

SZÁRAZPORBELÉGZŐK

a COPD kezelésében

Dr. Rónai Zoltán

Arany Kehely Egészségcentrum, Pécs

Világszerte közel 80 millióan szenvednek krónikus obstruktív tüdőbetegségben¹ (COPD), és közülük évente több millióan meghalnak². Ezek a riasztó adatok folyamatosan arra sarkallják a kutatókat, hogy keressék a betegség kezelésének, és ezen belül is a hatóanyagok légutakba juttatásának minél hatékonyabb módjait. Ennek eredményeképpen egyre jobb hatásfokkal és egyre betegbarátabb módon működő inhalációs eszközök kerülnek forgalomba.

MEKKORA A TÜDŐDEPOZÍCIÓ?

A szárazporbelégzők a beteg belégzési áramlásának erejét használják fel a gyógyszerpor diszpergálására és tüdőbe juttatására. A diszperzió hatékonysága és a tüdődepozíció az eszközön át létrehozott áramlással korrelál³, és ennek mértékét az eszköz műszaki paraméterei és a por formulációja együttesen határozzák meg. Általánosságban igaz, hogy az áramlás csökkenésével a tüdődepozíció is kisebb lesz, azonban ez a jelenség egyes porbelégzőknél kifejezett, míg másoknál alig észrevehető^{4,5}.

Széles körben elterjedt téves nézet, miszerint az obstruktív légúti betegek nem képesek a szárazporbelégzők hatékony használatára⁶.

Ezzel szemben a legtöbb felnőtt COPD-s beteg – az eszköz helyes használatára vonatkozó kellő tájékoztatás után – képes közel ugyanakkora belégzési csúcsáramlást létrehozni az eszközön keresztül, mint az egészségesek⁷.

A HandiHaler®-rel létrehozott tüdődepozíció átlagosan 19%, és nem mutat jelentős eltérést egészségeseknél, enyhén obstruktív betegeknél (FEV₁ a kell-érték 60%-a) és súlyosan obstruktív betegeknél (FEV₁ a kell-érték 26%-a) mérve⁸. Feltételezhető, hogy az obstruktív betegeknél mért depozíciós értékek más porbelégzők esetén is hasonlóak az egészségesekéhez, ha az eszközt helyesen használják.

Míg a szárazporbelégzőből a tüdőbe kerülő hatóanyag teljes mennyisége közel azonos lehet az obstruktív betegeknél és az egészségeseknél, annak regionális eloszlásában már komoly eltérések mutatkozhatnak. A COPD-s betegeknél a perifériás tüdőterületeken kisebb depozíció várható, mint egészségeseknél, és a gyógyszerreszecskek nagyobb hányada impaktálódik a centrális légutakban⁹. Bár az aklidinium eljut a perifériára is, mégis előnyösebb a centrális területeken magasabb depozíció, mert ezekben a légúti szakaszokban több muszkarinerg receptor található, mint a periférián¹⁰.

AEROSZOLFIZIKA A KLINIKUMBAN

Fontos, hogy a részecskék a hordozókristályhoz jól tapadjanak, mert ez kell a pontos dóziskiméréshez. Ekkor az adhézión és a kohéziós erők játszanak fontos szerepet, amit a por tulajdonságai határoznak meg. Másrészt az aeroszolizáció során a részecskéknek le kell válniuk a hordozókristályról és el kell szakadniuk egymástól ahhoz, hogy belélegezhetővé váljanak. Ehhez szeparációs és deagglomerációs erők kellene, melyeket a beteg és az eszköz egymásra hatása határoz meg.

A deagglomerációhoz és az aeroszolizációhoz egyaránt kellő erősségű áramlásra van szükség, aminek a nagyságát az eszköz belső ellenállása befolyásolja. A por és az eszköz mellett a harmadik tényező a beteg, pontosabban a beteg belégzőizmai által létrehozott nyomásesés. Ez a nyomásesés az életkor, a nem és a betegség súlyossága szerint változik. A nyomásesés és az eszköz belső ellenállása határozza meg a létrejövő belégzési áramlást.

A legtöbb szárazporbelégző esetén minél nagyobb az áramlás, annál több finom részecske hagyja el az eszközt. Ez azért van így, mert a szeparációs erők függenek a sebességtől, pontosabban a gyorsulástól (Newton második törvénye: erő = tömeg × gyorsulás). Nagyobb áramlás esetén több finom részecske keletkezik, kisebb áramlás esetén kevesebb. (Az adhezív keverékeknél ez egy bizonyos áramlásértékig igaz, addig amíg az összes leválasztható részecske el nem hagyta

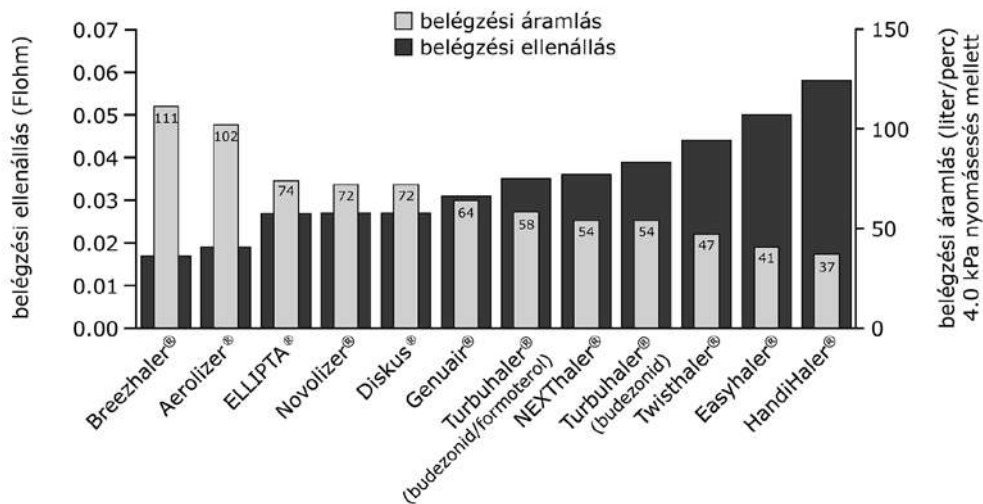
a hordozókristályokat, azután a görbe ellaposodik.)¹¹ A helyzet azonban nem ennyire egyszerű, mert a belégzési áramlás a száj-garatúri és a nagylégúti impaktáción keresztül hat a tüdődepozícióra is. Nagyobb áramlás esetén nagyobb az oropharyngeális depozíció és kevesebb finom részecske halad tovább az alsó légutak felé, így kisebb lesz a tüdődepozíció. Kisebb áramlás esetén kevesebb finom részecske akad el a garatban, több halad tovább az alsó légutak felé, ezzel nő a tüdődepozíció¹¹.

Krüger és munkatársai a leggyakrabban használt szárazporbelégzőknél *in vitro* mérték a különböző nyomásesések mellett létrejött áramlást, majd ebből kiszámolták az ellenállást (1. táblázat)¹². Az ellenállás fontos paraméter, mert meghatározza a létrehozható áramlást, és ezen keresztül befolyásolja a kezelés sikerét. A belégzési ellenállást (R_{insp}) a nyomásesés (ΔP) és az áramlás (Q) ismeretében ezzel a képlettel számították: $R_{insp} = (1/Q) \times \sqrt{\Delta P}$. Mértékegysége \sqrt{Pa} perc/liter. A hosszú és nehézkes mértékegységnevé megváltoztatására jelenleg is folyik próbálkozás: a Flohm nevet javasolják (Flow + Ohm), $F\Omega$ jelöléssel¹³.

A nyomásesést 4 kPa értéken rögzítették (ez a mindennapokban szokásos érték, a legtöbb beteg képes létrehozni), és mindegyik eszköznél 4 kPa nyomásesés mellett megmérték az áramlást, és meghatározták az ellenállást (1. ábra). Az oszlopdiagrammon a világosabb oszlopok mutatják a mért áramlást, a sötétebb oszlopok pedig a képlet alapján számított ellenállást. Az

1. táblázat: A szárazporbelégzők belégzési ellenállása és belégzési áramlása 4 kPa nyomásesés mellett¹²

Szárazporbelégző	Belégzési ellenállás (Flohm)	Belégzési áramlás (L/perc)
Breezhaler®	0,017	111
Ellipta®	0,027	74
Diskus®	0,027	72
Genuair®	0,031	64
Turbuhaler® (budezonid/formoterol)	0,035	58
NEXThaler®	0,036	54
Turbuhaler® (budezonid)	0,039	54
HandiHaler®	0,058	37



1. ábra: A szárazporbelégzők belégzési ellenállása és belégzési áramlása 4 kPa nyomásesés mellett¹²

Ellipta®, a Diskus® és a Genuair® közepes ellenállású készülékek, 64–74 L/perc körüli áramlásokkal. A Breezhaler®-nek és az Aerolizer®-nek kicsi az ellenállása, és magas áramlás mérhető rajtuk keresztül (100 L/perc feletti), míg pl. Turbuhaler®, az Easyhaler® és a HandiHaler® nagy ellenállású eszközök, a rajtuk keresztül mérhető áramlás alacsony (60 L/perc alatti).

Fontos, hogy az inhalációs eszköz aerodinamikai jellemzői stabilak és pontosak legyenek¹¹, ezért meghatározták az értékek variabilitását 4 kPa nyomásesés mellett a különböző gyártási tételekből származó eszközöknél. A 2. táblázat az ellenállás növekvő sorrendjében sorolja fel az eszközöket az áramlás szórásának százalékos értékével. A legkisebb (<1%) variabilitása a Genuair®-nek van, a legnagyobb (közel 10%) pedig a Diskus® esetén mérhető. A variabilitás nem függ össze az ellenállással.

Ha ismerjük az eszköz jellemző paramétereit, és a betegeknek személyre szabottan, a nekik leginkább megfelelő eszközt adjuk, akkor ők ezt hatékonyan és szívesen fogják használni.

FŐSZEREPBEN A BETEG

Az inhalációs kezelés sikeréhez a jó eszköz mellett jó betegre is szükség van. Egyrészt a beteg állapota befolyásolja a belégzés erejét,

ezáltal a létrehozható nyomásesést, másrészt a beteg fizikai és mentális képességei, valamint szubjektív tényezők – az eszköz-preferencia, a beteg tájékozottsága, a kezügysége – színezik tovább a képet. Míg az inhalációs por és az eszköz tulajdonságai ismertek és viszonylag jól kiszámolhatóak, addig a beteg részéről jelentkező tényezők többnyire kiszámíthatatlanok¹¹.

Sergi Pascual és munkatársai azt vizsgálták hogy a betegek mennyire elégedettek az inhalációs eszközükkel és mennyire tudják azt helyesen használni¹⁴. Genuair® és Breezhaler® esetén keresztezett, nyílt vizsgálatban kérdőívvel elemezték, mit szeretnek a betegek az eszközükben. Az eszköz teljesítményét jellem-

2. táblázat: Néhány szárazporbelégző belégzési áramlása és annak ingadozása 4 kPa nyomásesés mellett (b: budezonid; f: formoterol; RSD: relatív szórás)¹²

Szárazporbelégző	Belégzési áramlás (L/perc)	A belégzési áramlás ingadozása (RSD%)
Breezhaler®	111	4,0
Ellipta®	74	1,5
Diskus®	72	9,1
Genuair®	64	0,8
Turbuhaler® (b/f)	58	1,0
NEXThaler®	54	0,9
Turbuhaler® (b)	54	1,9
HandiHaler®	37	1,4

ző paraméterek tekintetében a Genuair® négy szempontból is szignifikánsan jobbnak bizonyult¹⁴: jobban érezhető a gyógyszer beszipantása, megbízhatóbb a működése, könnyebb beszipantani a gyógyszert és egyszerűbben használható. A kényelmi paramétereknél a Genuair® két esetben volt szignifikánsan jobb: az eszköz tartósságát és a kényelmes kézben tarthatóságát értékelték nagyon jónak a betegek¹⁴.

Hasonló következtetésre jutott *Hass munkacsoportja* 48 COPD-s beteg vizsgálatával. A négy vizsgált eszköz (Genuair®, Diskus®, HandiHaler® és Respimat®) közül a betegek a Genuair®-t szerették a legjobban¹⁵.

A Genuair® használatakor minden betegnél – még súlyos COPD esetén is – elérhető az optimális belégzési áramlás. Az eszközt szinte mindenki (97%) képes a gyártói leírásnak megfelelően helyesen működtetni, míg HandiHaler® esetén ez az arány 75% alatt volt¹⁶.

A sikerhez hozzásegít az is, hogy a Genuair® használata közben többféle visszajelzést is kap a beteg. Látja, hány adag van még vissza, és látja, ahogyan az ellenőrző ablak színe pirosról zöldre vált. Hallja, amikor lenyomta az adagológombot, és érzi, hogy csak egyszer tudja lenyomni, az utolsó adag beszipantása után pedig többször már nem. Ezek a visszajelzések jelentős mértékben hozzájárulhatnak a helyes eszközhasználat gyors betanításához.

3. táblázat: Az inhalációs eszközök használatához szükséges erő (N), illetve forgatónyomaték (Nm) és az átlagos maximális erő²⁶

Eszköz	Szükséges erő (N±SD) (min, max)
Aerolizer®	31 ± 1.0 (30, 32)
Breezhaler®	18.7 ± 0.2 (18.5, 18.8)
Diskus®	0.6 ± 0.1 (0.6, 0.7)
Genuair®	10 ± 1.2 (8, 12)
Ellipta®	10 ± 1.3 (9, 12)
HandiHaler®	19 ± 1.5 (17, 20)
pMDI	37 ± 1.2 (36, 39)
Respimat® (adagológomb megnyomása)	12.9 ± 0.3 (12.7, 13.4)
Respimat® (átlátszó tok levétele)	0.8 ± 0.1 (0.6, 0.9)
	Szükséges nyomaték (Nm±SD) (min, max)
Respimat® (átlátszó tok elfordítása)	0.29 ± 0.02 (0.26, 0.32)
Turbuhaler® (adagolócsavar elfordítása)	0.23 ± 0.06 (0.16, 0.31)

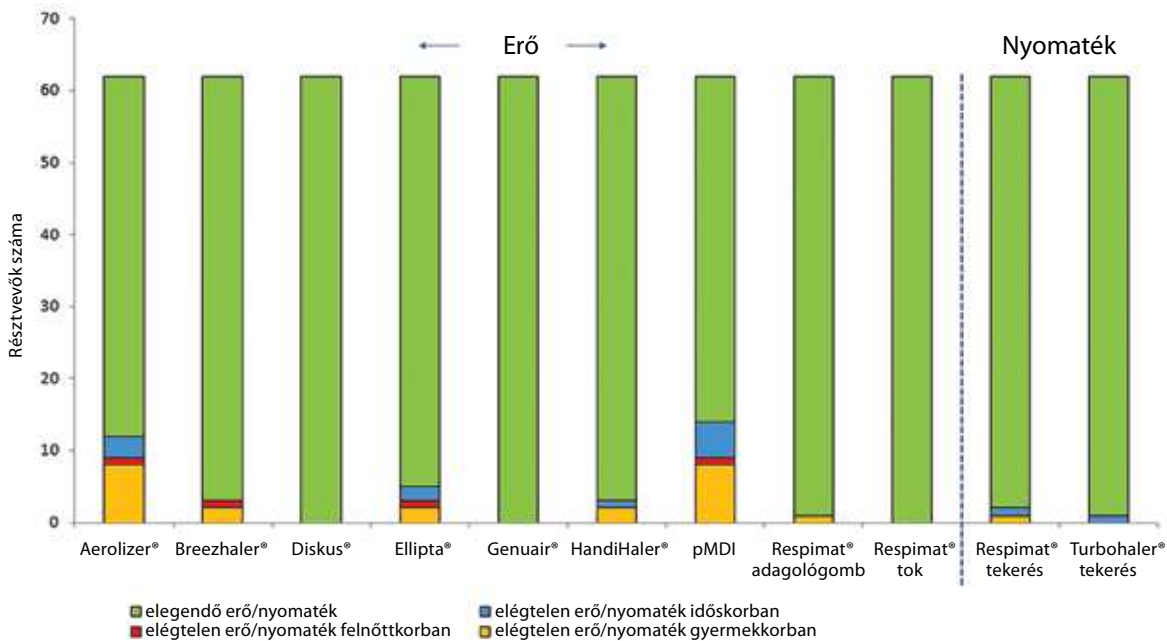
(Rövidítések: N = newton; Nm = newtonméter; pMDI = adagolószelepes aeroszol; SD = standard deviáció)

ESZKÖZHASZNÁLAT A GYAKORLATBAN

Fontos, hogy egy inhalációs eszközt minden beteg tudjon használni, függetlenül az életkorától és a fizikai képességeitől, azonban mégis előfordul, hogy különböző fizikai korlátok – pl. rossz látás, rossz kézügyesség, a kéz csökkent ereje vagy a tapintási érzés csökkenése – zavart okoznak az eszköz használatában¹⁷.

A kéz ereje és a kézügyesség jelentősen befolyásolja a mindennapi eszközök használatát is; például időseknél gondot jelenthet egy kapszulákat tartalmazó műanyagtartály biztonsági gyerekl zárás kupakjának letekerése, vagy egy buborékcsomagolás felbontása is¹⁷. Az inhalációs eszközök használata az asztma és a COPD kezelésének alapvető része, mégis a betegek 94%-a vét valamilyen hibát a gyógyszerbelégzés során¹⁸. A helyes inhalációs eszközhasználat fontos a hatóanyagok tüdőbe juttatásához, ami pedig alapvetően szükséges a tünetek javulásához és a betegség kontrollálásához¹⁹. Az inhalációs eszközök mindegyike más és más kézmozdulatsort igényel a helyes használathoz. A jól megválasztott inhalációs eszköz növeli a beteg elégedettségét, javítja a terápiás adherenciát és a kezelés hosszú távú eredményességét^{20,21}, de fontos, hogy az eszközt személyre szabottan válasszuk ki a beteg képességeit, korlátait és kívánságait messzemenően figyelembe véve²². Figyelembe kell venni a belégzési sebességet, az életkort, a kognitív képességeket és a látásélességet is²³. Emellett az eszközök egy részénél az eredményes használathoz fontos a koordináció, az eszköz elsütésének és a belégzés megkezdésének az összehangolása is, és szinte mindegyik eszköznél fontos egy bizonyos kézizomerő, kézügyesség és az ujjak ereje²³.

Korábban már több szerző javasolta, hogy a légúti betegeknél célszerű lenne rendszeresen ellenőrizni a kézszorítás erejét, és meggyőződni arról, hogy a beteg valóban képes az inhalációs eszköz helyes használatára. Általánosságban kijelenthető, hogy 100 newton kézszorítási erő alatt nem érdemes a betegnek inhalációs eszközt adni, mert nem fogja tudni az elvárások szerint használni²⁴. Gyermekkorban, időseknél



2. ábra: Az adott inhalációs eszköz használatához szükséges erő, illetve forgatónyomaték kifejtésére képes résztvevők száma (pMDI = adagolószelepes aeroszol)²⁶

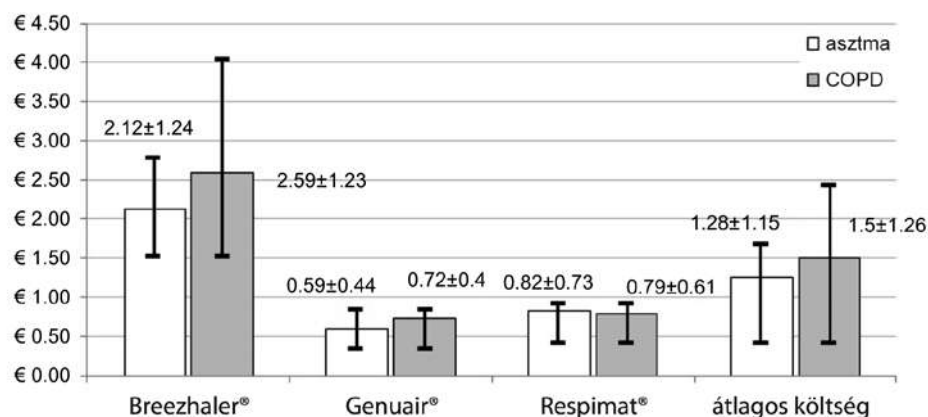
korban és olyan betegségek esetén, amelyek befolyásolják a kézszorítási erőt és a kézügyes-séget, különösen oda kell figyelni arra, hogy milyen inhalációs eszközt rendelünk. Míg fiatal gyermekeknél elsősorban a megfelelő inhalációs manőver kivitelezése jelent problémát, addig időseknél a COPD-hez gyakran társuló arthritis és az azzal járó ízületi fájdalom gátolhatja a helyes eszközhasználatot²⁵.

Ciciliani és munkatársai azt vizsgálták, milyen szerepe van az ujjakkal kifejtendő erőnek a különböző inhalációs eszközök helyes használatában gyermekek, idősek és reumás betegek esetén, és az inhalációs eszközzel való elégedettséget is elemezték²⁶. Az ujjak erejét mérték meg 62 betegnél (20 beteg 5–17 év közötti, 22 beteg 18–65 év közötti és 20 beteg 65 év feletti volt) beépített nyomásszenzorral kiegészített inhalációs eszközök (Respimat®, Aerolizer®, Breezhaler®, Genuair®, Diskus®, Ellipta®, HandiHaler®, Turbuhaler® és adagolószelepes aeroszol) használata során. A spontán használatkor és a maximális erő kifejtés alkalmával kifejtett erőt, illetve a Respimat® és a Turbuhaler® esetén a forgatónyomatékot mérték. Az eszközzel való elégedettséget, valamint az elégedettség és a kifejtett erő viszonyát is vizsgálták.

Jelentős különbségek voltak az egyes eszközök használatához szükséges nyomóerőben: 0,7 és 39 newton közötti erőket mértek (3. táblázat). Az ujjerőben jelentős eltérés volt életkor szerint, illetve attól függően, hogy társult-e reumás megbetegedés. Nagyon változó volt az eszközökkel szembeni elégedettség is, és azt jelentősen befolyásolták a társbetegségek, illetve az, hogy a beteg mennyire volt képes megérteni az instrukciókat.

Az eredmények alapján egyértelmű, hogy a beteg egyéni körülményeit messzemenően figyelembe kell venni az inhalációs eszköz kiválasztásakor, és az új eszközök fejlesztésekor kiemelten kell figyelni az eszközhasználatban korlátozott betegek szükségleteire és a minél egyszerűbb használatra.

A vizsgálat eredményei közül kiemelendő, hogy mindegyik beteg képes volt a Genuair® és a Diskus® működtetéséhez, valamint a Respimat® kupakjának levételéhez szükséges erő kifejtésére. Gyermekek számára az Aerolizer® és az adagolószelepes aeroszol volt a legnehezebben kezelhető eszköz, eszközönként 8 gyermek nem is volt képes létrehozni a használatához szükséges erőt. Időseknél az Aerolizer®, az Ellipta®, az adagolószelepes aeroszol és a Turbuhaler® használata okozott nehézséget (2. ábra)²⁶.



3. ábra: Az eszközbetanítás betegenkénti költsége asztma és COPD esetén a szakdolgozó ráfordított munkaidejének ára alapján számolva az Európai Unióban (megjegyzés: az asztma nem terápiás indikáció a Genuair® esetén)²⁷

AMIKOR AZ IDŐ PÉNZ

A gyors betanítás konkrét előnyeit *Dal Negro és munkatársai* vizsgálták. Felmérték, mennyi ideig tart és mennyibe kerül az inhalációs eszközök helyes használatának betanítása²⁷. Figyelték, hányadik próbálkozásra sikerült először helyesen használni az eszközt, és mérték, mennyi időre volt szükség ennek a betanításához. A Genuair® helyes használata asztmás és COPD-s betegeknek 1-2 próbálkozás után sikerült, míg Breezhaler® esetén ehhez 3-4 próbálkozás kellett (megjegyzés: az asztma nem terápiás indikáció a Genuair® esetén).

A betanítás ideje a Genuair®-nél asztma és COPD esetén egyaránt 2-3 perc volt, Breezhaler® használatakor az asztmás betegeknek 9-10 percre, a COPD-s betegeknek pedig 10-12 percre volt szükségük²⁷. Miután átszámolták a ráfordított időt az asztma nővér munkabérébe, kiderült, hogy asztma és COPD esetén egyaránt a Genuair® helyes használatát lehetett a legolcsóbban megtanítani (3. ábra).

A GENUAIR® A SZÁRAZPORBELÉGZŐK KÖZÖTT

A Genuair® 2009-ben vált elérhetővé a COPD-s betegek számára²⁸. Számos technológiai újításnak köszönhetően nőtt a teljesítménye és a biztonságossága. Széles belégzési áramlási tartományban állandó, magas tüdődepozíciót biztosít²⁹, ami azért fontos, mert COPD-s betegeknél a belégzés ereje – ami a porbelégzők

működésének alapja – kisebb, mint egészségeseknél, és napról napra, a betegség súlyosságától függően változik.

Az eszköz belső ellenállása a közepes érték-tartományba lett beállítva, ami csökkent légzési kapacitás esetén is lehetővé teszi, hogy a beteg az eszközön keresztül legalább 60 liter/perc belégzési áramlást hozzon létre^{28,30}.

Mivel a COPD gyakran társul más krónikus betegségekkel és többnyire idősebb betegeknél jelentkezik, az inhalációs eszköznek olyan speciális tulajdonságokkal kell bírnia, ami ebben a betegcsoportban is hatékony és szívesen használt eszközzé teszi. Időskorban nehézségek adódhatnak ízületi panaszok, csökkent ízületi mozgásképesség és látásromlás miatt is. A Genuair® tervezésekor ezekre a problémákra is gondoltak, és az eszköz használatát, annak külső megjelenését a lehető legegyszerűbbé tették, míg belül számos csúcstechnológiát jelentő megoldást alkalmaztak az állandó és magas tüdődepozíció biztosítására. A cél az volt, hogy a külső megjelenés egyszerű legyen, szinte magától értetődő használattal: egy olyan gyógyszerbelégző, ami a „megnyomom és beszippantom” elven működik. A Genuair® használatra kész állapotban kerül forgalomba, semmiféle más műveletre (pl. illeszse be a patronát a készülékbe, tegye bele a kapszulát, tekerje ide-oda stb.) nincsen szükség. Az eszköz tisztítást vagy karbantartást sem igényel.

EGYSZERŰ ÉS BIZTONSÁGOS HASZNÁLAT

A Genuair® működtetéséhez – a védőkupak levételét és visszahelyezését nem számolva – két műveletet kell helyesen végrehajtani:

- a készüléket függőlegesen tartva meg kell nyomni és el kell eresztetni a zöld adagológombot,
- erőteljes belégzést kell végezni.

Az eszköz öt visszajelző rendszerrel van ellátva annak érdekében, hogy a használat minden lépése kontrollálva legyen²⁹.

- Amikor a beteg lenyomja, majd felereszti a zöld adagológombot, akkor egy adag gyógyszer az eszköz inhalációs csatornájába kerül. A gyógyszeradag kész a belégzésre, megkezdhető az inhaláció. Ezt jelzi az, hogy a színes ellenőrzőablakban a piros csík zöldre vált.
- Beépített ellenőrzőrendszer akadályozza meg, hogy a beteg a zöld gomb lenyomása, majd felengedése után azt még egyszer lenyomja, és ismét gyógyszert juttasson az inhalációs csatornába. Nem lehet tévedésből dupla adag gyógyszert szippantani.
- Ha megtörtént a gyógyszer helyes belégzése, azt jól hallható hangjelenség (klikk) kíséri, és az ellenőrzőablak színe zöldről visszavált pirosra.
- Az eszköz végzáró rendszere az utolsó tervezett gyógyszeradag belégzése után blokkolja a zöld gombot, és megakadályozza a készülék további használatát.
- A dózisszámlálón piros jel figyelmeztet az utolsó adag közeledtére.

MEGBÍZHATÓ GYÓGYSZERBEVITEL

A Genuair® szájrészében lévő, szabadalmi védelem alatt álló módosított örvénycsatorna – a ciklon – a gyógyszerreszecskek deaggregációját különösen hatékonyan segíti, és ennek az alkatrésznek köszönhető, hogy a hatóanyag tüdődepozíciója a 66–99 liter/perc áramlástartományban gyakorlatilag állandó (4. ábra)³¹. A ciklon finoman diszpergált, kis részecskeméretű aeroszolt képez. Aklidinium esetén az

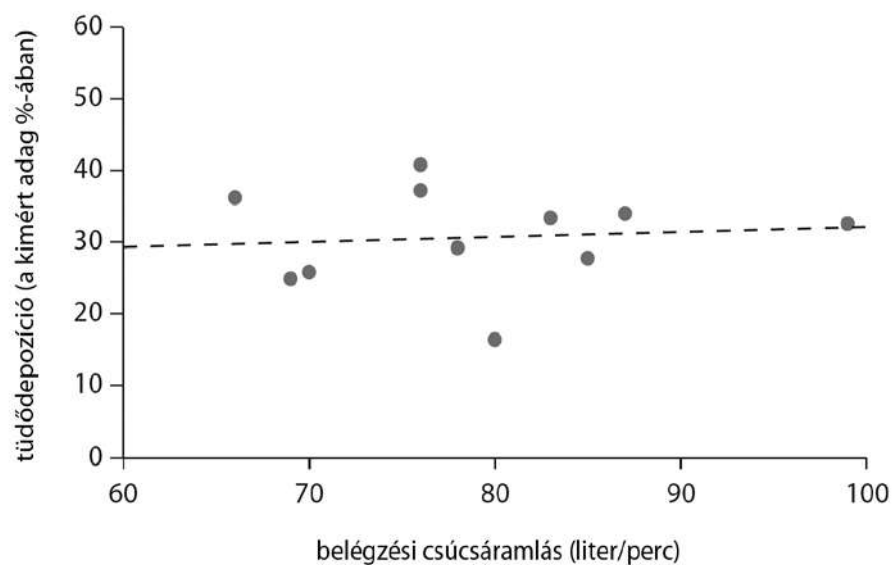
4. táblázat: A leggyakrabban felírt ICS, LABA, LAMA és ICS/LABA formulációk részecskeméretei és inhalációs eszközei (az MMAD adatok forrásai: Usmani^{33,34}, Chapman et al.³⁵, Colthorpe et al.³⁶, Lock et al.³⁷ és Labiris et al.⁹)

	Eszköz	MMAD (µm)
ICS		
flutikazon-propionát	Diskus® DPI	5,4
flutikazon-furoát	Ellipta® DPI	3,0–3,9
flutikazon-propionát	pMDI HFA szuszpenzió	2,4
budezonid	Turbuhaler® DPI	4,0
BDP	pMDI HFA szuszpenzió	4,1
BDP	pMDI HFA oldat	1,1
ciklezonid	pMDI HFA oldat	1,2
LABA		
formoterol	pMDI HFA oldat	1,2
salmeterol	pMDI HFA szuszpenzió	2,8
indakaterol	Breezhaler® DPI	3,2
vilanterol	Ellipta® DPI	2,5
LAMA		
tiotropium	Soft Mist Inhaler	2,0
	HandiHaler® DPI	3,9
aklidiinium	Genuair® DPI	2,4
glikopirronium	Breezhaler® DPI	2,8
ICS/LABA		
formoterol/BDP	pMDI HFA oldat	1,5
formoterol/BDP	NEXThaler® DPI	1,5
salmeterol/flutikazon-propionát	pMDI HFA szuszpenzió	2,7
salmeterol/flutikazon-propionát	Diskus® DPI	3,5
formoterol/budezonid	Turbuhaler® DPI	3,0
formoterol/flutikazon-propionát	pMDI HFA szuszpenzió	3,15–3,52

BDP = beklometazon-dipropionát; DPI = szárazporbelégző; HFA = hidrofluoroalkán; ICS = inhalációs kortikoszteroid; LABA = hosszú hatású β₂-agonista; LAMA = hosszú hatású muszkarinerg antagonist; MMAD = átlagos tömegarányos aerodinamikai átmérő (mass median aerodynamic diameter); pMDI = adagolószelopes gyógyszerbelégző

eszközt elhagyó hatóanyag-részecske átlagos mérete (MMAD) 2,4 µm, ami a COPD kezelésére gyakran használt szárazporbelégzők között a legkisebb érték (4. táblázat)³².

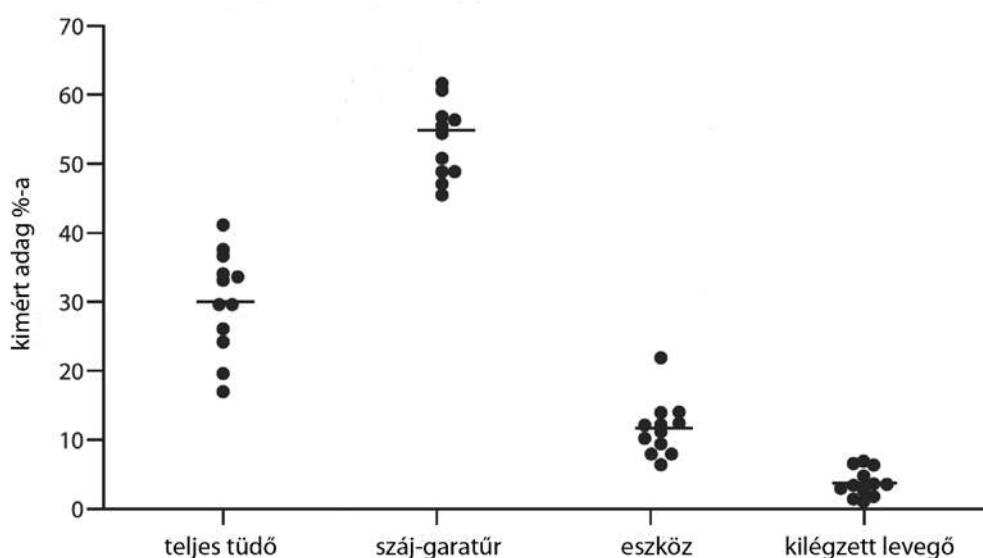
Gyakran használnak tekintettük azokat a szárazporbelégzőket, melyeknek a 2019. évi magyarországi DOT-forgalma az R03A és R03B ATC csoportban meghaladta a 60 ezret (Turbuhaler®, Breezhaler®, Easyhaler®, Genuair®, HandiHaler®, Forspiro®, Ellipta®, Diskus®)³⁸.



4. ábra: A Genuair®-t elhagyó hatóanyag teljes tüdődepozíciója a belégzési csúcsáramlás függvényében³¹

A Genuair® a bevitelre szánt teljes gyógyszeradagot a belégtett levegő első 2 literével bejutatja a tüdőbe, és ott magas tüdődepozíciót hoz létre (5. ábra). *Newman és munkatársai* techníciummal jelzett 200 µg aklidinium belégzése után egészséges önkénteseknél igazolták, hogy a Genuair® esetén 30% feletti a tüdődepozíció¹⁶, és ez igen széles belégzési áramlási tartományban, 60 és 100 liter/perc között megvalósul¹⁶.

Jóllehet nem történtek direkt összehasonlító vizsgálatok a Genuair® és a többi szárazporbelégző között, a többi eszközzel végzett korábbi γ -szcintigráfias vizsgálatok eredményei alapján a Genuair® helye jól meghatározható a szárazporbelégzők között (5. táblázat). Az aklidiniummal töltött Genuair® tüdődepozíciója lényegesen nagyobb a tiotropiummal töltött HandiHaler® esetén mértnél⁸.



5. ábra: A Genuair®-t elhagyó hatóanyag depozíciója a tüdőben és a száj-garatúrban, az eszközben maradó, illetve a kilégtéssel távozó hányad¹⁶

5. táblázat: Néhány szárazporbelégző tüdődepozíciója különböző hatóanyagok esetén a nominális dózis arányában (* γ -szcintigráfiával mért adatok)

Eszköz	Hatóanyag	Depozíció
Genuair®	aklidiinium*	30,1% ¹⁶
Easyhaler®	budezonid	18,5% ⁴⁰
HandiHaler®	tiotropium*	19% ⁸
NEXThaler®	formoterol/BDP*	56% ⁴¹
Turbuhaler®	budezonid (36 L/perc)*	14,8% ⁴²
	budezonid (58 L/perc)*	27,7% ⁴²

A Diskus® tüdődepozícióját mindeztáig nem határozták meg γ -szcintigráfiával, de farmakokinetikai vizsgálatok szerint 17%-ra tehető³⁹. Ezek szerint a Genuair® a leghatékonyabb szárazporbelégzők közé tartozik.

Egy összefoglaló közlemény 70 vizsgálatból leszárt adatai szerint az inhalációs eszközök tüdődepozíciójának variabilitása nemritkán a 60%-ot is eléri, de kirívó esetekben akár 120%

is lehet⁴³. Ennek tükrében különösen nagy jelentőségű, hogy a Genuair® az inhalációs eszközöknek abba a szűk csoportjába tartozik, melyek 30% feletti tüdődepozíciót képesek létrehozni 30%-nál kisebb variabilitás mellett.

ÖSSZEFOGLALÁS

A kezelés sikere érdekében megfontoltan és személyre szabottan kell inhalációs eszközt választanunk. A Genuair® a COPD kezelésére gyakran használt⁴³ szárazporbelégzők közül három paraméter tekintetében is kiemelkedik:

- a legnagyobb a tüdődepozíciója (30%)¹⁶
- kicsi a tüdődepozíció variabilitása (<30%)⁴³
- a legkisebb a részecskemérete (2,4 μ m)³²

Az eszköz használata egyszerűen, gyorsan és olcsón megtanítható²⁷, a betegek pedig szeretik¹⁴ és tudják²⁶ is használni.

A fenti szempontok alapján a Genuair®-nek az elsőként választandó inhalációs eszközök között van a helye a COPD kezelése során. ■

IRODALOM

1. www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>
3. Smith IJ, Parry-Billings M. The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 79-95.
4. Borgström L, Bondesson E, Morén F, et al. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. *Eur Respir J* 1994; 7: 69-73.
5. Pitcairn GR, Lankinen T, Seppälä OP, et al. Pulmonary drug delivery from the Taifun dry powder inhaler is relatively independent of the patient's inspiratory effort. *J Aerosol Med* 2000; 13: 97-104.
6. Borgström L. On the use of dry powder inhalers in situations perceived as constrained. *J Aerosol Med* 2001; 14: 281-287.
7. Dewar MH, Jamieson A, McLean A, et al. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in chronic obstructive airways disease. *Respir Med* 1999; 93: 342-344.
8. Brand P, Meyer T, Weuthen T, et al. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(10): 1335-41.
9. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(6): 588-599.
10. Howarth PH. Why particle size should affect clinical response to inhaled therapy. *J Aerosol Med* 2001; 14(suppl 1):S27-S34.
11. Dal Negro RW. Dry powder inhalers and the right things to remember: a concept review. *Multidiscipl Respir Med* 2015; 10: 13. doi 10.1186/s40248-015-0012-5
12. Krüger P, Ehrlein B, Zier M, et al. Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers. *Eur Respir J* 2014; 44: 4635.
13. <https://www.team-consulting.com/insights/a-few-thoughtson-pressure-mapping-inhalers-and-floahms/>
14. Pascual S, Feimer J, De Soya A, et al. Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler inhalers in patients with COPD: a randomised, cross-over, multicentre study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15018.
15. Hass C, et al. Patient preferences and perceived ease of use

- in inhaler features: Genuair vs other inhalers. *Chest* 2010; 138 (Meeting Abstracts): 484A.
16. Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, et al. Lung deposition of acclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration* 2009; 78(3): 322-8. doi: 10.1159/000219676.
 17. Notenboom K, Leufkens HG, Vromans H, et al. Learning from patients: identifying design features of medicines that cause medication use problems. *Int J Pharm* 2017; 517: 128-134.
 18. Jahedi L, Downie SR, Saini B, et al. Inhaler technique in asthma: how does it relate to patients' preferences and attitudes toward their inhalers? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017; 30: 42-52.
 19. Darba J, Ramirez G, Sicras A, et al. The importance of inhaler devices: the choice of inhaler device may lead to suboptimal adherence in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2335-2345.
 20. Braido F, Chrystyn H, Baiardini I, et al. "Trying, but failing" – The role of inhaler technique and mode of delivery in respiratory medication adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 823-832.
 21. Virchow JC, Akdis CA, Darba J, et al. A review of the value of innovation in inhalers for COPD and asthma. *J Mark Access Health Policy* 2015; 3: 10.3402/jmahp.v3.28760.
 22. Miravittles M, Montero-Caballero J, Richard F, et al. A cross-sectional study to assess inhalation device handling and patient satisfaction in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 407-415.
 23. Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, et al. Optimizing drug delivery in COPD: the role of inhaler devices. *Respir Med* 2017; 124: 6-14.
 24. Frohnhofen H, Hagen O. Handgrip strength measurement as a predictor for successful dry powder inhaler treatment: application in older individuals with COPD. *Z Gerontol Geriatr* 2011; 44: 245-249.
 25. Taffet GE, Donohue JF, Altman PR. Considerations for managing chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 23-30.
 26. Ciciliani AM, Langgutha P, Wachtelb H. Handling forces for the use of different inhaler devices. *Int J Pharm* 2019; 560: 315-321.
 27. Dal Negro RW, Povero M. The economic impact of educational training assessed by the Handling Questionnaire with three inhalation devices in asthma and COPD patients. *Clinico-Econom Outcom Res* 2016; 8: 171-176.
 28. Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, et al. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med* 2009; 103(12): 1832-37.
 29. Chrystyn H, Niederlaender C. The Genuair inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. *Int J Clin Pract* 2012; 66(3): 309-317.
 30. de Miquel G, Niederlander C. R&D reigns in Spain. *Pharm Technol* 2008; 7: 23-25.
 31. Mueller S, et al. Performance characteristics of a multidose dry powder inhaler (MDPI) with respect to the use of different deaggregation systems. Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress, Glasgow, Scotland, 4–8 September 2004.
 32. Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS, on behalf of the ADMIT Team. Dilemmas, confusion, and misconceptions related to small airways directed therapy. *Chest* 2017; 151(6): 1345-1355.
 33. Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(1): 55-67.
 34. Usmani OS. Treating the small airways. *Respiration* 2012; 84(6): 441-453.
 35. Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int J Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 353-363.
 36. Colthorpe P, Voshaar T, Kieckbusch T, et al. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium. *J Drug Assess* 2013; 2(1): 11-16.
 37. Lock DJ, Watkins A, Munro A. DPI performance modelling using an inhalation simulator and oropharyngeal model: a more patient-relevant approach for device development. Paper presented at: Drug Delivery to the Lungs DDL25 Conference; December 10, 2014; Edinburgh, UK.
 38. http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/publikus_forgal-mi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok (Éves riport – éves forgalom 2019)
 39. Thorsson L, Edsbäcker S, Källén A, et al. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 529-538.
 40. Lähelmä S, Kirjavainen M, Kela M, et al. Equivalent lung deposition of budesonide in vivo: a comparison of dry powder inhalers using a pharmacokinetic method. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(2): 167-173.
 41. Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S, et al. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extrafine formulations. *J Asthma Allergy* 2013; 6: 11-21.
 42. Borgstrom L, Bondesson E, Moren F, et al. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. *Eur Respir J* 1994; 7: 69-73.
 43. Borgström L, Olsson B, Thorsson L. Degree of throat deposition can explain the variability in lung deposition of inhaled drugs. *J Aerosol Med* 2006; 19: 473-483.