Alacsony ellenállású kapszulás szárazporbelégzők AZ ASZTMA KEZELÉSÉBEN

Dr. Rónai Zoltán
MyClinic Magánklinika, Pécs

Az alacsony ellenállású kapszulás szárazporbelégzők értékes eszközt jelentenek az asztma kezelésében, különösen a személyre szabott terápia részeként. Az eszközt mindig a beteg fizikai képességeinek, belégzési csúcsáramlásértékeinek, valamint technikai kompetenciájának figyelembevételével kell kiválasztani. A megfelelő betegoktatás és a rendszeres kontroll jelentősen javítja a terápiás eredményeket. Az inhalátor belső ellenállása és a belégzési csúcsáramlás közötti kapcsolat klinikailag releváns tényező az egyéni eszközválasztás során. Az Axahaler® az alacsony ellenállású kapszulás szárazporbelégzők körében olyan eszköznek tekinthető, amely jól támogatja a személyre szabott inhalációs terápiát. Alkalmazása indokolt lehet első választásként vagy alternatívaként is, különösen azoknál az asztmás betegeknél, akik számára fontos a belégzés kontrollálhatósága és az azonnali visszajelzés.

Az inhalációs terápia hatékonyságát asztma esetén nemcsak a gyógyszer farmakológiai tulajdonságai, hanem az inhalációs eszköz működése és a beteg képességei is befolyásolják. A szárazporbelégzők működése azon alapul, hogy a belégzéssel generált légáramlás deaggregálja és diszpergálja a szárazpor formulációt, és az így felszabadult aktív hatóanyag eljut a perifériás légutakig[1]. Az eszköz hatékonyságát befolyásolja a belső ellenállása és a beteg által létrehozott belégzési csúcsáramlás, amely hatékony aeroszolizációt tesz lehetővé[2]. Fontos megérteni ezt a kölcsönhatást az egyéni kezelési stratégiák kialakításakor. A következőkben áttekintjük az alacsony ellenállású kapszulás szárazporbelégzők – ezen belül is kiemelten az Axahaler® – klinikai szerepét, különös tekintettel az optimális betegcsoportokra, az elsődlegesen választandó eszközökre és az alternatív megoldásokra, továbbá az inhalációs technika folyamatos ellenőrzésének jelentőségére.

AZ ALACSONY ELLENÁLLÁSÚ KAPSZULÁS SZÁRAZPORBELÉGZŐK MŰKÖDÉSE

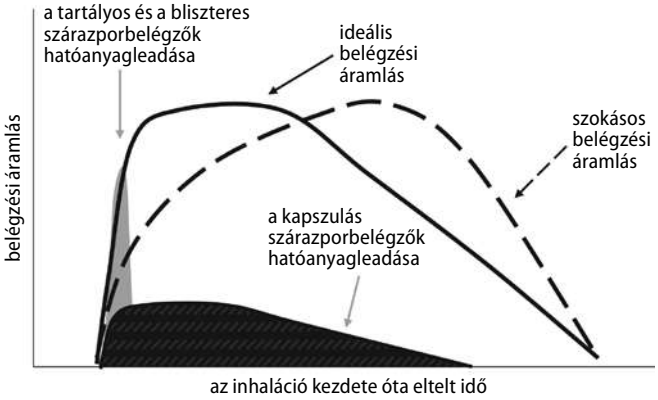
Az alacsony ellenállású kapszulás szárazporbelégzők használatakor viszonylag egyszerű belégzési manőverre van szükség, ami előnyös lehet olyan betegeknél, akik nehezen tudják létrehozni a szükséges belégzési csúcsáramlást. Ugyanakkor a por megfelelő deaggregációja ilyenkor is a létrehozott áramlástól függ, hiszen a turbulencia jelentős szerepet játszik a hatóanyag hordozórészecskékről történő leválasztásában[3].

Ezen inhalációs eszközök csoportján belül az Axahaler® a klasszikus kapszulás szárazporbelégzők működési elvét ötvözi az egyszerű használhatósággal és a beteg számára jól érzékelhető visszajelzéssel. Belső légáramlási rendszere lehetővé teszi, hogy a kapszulában lévő por már mérsékelt belégzési erő mellett is megfelelően deaggregálódjon és diszpergálódjon, miközben nem igényel komplex aktivációs lépéseket.

Az eszköz működtetésekor a kapszula perforálását követően a belégzés által generált áramlás mozgásba hozza a kapszulát, amelynek a rezgése elősegíti a hatóanyag leválását a hordozórészecskékről. Ez a mechanizmus hasonló más kapszulás szárazporbelégzőkéhez, ugyanakkor az Axahaler® esetében a belégzési ellenállás olyan tartományban van, amely az asztmás betegek széles körében lehetővé teszi a hatékony használatot, beleértve azokat is, akiknél a belégzési csúcsáramlás nem optimális, de még eléri a szárazporbelégző működéséhez szükséges minimumot.

A kapszulás szárazporbelégzők klinikai alkalmazhatóságának egyik legfontosabb meghatározó tényezője az eszköz belső légáramlási ellenállása, valamint a hatóanyagleadáshoz szükséges belégzési csúcsáramlás tartomány. Míg a tartályos és a bliszteres szárazporbelégzők hatóanyagleadása csak ideális belégzési áramlás mellett éri el a maximumot, addig a kapszulás szárazporbelégzőké a szokásos belégzési áramlás mellett is végig optimális (1. ábra)[4].

Az Axahaler® technikailag átmenetet képez a klasszikus alacsony ellenállású kapszulás szárazporbelégzők és a nagyobb ellenállású eszközök között: az alacsony–közepes ellenállású szárazporbelégzők csoportjába sorolható. Ez a tulajdonság klinikailag előnyös olyan betegeknél, akiknél a túl alacsony ellenállású eszközök nem biztosítanak megfelelő por diszperziót, míg a nagy ellenállásúak túlzott belégzési terhelést jelentenének. Lehetővé teszi alkalmazását olyan asztmás betegeknél is, akik nem képesek magas belégzési csúcsáramlás elérésére, ugyanakkor stabil, reprodukálható belégzési áramlást tudnak létrehozni (1. táblázat)[5].



1. ábra: Különböző szárazporbelégzők hatóanyagleadásának sémás ábrázolása a belégzési áramlás függvényében. A görbe pontos alakja az eszköz függvényében változik[4].

KIKNEK JÓ AZ ALACSONY ELLENÁLLÁSÚ KAPSZULÁS SZÁRAZPORBELÉGZŐ?

Az alacsony ellenállású szárazporbelégzők előnye, hogy azoknál a betegeknél is működhetnek, akik nem képesek olyan nagy belégzési csúcsáramlást elérni, amire a közepes vagy magas ellenállású eszközöknek szükségük van. A belégzési csúcsáramlás mérésével (pl. In-Check Dial eszközzel vagy spirometriás vizsgálattal) megállapítható, hogy a beteg alkalmas-e az adott szárazporbelégző használatára. Azoknak a betegeknek, akik szükségét érzik a nagyobb belélegzett volumennek, vagy akik egy nagyobb belső ellenállású eszközökön is jó aeroszolizációt érnek el, de az eszköz használata során nehézséget jeleznek, egy alacsony ellenállású szárazporbelégző jó alternatíva lehet[6].

Idős vagy csökkent belégzési erővel bíró betegek

Idősebb vagy bármely okból csökkent légzőizom funkciójú betegek esetén az alacsony ellenállású eszközök kisebb belégzési áramlás mellett is jobb aeroszolizációt eredményezhetnek, feltéve, hogy a beteg képes elérni a megfelelő belégzési csúcsáramlást.

Technikai nehézségekkel küzdő betegek

Azoknál a betegeknél, akiknek nehézséget okoz az adagolószelepes aeroszol helyes használatához szükséges légzéskoordináció, hatékony alternatívát jelenthetnek az alacsony ellenállású szárazporbelégzők, mivel ezeknél maga a belégzés indítja be az aeroszolizációt. Azok a betegek is ilyen eszközre válthatnak, akik korábban nem értek el megfelelő hatékonyságot magasabb ellenállású szárazporbelégzővel, mert az alacsony ellenállás csökkentheti a technikai hibák számát.

KIKNEK JÓ VÁLASZTÁS AZ AXAHALER®?

Az Axahaler® megőrzi a kapszulás rendszerek klasszikus előnyeit: az adagolás egyértelmű, a gyógyszerbevitel lépései jól elkülönülnek, és az inhaláció során a beteg aktív szereplője a terápiának. Az eszköz használata nem igényel belégzési koordinációt, mivel a hatóanyag felszabadulása a belégzéssel szinkronizált. A kapszula rezgése és mozgása már mérsékelt belégzési áramlás esetén is kialakul, ami elősegíti a por leválását a hordozórészecskékről, és megfelelő finomrészecske-frakció kialakulását teszi lehetővé[7].

1. táblázat: Kapszulás szárazporbelégzők (DPI) belső ellenállásának és tipikus belégzési csúcsáramlás (PIF) értékeinek összehasonlítása

Eszköz	DPI-típus	Belső ellenállás	Tipikus PIF tartomány (L/perc)	Klinikai jelentőség
Breezhaler®	kapszulás	alacsony	90–120	nagy PIF-re képes betegek
HandiHaler®	kapszulás	közepes–magas	40–60	magasabb turbulencia, alacsonyabb PIF
Axahaler®	kapszulás	alacsony–közepes	60–90	szélesebb asztmás populáció
Ellipta®	többadagos	alacsony–közepes	70–80	kapszulamentes alternatíva

Az Axahaler® választható inhalációs eszköz azoknál asztmás betegeknél, akik az adagolószelepes aeroszol használata során ismétlődően technikai hibákat vétettek, akik toldalékrésszel sem tudtak megfelelő koordinációt elérni, vagy akiknél más kapszulás szárazporbelégzők használata során a nagy belégzési ellenállás okozott problémát. Alternatívát jelenthet olyankor is, amikor a kezelés során a beteg megnyugtatása és az önellenőrzés kulcskérdés. Az Axahaler® esetében a kapszula vizuális ellenőrzése lehetővé teszi a beteg számára annak megerősítését, hogy a teljes dózis belégzésre került-e, ami különösen fontos lehet alacsony adherenciájú vagy bizonytalan technikájú betegek esetében[7].

A kapszulás szárazporbelégzők egyik jellegzetessége az auditív és a vizuális visszajelzés. A beteg hallja a kapszula rezgését és a belégzési áramlás hangja is segíti abban, hogy megtudja, sikeres volt-e az inhaláció. A beteg látja, hogy kiürült-e a kapszula, és ha az adag nem ürült ki teljesen, akkor megismételheti a belégzést, ami lehetővé teszi számára a helyes adagbevitel biztosítását. Ezek a visszajelzések javíthatják a betegkompetenciát és az adherenciát, azonban még emellett is szükséges az inhalációs technika rendszeres ellenőrzése a folyamatosan helyes használat fenntartásához. Ez a kettős kontrollmechanizmus az Axahaler® esetében különösen előnyös, mivel az orvos vagy a szakdolgozó a betegoktatás során könnyen demonstrálhatja a helyes technikát, és azonosíthatja az esetleges hibák forrását.

Az újonnan diagnosztizált felnőtt asztmás betegeknél az Axahaler® elsőként választandó inhalációs eszköz lehet, amennyiben a betegoktatás során igazolható, hogy a kapszula kezelését (behelyezés, perforálás, inhaláció) biztonsággal el tudja sajátítani a beteg. Az eszköz logikus lépésekből álló használata és az inhaláció során jelentkező auditív visszajelzés elősegíti a gyors tanulást és a helyes technika fenntartását.

Klinikai tapasztalatok alapján az Axahaler® különösen alkalmas lehet olyan betegek számára,

– akik nem tolerálják a nagyobb ellenállású szárazporbelégzőket a belégzés során jelentkező diszkomfort, belégzési nehézség, köhögési inger vagy légszomj miatt;
– enyhe–középsúlyos asztmában szenvedő felnőtt betegeknél;
– idősebb betegeknél, akiknél a belégzési teljesítmény csökkent, de még megfelelő;
– edukálható, önellenőrzésre nyitott betegeknél.

Az eszköz kialakítása támogatja a fokozatos tanulást, ami hosszú távon csökkentheti az inhalációs technikai hibák gyakoriságát.

AZ AXAHALER® ÖSSZEHASONLÍTÁSA MÁS KAPSZULÁS SZÁRAZPORBELÉGZŐKKEL

Az Axahaler® könnyen kezelhető, alacsony–közepes belső ellenállású kapszulás szárazporbelégző, ami hipromellóz kapszulában, speciális formulációban tartalmazza a hatóanyagokat. Az eszközzel elérhető tüdődepozíció 36%. Az Axahaler®-t elhagyó finom részecskék koncentrációja csak kismértékben függ a belégzési áramlástól, ami előnyt jelent a csökkent légzési kapacitású betegeknek[8].

Hipromellóz kapszula

A hidroxipropil-metilcellulózt (HPMC) vagy elterjedt rövid nevén hipromellózt a természetben előforduló cellulóz szintetikus módosításával állítják elő[9]. Egy piszkosfehér színű, apró granulumokból álló, erősen higroszkópos por, ami oldhatatlan forró vízben, acetonban, abszolút alkoholban és kloroformban, azonban jól oldódik hideg vízben, abban kolloid oldatot képez, de hő hatására visszakeményedik. Az anyagtechnológiában számos helyen alkalmazzák, pl. sűrítőanyagként, bevonatként, bioadhezív adalékként és kötőanyagként. Emberi fogyasztása biztonságos. Attól függően, hogy milyen anyaggal helyettesítik a metoxi- és a hidroxipropoxi csoportokat, a hipromellóznak több altípusa

2. táblázat: A hipromellóz és a keményzselatin kapszula tulajdonságainak összehasonlítása[9]

	Hipromellóz kapszula	Keményzselatin kapszula
anyag	növényi eredetű	állati eredetű
nedvességtartalom	1–5%	13 –15%
páraáteresztő képesség	alacsony	alacsony
kémiai reakciókészség	nincs	van (keresztkötések)
deformálódás hő hatására	~80°C felett	~60°C felett
vízoldékonyság szobahőmérsékleten	oldható	oldható
elekrosztatikus töltöttség	alacsony	magas
lebomlás fény hatására	nincs	lehetséges

van különböző fagyási hőmérséklettel, viszkozitással, rugalmassággal és vízkötő képességgel. A hipromellózt nemcsak hordozóanyagként, hanem kapszulák falának anyagaként is használják. A kapszulák többsége még ma is keményzselatin kapszula, de az utóbbi években egyre több készítmény jelenik meg hipromellóz kapszulában. A hipromellóz kapszulák a növényi eredetükből adódóan is komoly alternatívái lehetnek a keményzselatin kapszuláknak. A zselatint helyettesítő anyag keresésének legfőbb motivációja az a szigorú szabályozás volt, ami korlátozta az állati eredetű zselatin használatát a szarvasmarháknál előforduló szivacsos agyvelőgyulladás, illetve annak emberre is átvihető formája miatt. Problémát jelenthet még a zselatin kémiai reakciókészsége, az egyes gyógyszermolekulákkal kialakuló keresztkötések, továbbá lehetnek még vallási és kulturális okai is annak, hogy valaki előnyben részesíti a növényi eredetű kapszulákat. A hipromellóz és a keményzselatin kapszulák tulajdonságait a 2. táblázatban hasonlítjuk össze[9].

Speciális porszerkezet

Az α-laktóz-monohidrát és a hatóanyag hagyományos keveréke esetén a nagy kötési energiával rendelkező helyekről a hatóanyag nem tud leválni, a finom részecske frakció kisebb lesz. Kis mennyiségű mikronizált laktóz hozzáadása a laktóz hordozókristályokhoz javítja a formuláció aeroszolizációját[10]. Az Axahaler® hipromellóz kapszulájában lévő gyógyszerporban az α-laktóz-monohidrát nagy kötési energiával rendelkező helyeit kisméretű, vízmentes laktózkomponenssel telítik, és csak ezután keverik hozzá az aktív hatóanyagot[11]. Így a deaggregáció során több hatóanyag tud leválni a hordozókristályról, és nagyobb lesz a finom részecske frakció.

Ellenállás és betegterhelés

A kapszulás szárazporbelégzők közötti egyik legfontosabb különbség az inhaláció során érzékelt ellenállás. A túl alacsony ellenállású eszközökben a por diszperziójának mértéke nagyban függ a beteg által generált áramlás csúcsértékétől, míg a nagy ellenállású szárazporbelégzők esetében a belégzési munka válhat limitáló tényezővé. Az Axahaler® e két véglet között helyezkedik el, ami lehetővé teszi a megfelelő turbulencia kialakulását, a belégzési komfort megőrzését, és a stabil dózisleadást változó belégzési profil mellett is[7].

A „hallja–látja" kontroll más eszközökhöz képest

A kapszulás szárazporbelégzők egyik legfontosabb előnye a multiszenzoros visszacsatolás. Az Axahaler® ebben a tekintetben teljes értékűen kihasználja a kapszulás rendszer adottságait: a kapszula forgása egyértelmű hangjelzést ad, és a kapszula vizuálisan is ellenőrizhető marad az inhaláció után is. Ez különösen fontos azoknál a betegeknél, akik korábban bizonytalanok voltak abban, hogy a teljes dózist belélegezték-e, illetve azoknál, akiknél az adherencia pszichológiai tényezők miatt sérülékeny.

A klinikai döntéshozatal szempontjai

Az Axahaler® nem univerzális megoldás, hanem egy jól definiált eszköz egy körülhatárolható betegcsoport számára[12-14]. A klinikai döntés során figyelembe kell venni:

- a beteg belégzési csúcsáramlásértékét,
- a gyógyszerbelégzés korábbi technikai hibáit,
- az eszközzel kapcsolatos betegpreferenciát,
- a betegoktatás lehetőségeit.

Mindezek alapján az Axahaler® alkalmas lehet elsőként választandó inhalátorként, illetve alternatívaként

is más szárazporbelégzők vagy adagolós aeroszolok helyett. Az Axahaler® az alacsony ellenállású kapszulás szárazporbelégzők között olyan eszközt képvisel, amely kiegyensúlyozott belső ellenállással, jó betegvisszajelzéssel és széles körű klinikai alkalmazhatósággal rendelkezik. A bemutatott összehasonlító adatok és klinikai szempontok alapján az Axahaler® integrálható a személyre szabott asztmaterápia eszköztárába, különösen ott, ahol a belégzési teljesítmény és a technikai biztonság egyaránt meghatározó tényező. ■

IRODALOM

1. Lavorini F, Pistolesi M, Usmani O. Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology. Pulmonary drug delivery review. *Multidiscip Respir Med* 2017; 2: 11. doi: 10.1186/s40248-017-0092-5.

2. Berkenfeld K, Lamprecht A, McConville JT. Devices for dry powder drug delivery to the lung. *AAPS PharmSciTech* 2015; 16(3): 479-490.

3. Chrystyn H, PriceD. What you need to know about inhalers and how to use them. *Prescriber* 2009; 20(12): 47-52.

4. Haughney J, Price D, Barnes NC, et al. Choosing inhaler devices for people with asthma: Current knowledge and outstanding research needs. *Respir Med CME* 2010; 3(3): 125-131.

5. Buttini F, Quarta E, Allegrini C, et al. Understanding the importance of capsules in dry powder inhalers. *Pharmaceutics* 2021; 13(11): 1936.

6. Weers J. Suboptimal inspiratory flow rates with passive dry powder inhalers: Big issue or overstated problem? *Front Drug Deliv* 2022; 2: 855234. doi: 10.3389/fddev.2022.855234

7. Reviflut® Axahaler® alkalmazási előírás. Budapest: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; 2023.

8. Popov TA, De Niet S, Vanderbist F. Budesonide/salmeterol in fixed-dose combination for the treatment of asthma. *Exp Rev Respir Med* 2015; doi: 10.1586/17476348.2016.1133302

9. Al-Tabakha MM. HPMC capsules: Current status and future prospects. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2010; 13(3): 428-442.

10. Kinnunen H, Hebbink G, Peters H, et al. An investigation into the effect of fine lactose particles on the fluidization behaviour and aerosolization performance of carrier-based dry powder inhaler formulations. *AAPS PharmSciTech* 2014; 15(4): 898-909.

11. Grasmeijer F, Lexmond AJ, van den Noort M, et al. New mechanisms to explain the effects of added lactose fines on the dispersion performance of adhesive mixtures for inhalation. *PLoS ONE* 2014; 9(1): e87825. doi:10.1371/journal.pone.0087825.

12. Tamási L. A Reviflut® Axahaler® használhatósága és hatékonysága asztmában szenvedő felnőtt betegeken, a való élet körülményei között. *Med Thor* 2015; 68(3): 227-234.

13. Gálffy G. Az Axahaler® kapszulás szárazpor-inhalátor helyes használatának és a kritikus hibák gyakoriságának felmérése: való élet tanulmány. *Med Thor* 2021; 74(5): 285-293.

14. Bártfai Z. Reviflut® Axahaler® hatékonysága köhögésben szenvedő felnőtt betegen a háziorvosi ellátás során. *Háziorv Továbbk Szle* 2023; 28: 501-507.

A közlemény megjelenését a Sager Pharma Kft. támogatta.