

Inhalační systémy antiastmatik

PharmDr. Pavel Škvor

Článek přináší přehled aplikačních systémů inhalačních antiastmatik, jejich dělení podle skupenství léčivé látky, historii vývoje a především podrobné popisy jednotlivých aplikačních systémů a postupy správné aplikace pacientem.
Klíčová slova: inhalační antiastmatika, aplikační systémy inhalačních antiastmatik, správná aplikace inhalačních antiastmatik.

Astma bronchiale a chronická obstrukční plicní choroba postihuje stále více lidí, a to až již jde o vrozené potíže nebo získané setkáním s alergeny nebo chybným životním stylem. Podávání antiastmatik je jednou z cest, jak zlepšit kvalitu života. Antiastmatika lze podávat systémově nebo lokálně. Vzhledem k riziku možných nežádoucích účinků je výhodnější podávat je lokálně. Uvádíme přehled všech inhalačních systémů antiastmatik, která jsou na českém farmaceutickém trhu.

Jednotlivé inhalační systémy antiastmatik jsou poměrně náročné na správnou techniku inhalace, zejména pak její postup. Proto je bezchybné zvládnutí podmínkou dosažení žádoucího efektu.

Pro lékárníka je znalost inhalační techniky stěžejní při vlastní dispenciaci. Mnoho pacientů dostane informace o použití konkrétní lékové formy od odborného lékaře, ale pro velký objem informací jejich část většina z nich zapomene. Proto je vhodné informaci o správné aplikaci podat srozumitelně znovu, případně si jejich znalost vhodně formulovanými dotazy ověřit.

Tabulka 1. Aspekty inhalační aplikace

+ přímý účinek na dýchací cesty
+ dosažení vyšší koncentrace léčiva v cílových oblastech
+ rychlý nástup účinku
+ minimální vstřebávání účinné látky do systémové cirkulace → snížení incidence nežádoucích účinků
– náročná technika aplikace

Následující přehled je vodítkem správného postupu při jejich použití.

Jednotlivé inhalační systémy

A. Tekuté inhalační přípravky

- a) Přípravky tvořící páry
- **1. Nebulizéry** – parní inhalátor

- b) Tekutiny pro rozprašování
- **2. Nebulizéry** – ultrazvukový inhalátor
- c) Dávkované tlakové přípravky pro inhalaci
- **3. Aerosolové dávkovače** – Atrovent, Berodual N, Berotec N, Ecosal (Salamol), Ecobec (Beclazone) atd.
 - **4. Easi-Breathe inhaler** – Ecobec Easi-Breathe (Beclazone Easi-Breathe)
- d) Inhalační nástavce
- **5. Spacery a expandery** – Volumatic, Aerochamber.

B. Prášky k inhalaci

- a) Jednodávkové
- **6. Aerolizer** – Intal, Berodual inhaler, Miflonid, Foradil
- b) Vícedávkové
- **7. Easyhalery** – Buventol
 - **8. Turbuhalery** – Oxis TH, Pulmicort TH, Symbicort TH
 - **9. Diskhalery** – Flixotide-rotadisks, Ventodisks, Serevent-rotadisks
 - **10. Diskus** – Seretide, Flixotide, Serevent-diskus.

1. Parní nebulizéry

Nebulizace je proces vytvářející aerosol přechodem jednotlivých molekul média do jejich vyššího energetického stavu. Přestupu do vyššího energetického stavu můžeme docílit dodáním tepla (parní inhalátor) nebo změnou frekvence elektromagnetického vlnění (ultrazvukový inhalátor).

Popis: Parní inhalátor je zařízení složené z nádoby s médiem (voda) obsahující účinnou látku, zdroje tepelné energie a vlastního inhalačního nástavce.

Postup: Do nádoby vhodného průměru a výšky odměříme médium. Do média přidáme léčivo. Nádobu uzavřeme a médium uvedeme do varu. Je-li voda s léčivem ve varu, vhod-

ným nástavcem inhalujeme vznikající aerosol (opatrně na teplotu aerosolu). Parní inhalátor lze samozřejmě doplnit řadou dalších pomůcek, které dodají pacientovi patřičný komfort. Dnešní sériově vyráběné inhalátory mají na dně elektrickou plotýnku, která je spínána termostatem a udržuje tak konstantní teplotu média. Na plotýnce je skleněná nádoba s léčivem a médiem uzavřena víčkem. Víčko ve své horní části končí náustkem pro inhalaci, který lze zpravidla zaměnit za obličejovou masku. Přístroj je dále vybaven kontrolkou činnosti a časovým spínačem.

Vzhledem k tomu, že parní inhalátory vylučují přesné dávkování a teplota varu je nevyhovující, pro většinu léčiv jsou dnes používány v omezené míře.

Parní inhalátory jsou prostředkem zdravotnické techniky a pacient je dostane až po schválení revizním lékařem. Výrobce tuzemských a snadno dostupných inhalátorů je Eta.

2. Ultrazvukový inhalátor

Popis: Ultrazvuk je elektromagnetické vlnění o frekvenci vyšší než 20 000 Hz a vzniká přeměnou elektrické energie na energii mechanickou. Zařízení, schopné tuto změnu zajistit, se nazývá piezoelektrický krystal. Aerosol vyrobený ultrazvukovým inhalátorem není horký. Jeho teplota zpravidla odpovídá pokojové teplotě, proto není potřeba přístroj vybavovat termostatem. Těleso inhalátoru je nosnou částí, do níž je vsazena plastová nádoba. Dno nádoby tvoří piezoelektrická deska. Deska je vodivě spojena s řídicí elektronikou jednotkou inhalátoru. Ve střední výšce nádoby je plastová miska ve tvaru polokoule. Nádoba je uzavřena víčkem ukončeným nástavcem pro náustek. Inhalátor může být rovněž vybaven časovým spínačem.

Postup: Do nádoby nalijeme požadované množství média (vody), vložíme plastovou misku, do níž nakapeme předepsaný počet kapek léčiva a nádobku uzavřeme víčkem. Přístroj po zapnutí téměř okamžitě tvoří aero-

Obrázek 1. Ultrazvukové inhalátory



sol. Inhalujeme pomocí nástavce či prodlužovací hadice.

Ultrazvukové inhalátory vyrábí rovněž Eta, ze zahraničních výrobců jmenujme např. japonskou firmu Omron. Jsou taktéž hrazeny zdravotní pojišťovnou po schválení revizním lékařem. Pacient má nárok na úhradu jednoho přístroje jednou za pět let.

3. Aerosolové dávkovače

Jsou nejčastěji předepisovaným inhalačním systémem úlevových antiastmatik.

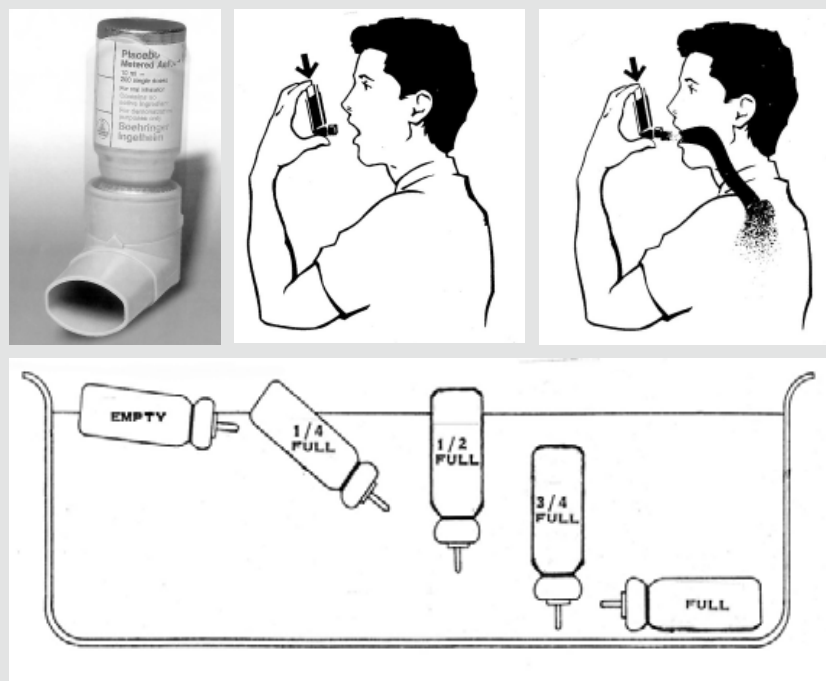
Popis: Základem je tlaková hliníková nádoba s dávkovacím ventilem obsahující léčivou látku a pomocné látky včetně propelentu. Tlaková nádoba je zasunuta do plastového krytu, jehož součástí je náustek, který má ve svém středu rozprašovací zařízení zodpovědné za úhel toku aerosolu. Vlastní aerosol se tvoří v čas potřeby.

Postup: Aerosolový dávkovač držíme ve svislé poloze dnem vzhůru mezi palcem a ukazovákem (palec dole). Sundáme kryt náustku a intenzivně protřepeme ve vertikální rovině po dobu asi 30 sekund (při astmatickém záchvatu zkrátit). Zhluboka a úplně vydechneme, aby mohl následovat pozvolný, táhlý a maximální nádech spolu se stisknutím dna tlakové nádoby směrem dolů na začátku nádechu, jež zajistí optimální vstup aerosolu do dolních cest dýchacích. Přitom je potřeba rty pevně obemknout náustek. Podmínkou je správná koordinace začátku nádechu se stisknutím dávkovacího ventilu. Po maximálním nádechu dech na 5–10 sekund zadržíme – to je doba nutná k sedimentaci částic na sliznici. A pak vydechneme nosem. Druhá dávka se inhaluje po 1–2 minutové pauze. Předepsaný počet dávek se obdobně opakuje. Po aplikaci kortikoidů si vypláchneme ústa vodou (prevence kandidózy a absorpce kortikoidu z GIT). Podle potřeby je možné náustek otřít či opláchnout vlažnou vodou. Před dalším použitím však musí být úplně suchý.

Vlastní dávkování je poměrně nepříjemné. Nižší teplota inhalované aerodisperze může v ojedinělých případech vyvolat reflexně bronchokonstrikci. U pacientů, kteří na aplikaci takto reagují, lékař většinou lékovou formu vymění nebo doporučí použití spaceru, který tento vliv omezuje. Hnací silou je tlak propelentu.

Nejčastěji jsou v této formě předepisována úlevová (krátkodobě působící) antiastmatika jako fenoterol (Berotec N), ipratropin (Atrovent N) či jejich kombinace (Berodual N), salbutamol

Obrázek 2. Aerosolové dávkovače



Ponořením tlakového balení do nádoby s vodou jednoduše zjistíme přibližné množství náplně.



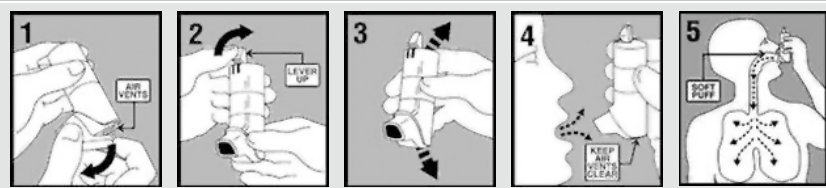
(Ecosal), v nedávné minulosti obsahovaly i kortikoidy – budesonid (Inflamida) a stabilizátory žírných buněk – cromoglykát sodný + fenoterol (Ditec), tato HVLP se však již nevyrábějí.

4. Easi-Breathe inhaler

Autohaler je vývojově mladší a pohodlnější aplikátor určený především pacientům, kteří nejsou schopni koordinace nádechu s dávkováním aerosolu.

Popis: Na první pohled připomínají aerosolový dávkovač. Uvnitř plastového krytu složeného ze dvou dílů je uložena tlaková nádoba, jak ji známe z aerosolového dávkovače. Dolní část totožná s aerosolovým dávkovačem je ukončena náustkem. Inovaci doznal vrchní díl. Pod válcovitým pláštěm opatřeným v horní části otvory pro vstup vzduchu je uložena pružina, membrána a krytka dosedající na dno tlakové nádoby. Za předpokladu, že je z náustku sejmuto ochranný kryt, uvolní pojistka

Obrázek 3. Autohaler



krytku a ta dosedne na dno tlakové nádoby. V uzavřené poloze pojistka drží krytku 3 mm nad tlakovou nádobkou, čímž brání samovolnému spuštění.

Postup: Celé zařízení funguje obdobně jako posilovač brzdného účinku motorového vozidla. Odklopíme ochranný kryt z náustku. Tím pojistka dovolí krytce dosednout na dno tlakové nádoby. Ve svislé poloze dnem vzhůru protřepeme 30 sekund. Zhluboka vydechneme. Náustek pevně obemkneme rty a opět následuje táhlý a maximální nádech. Podtlak procházející otvory ve vrchním dílu tlačí na membránu, která přes krytku stlačí tlakovou nádobu, čímž uvolní v žádaném čase aerosol. Jde tedy o klasický aerosolový dávkovač s koordinací dávkování řízené nádechem. Nádech musí být proto ke spuštění mechanismu přiměřeně silný.

Systém autohaler používá výrobce Teva s obsahem salbutamolu (Ecosal Easi-Breathe) a beclometazonu (Ecobec Easi-Breathe).

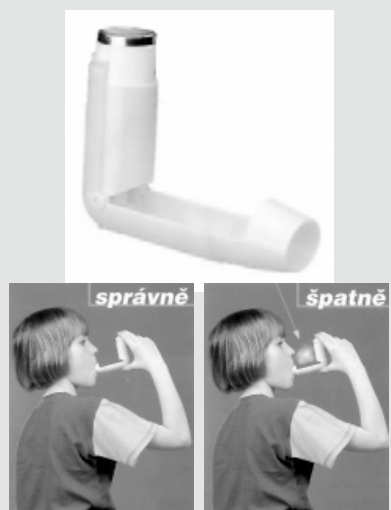
5. Inhalační nástavce

Inhalační nástavce (spacery), jsou prostředky zdravotnické techniky používající se spolu s aerosolovým dávkovačem pro pacien-

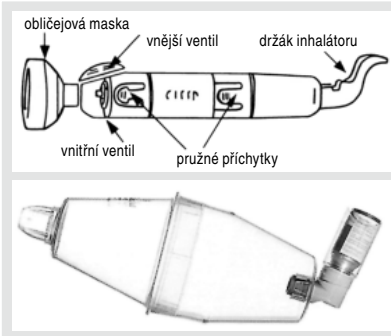
Obrázek 4. Expander



Obrázek 5. Synchroner



Obrázek 6. Spacer



ty, kteří z jakýchkoli důvodů (věk, neschopnost koordinace dávky s nádechem, nízkou vitální kapacitou plic) nejsou schopni používat samotný aerosolový dávkovač. Umožňují časové oddělení uvolnění dávky léčiva z tlakového balení. Velikostně menší obdobou spacerů jsou expandery (synchronery). Expandery jsou prodloužené aplikátory, kterými se zvětšuje vzdálenost mezi rozprašovačem a náustkem, kterým se léčí vdechuje. Zmenšuje se dráždění dýchacích cest nízkou teplotou léčiva a rychlost vstupu aerodisperze do ústní dutiny a hrtanu. Nutnost koordinace vdechu a vstřiku přípravku však expandery neovlivňují!

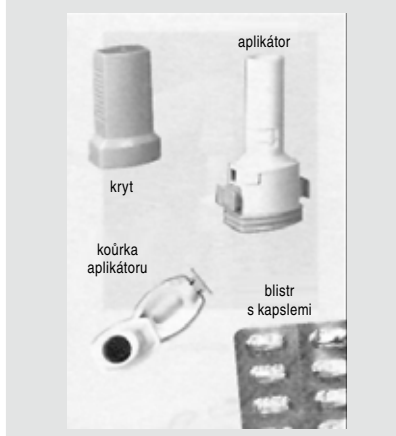
Popis: Spacery jsou uzavřené jednodurkové nádoby z plastické hmoty válcovitého nebo kapkovitého tvaru o objemu 145–750 ml. Na jednom konci je vyhlouben otvor pro vložení tlakové nádoby aerosolu. Druhý konec je zakončen jednocestným ventilem zabráňujícím zpětnému proudění vzduchu z plic, a tím kumulaci vodních par v nádobě. Zakončen je maskou pro kojence či malé děti nebo náustkem pro dospělé. Ve spacerech se zadržují větší částice, které nemohou dosáhnout plic, odpadají jejich absorpce v ústech, čímž se snižuje výskyt nežádoucích účinků.

Postup: Do vlastního spaceru se zasune tlaková nádobka aerosolu. Náustek se pevně obemkne rty a obvyklým způsobem se aplikuje postupně předepsaný počet dávek. Podle vlastních možností se několikrát nádechem inhaluje celý obsah spaceru. Při nádechu je jednocestný ventil otevřen a aerosol je pod tlakem nasáván do plic. Při výdechu přetlak vzduchu z plic uzavře ventil a vzduch odchází

otvory kolem ventilu. Pro kojence a malé děti, které ještě neovládají nádech ústy, existují spacery zakončené plastovou, pružnou maskou. Masku se jemným tlakem přiloží přes ústa i nosánek. Se spacerem se pracuje ve vodorovné poloze. Neméně důležitá je znalost správné údržby spaceru. Spacer lze do určité míry rozebrat a omýt pitnou vodou. Po opláchnutí se nechá zcela vyschnout. Před dalším použitím musí být dokonale suchý. Nikdy jej nesmíme vytírat a vysoušet tkaninou, tím by se stěny spaceru elektrostaticky nabily a náboj by ke stěnám přitahoval částice aerosolu, čímž by se narušila homogenita vdechovaného léčiva.

Spacery dostupné na našem trhu dodává firma Glaxo Wellcome pod označením Volumatic a firma Boeringer Ingelheim jako Aerochamber ve třech velikostech (pro kojence, předškolní děti a pro dospělé). V praxi se používají již cca 16 let. Expandery se standardně vybavují aerodisperze v tlakových baleních (např. Tilade, Ecobec 250 Easi-Breathe).

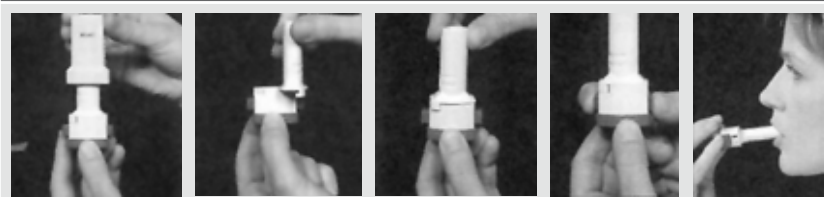
Obrázek 8. Spacer



6. Aerolizer

Jde o vývojově starší a dnes renezanční prožívající aplikační formu. O jeho určitou renezanční se pokouší farmaceutický koncern Novartis. Aerolizer dříve označovaný jako spinhaler (pro tobolky s obsahem cromoglykátu sodného) byl prostředkem zdravotnické techniky, dnes je součástí HVLP. Do něho se vkládá nosič léčivé látky nazvaný inhaleta (tvrdá želatinová tobolka s malým obsahem léčiva).

Obrázek 7. Aerolizer



Popis: Jedná se o kompaktní, malý aparát který je uzavřený plně odnímatelným víčkem. Na dně spinhaleru je komora kopírující tvar želatinové tobolky zpravidla o objemu 0,5 ml. V obou čelech komory jsou čtyři ocelové hroty mechanicky ovládané zevně přístroje určené k deformaci inhalety. Po stranách komory najdeme dva otvory pro vstup vzduchu, které ústí na její horní hraně, aby podtlakový proud vzduchu nestrhal k turbulentnímu proudění spolu s léčivem i části želatinové tobolky. Nad komorou je náustek zakončený sítí (prevence možné aspirace želatinového obalu).

Postup: Sejmeme ochranný kryt, pootočením náustku otevřeme komoru a naplníme ji jednou inhaletou. Komoru uzavřeme a stlačením bočních tlačítek perforujeme. Inhalujeme v poloze mírně nakloněné. Vstupující podtlak vzduchu strhává léčivo ze dna komory směrem k náustku. Přístroj lze omýt vlažnou vodou, následně jej necháme vysušit.

Aerolizer se používal dříve pro inhalaci kromoglykátu (Intal). Dnes je standardně dodáván s inhaletami s obsahem formoterolu (Foradil, Formovent, Formoterol – Ratiopharm) a nově též s inhaletami s obsahem budesonidu (Miflonid) firmou Novartis. Vícecívkový aerolizer se zásobníkem na šest inhalet vyrábí Boeinger Ingelheim (Inhalátor M).

7. Easyhalery

Jsou moderní, malou a tedy velmi diskretní aplikační formou. Na trh je uvedla začátkem roku 2000 finská firma Orion.

Popis: Obdobně jako turbuhalery jsou i easyhalery kompaktní strojky složené ze zásobníku, dávkovací komory, počítadla po jednotlivých dávkách a náustku.

Postup je totožný s turbuhalerem s výjimkou nutnosti protřepání systému. Inhalujeme ve svislé poloze easyhaleru, náustek je v dolní

části a otvory pro vstup vzduchu jsou tentokrát v horní části a opět musí zůstat volné. Opatrnosti je třeba dbát na zvýšenou vlhkost okolí, čemuž výrobce předchází přiloženým plastovým pouzdrům. Easyhaler je vyroben také na 200 dávek s obsahem salbutamolu (Buventol-easyhaler) a beclometasonu (Beclomet-easyhaler).

8. Turbuhalery

Jedná se o diskretní plastové aplikátory. Jsou patentem švédské firmy Astra Zeneca.

Popis: Aparát je uložen pod plastovým víčkem chránícím před vzdušnou vlhkostí. Ve spodní části je zásobník léčiva a pod ním dávkovací komora, do níž se jednotlivé dávky odměřují objemově pootočením dna turbuhaleru o 45° a zpět do okamžiku, kdy uslyšíme zřetelné cvaknutí. Nad komorou je počítadlo dávek a zásobník léčiva. Přístroj je v horní části zakončen spirálově zatočenou chodbičkou. Chodbička je konstrukčně řešena tak, aby zajistila homogenost aerosolu a je schována pod náustkem.

Postup: Uchopíme turbuhaler svisle dnem dolů tak, abychom prsty neuzavřeli otvory přívodu vzduchu. Pootočením spodní části dávkuje ze zásobníku léčivou látku do dávkovací komory. Zhluboka vydechne mimo ústí náustku, rty pevně obemkneme náustek a pod úhlem 30° táhlým, pozvolným a maximálním nádechem inhalujeme. Proud vzduchu tvořený pod tlakem plic prochází dolními otvory do dávkovací komory, kde strhává léčivo do spirálové chodbičky. Opět zadržíme dech a posléze vydechne nosem. Počítadlo dávek upozorní na posledních 20 dávek a na prázdné balení. Turbuhaler vždy uzavíráme originálním krytem. Přístroj v žádném případě nemýjeme ani neotíráme vlhkým hadříkem.

Obrázek 10. Turbuhaler



Vzdušná vlhkost by reagovala se suchým léčivem (jehož částice by se vzájemně přilepily) a tím by se znehodnotilo.

Ve formě turbuhaleru jsou vyráběna HVLP s obsahem dlouhodobě působícího β_2 mimetika – formoterol (Oxis) a kortikoidy – budesonid (Pulmicort), dále pak terbutalinu (Bricanyl) a kombinace budesonidu s formoterolem (Symbicort). Někteří pacienti si stěžují, že přístroj nefunguje, neboť mají pocit, že nic neinhaliují. Tato domněnka je dána velmi malým množstvím léčiva (řádově μg) a hlavně tím, že není příměs sacharózy či jiného plniva. Plněn je 60, 100, 120 nebo 200 dávkami léčiva.

9. Diskhalery

Nejedná se tentokrát o HVLP, ale o prostředek zdravotnické techniky a musí být tedy předepisován na poukaze PZT. Vlastním HVLP je rotadisk (celohliníkový blistr) na vrchu hladký a zespodu se čtyřmi nebo osmi jamkami obsahujícími léčivo.

Popis: Základem je plastový „šuplík“ zasunutý ve víčku a uzavřený krytem. Šuplík je složen z otočného zásobníku na příslušný rotadisk, otočného víčka s perforačním trnem a náustku zakončeného sítí, před nímž je komůrka na léčivou látku.

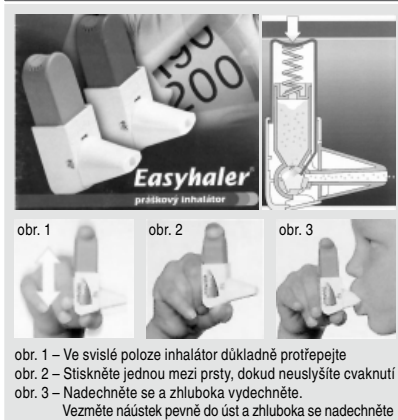
Postup: Sejmeme ochranný kryt, bočním stisknutím šuplíku jej vysuneme z víčka a vložíme rotadisk. Šuplík zasuneme zpět a v této poloze otevřením víčka, pod nímž je uložen štěteček k případnému očištění, do pravého úhlu trn víčka oboustranně perforuje blistr a jeho obsah se vysype do dávkovací komory. Víčko vrátíme do původní polohy. Následuje inhalace ve vodorovné poloze, jejímž hnacím médiem je proud vzduchu vzniklý pod tlakem tvořeným nádechem plic. Sítko před náustkem brání vdechnutí částic blistru vzniklým při perforaci. Povytažením a zpětným zasunutím šuplíku se disk pootočí a další dávka je připravena.

Rotadisky a diskhalery vyrábí koncern Glaxo Wellcome a obsahují směs laktózy a sal-

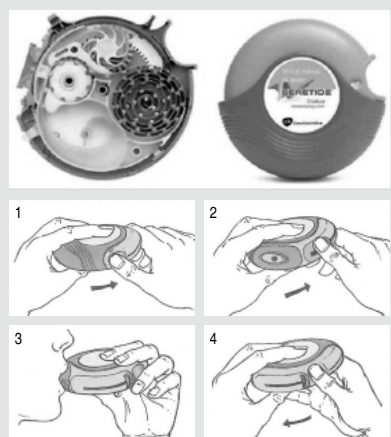
Obrázek 11. Diskhaler



Obrázek 9. Easyhaler



Obrázek 12. Diskus



- 1) Otevřít – Držte vnější tmavší kryt jednou rukou a palcem druhé ruky pootočte vnitřní kryt, dokud neuslyšíte klapnutí
- 2) Natáhnout – Natahujte páčku, dokud neuslyšíte klapnutí
- 3) Inhalovat – Dříve než přiložíte inhalátor Diskus k ústům, co nejvíce vydechněte. Pak přiložte ke rtům náustek a zvolna a zhluboka se nadechněte přes inhalátor. Inhalátor odložte a asi na 10 sekund zadržte dech. Potom pomalu vydechněte
- 4) Zavřít – Vnitřní světlejší kryt pootočte zpět, až uslyšíte klapnutí. Páčka se automaticky vrátí do původní polohy a je znovu nastavena k aplikaci další dávky.

butamolu (Ventodisks), salmeterolu (Serevent-rotadisks), beclometasonu (Becodisks) a fluticasonu (Flixotide-rotadisks).

10. Diskus

Jde o novější formu používanou pro antiastmatika.

Popis: Základem je v integrovaném pouzdře umístěný dávkovač s počítadlem na 60 dávek. Jedná se o systém, který jako celek tvoří lékovou formu. Vlastní směs léčiva a plniva je uložena do tobolek. Tobolky jsou spojeny do úzkého blistru připomínajícího filmový pás, kde jednotlivé tobolky připomínají okénka filmu. Dávkovač je v podstatě zásobník plných kapslí, z něhož proužek zavádí kapsle do komory. Zde dojde deformaci kapsle k uvolnění léčiva. Dále pak procházejí zbytky prázdných kapslí do druhého zásobníku, v němž jejich pouť dávkovačem končí.

Posun kapslí provádí páčkou pacient v čas potřeby.

Postup: Pootočením zásobníku přístroj otevřeme. Objeví se páčka, kterou přesunutím do dolní polohy otevřeme konec náustku a zároveň uvolníme dávku. Na boku zásobníku vidíme počítadlo dávek. Inhalujeme stejně jako v případě turbuhaleru, v mírně nakloněné poloze přístroje. Vlastní provedení inhalace je rovněž totožné.

Diskus vyrábí také Glaxo Wellcome s obsahem salmeterolu (Serevent-diskus), fluticasonu (Flixotide-diskus) a s kombinací salmeterolu a fluticasonu (Seretide) ve třech různých poměrech.

PharmDr. Pavel Škvor
Katedra lékárenství IPVZ
Ruská 85, 100 05 Praha 10
e-mail: skvor@ipvz.cz

Literatura

Literatura u autora.

