%)
Az elsütés és a belégzés rossz koordinálása	27
Túl rövid ideig tartó levegővisszatartás	26
Túl gyors belégzés	19
A felrzás elmaradása	13
A belégzés hirtelen leállása („hideg freon hatás”)	6
Elsütés teli tüdőnél	4
Többszöri elsütés egy belégzésre	3
Elsütés a szájba, majd belégzés az orron keresztül	2
Kilégzés az elsütéskor	1
Az eszköz rossz vége kerül a szájba	<1
A védőkupak az eszközön marad	<1
Belégzés elsütés nélkül	<1
Elsütés belégzés nélkül	<1

1. táblázat: Hibák az inhalációs aeroszolak használata során<sup>4</sup>

## Az inhalációs hibák hatása a tüdődepozícióra

### Az elsütés és a belégzés koordinálása

Bár a gyógyszerpermet CFC hajtógáz esetén mért 100 km/órás (kb. 28 méter/másodperces) kezdősebessége HFA hajtógáz esetén mindössze 7–9 km/óra (kb. 2–2,5 méter/másodperc), ez az adott anatómiai helyzetben még mindig gyorsnak számít. Ha a tartályt a belégzés megkezdése előtt megnyomjuk, a gyógyszer egy része azonnal lecsapódik a szájüregben. Másik része álló ködöt képez, és ez a késve megkezdett belégzéssel még levihető a légutakba. Ha a belégzés megkezdése után hozzuk működésbe a tartályt, akkor a gyógyszer egy része csak a depozíció szempontjából érdektelen felsőbb légúti szakaszokba jut el. A HFA-hajtógáz aeroszolok esetén a tüdődepozíció – ami optimális használat mellett 50% feletti – még a rossz koordináció okozta veszteség után is bőven 30% felett marad, tehát az elsütés és a belégzés rossz koordinációja nem okoz klinikailag releváns romlást a tüdődepozícióban (1. ábra\* és 2. táblázat)<sup>9,10</sup>.

Régóta ismert, hogy az elsütés és a belégzés koordinálása 6 éves kor felett jól megtanítható, azonban az akut állapotromlás okozta stressz esetén a beteg sok esetben nem képes rá. Éppen ezért fontos tudni, hogy HFA-hajtógáz aeroszolok esetén a rossz koordináció nem jár klinikailag releváns hatáscsökkenéssel.

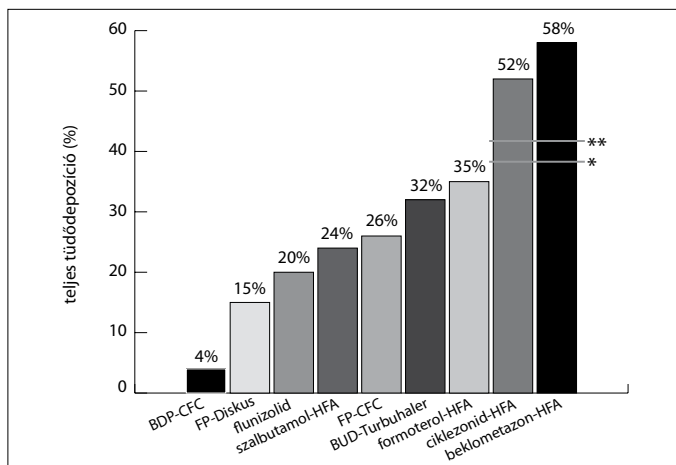
### A levegő visszatartása

A HFA-hajtógáz aeroszolok esetén a tüdődepozíció még a levegővisszatartás elmaradása (1 másodperc) mellett is 40% felett marad, tehát ez a belégzési hiba sem okoz klinikailag releváns romlást a tüdődepozícióban (1. ábra\*\* és 3. táblázat)<sup>9,10</sup>.

### Túl gyors belégzés

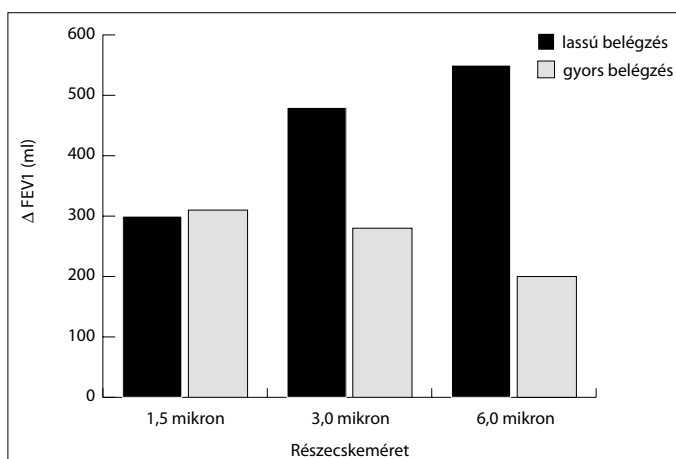
Az aeroszolszemcsék oropharyngeális impaktációját – bizonyos mérethatárok között – a tömegük és a sebességük határozza meg. A CFC-hajtógáz inhalációs aeroszolok esetén minél nagyobb volt a belégzési áramlás a szájüregben, annál nagyobb lett a hatóanyag-lerakódás a hátsó garatfalon, ami lokális és – lenyelve, majd az emésztőrendszerből felszívódva – szisztémás mellékhatásokat okozott.

1,5 mikron részecskeátmérő alatt azonban a belégzési áramlás emelkedése már nem növeli az oropharyngeális impaktációt (2. ábra), így a HFA hajtógázzal töltött adagoló aeroszolok esetén nincs jelentősége a beteg túl gyors belégzésének<sup>10,12</sup>.

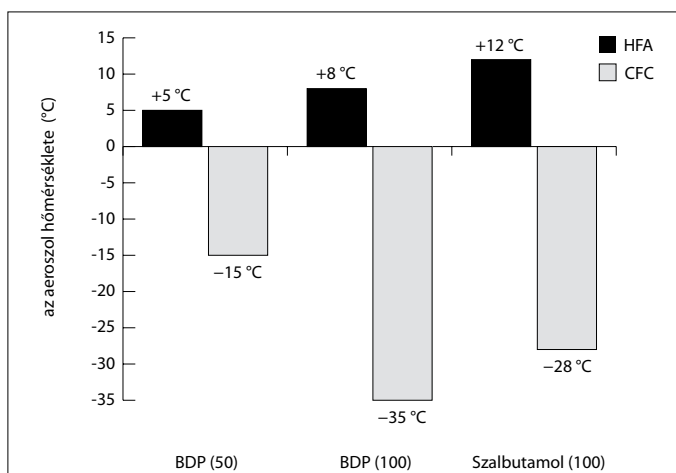


1. ábra: Inhalációs eszközök helyes használatával elérhető maximális tüdődepozíciója<sup>10,14</sup>

(BDP=beklometazon-dipropionát; CFC=klórfluorokarbon; FP=flutikazon-propionát; BUD=budezonid; \*=tüdődepozíció korai elsütéskor; \*\*=tüdődepozíció a levegővisszatartás elmaradásakor)



2. ábra: A gyors és a lassú belégzés hatása a különböző részecskeméretű szalbutamol aeroszolok által kiváltott FEV1 változásra<sup>12</sup>



3. ábra: A klórfluorokarbon (CFC) és a hidrofluorokarbon (HFA) hajtógáz beklometazon-dipropionát (BDP) és szalbutamol aeroszol hőmérséklete<sup>13</sup>

### A tartály felrázása

A korábbi CFC hajtógáz minden esetben szuszpenziót alkotott a hatóanyagokkal, ezért alapvető fontosságú volt a tartály felrázása minden gyógyszerbelégzés előtt. A HFA hajtógáz a hatóanyagok többségével oldatot ké-

pez, de néhány hatóanyag (pl. flutikazon, mometazon, szalbutamol, szalmeterol) itt is szuszpenzió formájában van jelen az aeroszol tartályában, ami – az alkalmazott koszolvenstől függő mértékben – bizonyos idő után öszszetevőire (hatóanyag, hajtógáz, adalékok) válik szét.

Így ha elmarad a tartály felrázása, akkor az adagolókamra körüli puffertartályban lévő elegy hatóanyagtartalma megváltozik, és az adagolókamrába csak 5–6 szabályos felrázás utáni elsütést követően kerül be ismét a kívánt koncentrációban a hatóanyag, ami a koncentráció ingadozásához vezet. A koncentráció csökkenése rohamoldók esetén a remélt gyors hörgőtágító hatás elmaradásával jár, aminek akut esetben súlyos következményei lehetnek.

Mindemellett az is igaz, hogy a HFA hajtógázzal oldatot képező hatóanyagok (pl. ciklezonid, beklometazon) esetén a tartály felrázása nem indokolt<sup>9</sup>, azonban a felrázás művelete – amit korábban amúgy is mindig hangsúlyoztunk a betegeknek, és a közel 90%-uk minden alkalommal el is végzi<sup>4</sup> – a beteg számára nem jár akkora ráfordítással, mint amennyit az új HFA hajtógázban oldatot, illetve szuszpenziót képező hatóanyagok megkülönböztetése jelentene. Célszerű tehát a betegnek továbbra is azt mondani, hogy az aeroszol tartályát minden használat előtt rázza fel, hiszen a felrázás nem károsítja az új HFA hajtógázzal töltött adagolós aeroszolókat – a felrázás elmaradása viszont néhány esetben problémát okozhat.

### „Hideg freon hatás”

A korábbi CFC hajtógáz esetén a szájpadra és a garatfalra lerakódott gyógyszerceppből a vivőgáz gyorsan elpárolgott, és lokálisan rövid ideig mínusz 15–35 °C fok közötti lehűlést okozott. A jelentős hidegérzet miatt reflexesen megszakadt a megkezdett belégzés, és romlott

### Irodalom

1. Freedman T. Medihaler therapy for bronchial asthma: a new type of aerosol therapy. *Postgrad Med* 1956; 20: 667-673.
2. Rajiv Dhand (personal communication) in: Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: A call for improved clinician and patient education. *Resp Care* 2005; 50(10): p1361.
3. Lewis RM, Fink JB. Promoting adherence to inhaled therapy. *Respir Care Clin North Am* 2001; 7: 277–301.
4. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: A call for improved clinician and patient education. *Resp Care* 2005; 50(10): 1360-1375.
5. Clark AR. Metered atomisation for respiratory drug delivery. PhD Thesis for Department of Mechanical Engineering, Loughborough University, Loughborough, UK; 1991
6. Clark AR. The physics of aerosol formation by MDIs – limitations of the current approach. *J Biopharm Sciences* 1992; 3: 69-76.
7. Busse W, et al. CFC-BDP requires 2.6 times the dose to achieve equivalent improvement in FEV1 as HFA-BDP. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 49: A405.
8. Huchon G, et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med* 2009; 103(1): 41-9.

A belégzés módja	tüdő	száj-garatúr	kilégzett
Autohaler® (optimális)	60±7%	31±8%	8±4%
jó koordináció	59±9%	30±8%	7±2%
korai (–1 másodperc) elsütés	37±21%*	56±22%	5±2%
késői (+2 másodperc) elsütés	50±8%	25±7%	24±4%

**2. táblázat:** A tüdő- és a száj-garatúri depozíció, valamint a kilégzett gyógyszer mennyiség változása a koordináció hibái esetén (\*= a tüdő-depozíció korai elsütés okozta csökkenése az 1. ábrán is jelezve)<sup>11</sup>

Levegővisszatartás	tüdő	száj-garatúr	kilégzett
nincs (1 másodperc)	44+11%**	26+12%	29+13%
megfelelő (10 másodperc)	60+14%	27+18%	11+4%

**3. táblázat:** A tüdő- és a száj-garatúri depozíció, valamint a kilégzett gyógyszer mennyiség változása a levegővisszatartás elmaradása esetén (\*\*= a levegővisszatartás elmaradása miatti tüdődepozíció-csökkenés az 1. ábrán is jelezve)<sup>11</sup>

a készítmény hatásfoka. A HFA hajtógáz párolgásakor a hőmérséklet plusz 5–12 °C fok közötti (3. ábra), így ez esetben a korábbi „hideg freon hatás” nem jelentkezik, folyamatos belégzés valósulhat meg<sup>10,13</sup>.

## Összefoglalás

A hidrofluoroalkán hajtógáz megjelenésével új korszak kezdődött az inhalációs terápiában. Az adagolószelepes gyógyszerbelégző teljesen megújult, és már csak külső megjelenésében emlékeztet az elődjére. Az új eszköz használata sokkal egyszerűbbé vált, a tüdőbe juttatható gyógyszer mennyiség pedig olyan mértékben nőtt, hogy a leggyakoribb eszközhasználati hibák már nem befolyásolják klinikailag releváns mértékben a tüdődepozíciót: a tüdődepozíció még belégzési hibák esetén is magasabb, mint a megfelelő belégzési technikával alkalmazott porbelégzőké. ■

9. Leach CL, et al. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12(6): 1346-1353.
10. Leach CL. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med* 1998; 92: 3-8.
11. Leach CT, et al. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler. *J Aerosol Med* 2005; 18(4): 379-385.
12. Usmani OS, et al. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta-2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(12): 1497-1504.
13. Gabrio BJ, et al. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int J Pharm* 1999; 186(1): 3-12.
14. Leach CT, et al. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 195-200.