



# INHALAČNÍ SYSTEMY



### **I. vydání**

Názory vyjádřené v této publikaci nemusí vyjadřovat stanovisko  
vzdělávacího střediska MEDIFORUM nebo společnosti GlaxoSmithKline s. r. o.  
Připravilo vzdělávací středisko MEDIFORUM s odbornou spoluprací ČIPA o. p. s.,  
vydalo nakladatelství Maxdorf s. r. o.

Všechna práva jsou vyhrazena.

Žádná část této publikace nesmí být reprodukována,  
uchovávána ve vyhledávacím systému  
nebo převedena do jiné podoby

bez předcházejícího souhlasu majitele autorských práv.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány.  
Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.  
Obrázky 2–8, 10, 12, 13 jsou uveřejněny se souhlasem GINA.

## **MEDIFORUM 2004**

MEDIFORUM, kancelář GlaxoSmithKline s. r. o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4

Tel.: 222 001 111

Fax: 261 220 253

[www.mediforum.cz](http://www.mediforum.cz)

Copyright © GlaxoSmithKline s. r. o.

ISBN 80-7345-043-7

# AUTORSKÝ KOLEKTIV

## **Autoři:**

Eva Feketeová

MUDr. Viktor Kašák

Doc. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

## **Úvod:**

Prof. MUDr. Václav Špičák, CSc.

## **Recenzoval:**

Doc. MUDr. Petr Panzner, CSc.

**Publikace byla připravena ve spolupráci s Českou iniciativou pro astma o. p. s.**

# OBSAH

<b>Úvod (Václav Špičák)</b> .....	<b>5</b>
<b>Inhalační léčba v historických souvislostech (Petr Pohunek)</b> .....	<b>6</b>
<b>Inhalační systémy (Viktor Kašák)</b> .....	<b>8</b>
Úvod.....	8
Terminologie inhalačních systémů .....	8
Základní charakteristiky inhalačních systémů .....	9
<i>Vnitřní odpor inhalačního systému</i> .....	9
<i>Konzistence dávek</i> .....	9
<i>Celkový výdej léku</i> .....	10
<i>Respirabilní frakce</i> .....	10
<i>Aerodynamické parametry inhalovaných částic</i> .....	10
Manipulace s inhalačním systémem .....	10
Inspirační manévr .....	10
Nominální dávka léku.....	11
Plicní depozice.....	11
Biologická dostupnost.....	11
Jednotlivé inhalační systémy.....	13
<i>Aerosolové dávkovače</i> .....	13
<i>Dechem aktivované aerosolové dávkovače</i> .....	13
<i>Inhalační nástavce na aerosolové dávkovače</i> .....	15
<i>Inhalátory pro práškovou formu léku – DPI</i> .....	16
<i>Nebulizátory</i> .....	18
<b>Edukace pacientů (Eva Feketeová)</b> .....	<b>20</b>
Edukace o inhalační léčbě při první návštěvě lékaře.....	20
Edukační metody .....	20
Compliance .....	21
Praktická hlediska používání inhalačních systémů .....	22
Hygiena inhalačních systémů.....	24

# ÚVOD

Václav Špičák

Česká iniciativa pro astma o. p. s. (ČIPA) přijala za své výzvu Globální iniciativy pro astma (GINA) pomáhat uskutečňovat moderní cesty strategie péče o astma edukací lékařské obce i laiků – pacientů.

Cíl je jasný:

- vzdělávat, přesvědčit a získat lékaře primární péče i odborníky, aby ve své každodenní praxi při péči o astmatika postupovali podle obecných pravidel medicíny založené na důkazech, jak jsou formulovány v dokumentech GINA
- vzdělávat pacienty i veřejnost, informovat je o všem, co je spojeno s onemocněním astmatem a alergií, a získat je k tomu, aby porozuměli a přijali doporučený léčebný i preventivní program, který jsme pro každého z nich individuálně připravili

Úspěch v péči o astma a astmatika závisí ovšem na mnoha faktorech. Prvním je, abychom včas příznaky astmatu u pacienta rozpoznali, druhým, aby se nám podařilo v mezioborovém týmu určit příčiny, spouštěcí podněty a všechny rizikové faktory, které vznik a průběh nemoci ovlivňují, a třetím faktorem je výběr léčby a prevence.

Astma se vyvíjí a projevuje řadou klinických fenotypů, jejichž definici umožňuje nejen klinické hodnocení, ale postupně se v této problematice více a více uplatňují poznatky funkční genomiky. Podobně se i v odpovědích na farmaka promítají až z 80 % genetické vlivy a rozvíjí se nový obor – farmakogenetika. Na převod přibývajících poznatků v genetice do praxe si ovšem budeme muset ještě počkat.

Úspěchy, kterých jsme v léčbě astmatu v posledních letech dosáhli, nás někdy vedou až k nadměrnému uspokojení. I v porovnání se světem máme k dispozici všechna léčiva ve všech aplikačních variantách. Promítá se to do snížení hospitalizací pro astma, domníváme se, že nám ubývá těžkých forem astmatu, a určitě lze tvrdit, že také kvalita života astmatiků se zlepšuje. Naprosto jednoznačné je to u dětí a mladých dospělých.

Přesto však se setkáváme s tím, že nám léčba dlouhodobé protizánětlivé preventivní léčby selhává. Ptáme se po příčinách. A zde se potvrzuje, že to nejjednodušší je často nejtěžší.

Příčinou selhávání farmakoterapie může být:

- špatně zvolený lék nebo kombinace léků
- špatně zvolené dávkování
- nevhodný inhalační systém

Příčinou selhávání farmakoterapie může být pacient:

- užívající dlouhodobou léčbu nepravidelně
- neužívající léky vůbec
- nezvládající techniku inhalačního systému

Chybná inhalační technika je nejjednodušším vysvětlením selhání farmakoterapie. Nedávná studie chybovosti, kterou připravila a realizovala ČIPA, potvrdila, že i u nás téměř polovina pacientů s astmatem užívá léčiva chybně.

Proto jsme přivítali výzvu vedení Medifora vydat společně publikaci, kterou dostáváte do rukou. Mediforum, založené společností GlaxoSmithKline (tehdy ještě Glaxo), bylo u nás první, které před řadou let připravilo první edukační kurzy o astmatu a alergických onemocněních. Teorie se v nich střídala s praktickými návody. Za vedení psychologů Jiřího Lose a Miroslava Vyhnálka si tehdy alergologové vyzkoušeli simulované rozhovory s pacienty.

Edukace není nikdy dost. Návyk, aby si pacient ke kontrole u lékaře automaticky přinesl své léky, svůj aerosolový dávkovač nebo svůj inhalátor práškové formy, není zatím návykem, ale spíše vzácností. A přesto je to ta nejjednodušší forma přirozené a účinné kontroly.

Autorská trojice E. Feketeová, V. Kašák a P. Pohunek připravila úsporný, jasný text o inhalačních systémech. Přejeme této publikaci úspěšnou cestu do ordinací našich praktických i odborných lékařů, aby se zásady a pravidla správné inhalační léčby astmatu (i CHOPN) u našich pacientů staly trvalou přirozenou součástí jejich života.

Červenec 2004

Prof. MUDr. Václav Špičák, CSc.  
Česká iniciativa pro astma o. p. s.

# INHALAČNÍ LÉČBA V HISTORICKÝCH SOUVISLOSTECH

*Petr Pohunek*

Onemocnění plic a dýchacích cest se stala v posledních několika desetiletích velmi rozšířeným problémem s významnou morbiditou i mortalitou. Epidemiologická data ukazují, že především asthma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) jsou v současné době tak rozšířenými onemocněními, že způsobují značnou zdravotní i ekonomickou zátěž nejen pro jednotlivé nemocné, ale i pro celou společnost. Tyto nemoci jsou na vině velmi značnému omezení pracovní schopnosti populace, vedou k četným pracovním i školním absencím a generují enormní náklady jak přímo v nákladech na léčbu, tak i nepřímou v nákladech na snížení přesčasnosti a společenského uplatnění nemocných.

Poznatky především z poslední dekády 20. století nicméně posunuly významně vpřed znalost patogenních mechanismů obou těchto nemocí. Jsou známy základní procesy, které k rozvoji astmatu a CHOPN vedou, byly ověřeny a do praxe zavedeny léčebné postupy, které vedly k významnému ovlivnění celkové zátěže nemocných a zlepšení prognózy jejich onemocnění.

Nové léčebné postupy vycházejí především z poznání zánětu jako podstaty obou těchto nemocí. Ač jde u astmatu a CHOPN o zánětlivé procesy do značné míry odlišné a ovlivnitelné různými léčebnými postupy, dochází v léčebné praxi nejen k občasnému souběhu obou nemocí, ale i k určitému sblížení a překrývání v některých používaných terapeutických postupech.

Jedním z hlavních společných faktorů obou nemocí je zaměření léčby na řešení patologického stavu v průduškové sliznici a ve stěně bronchů. Lokalizace zánětlivých změn především ve strukturách blízkých bronchiálnímu lumen dává možnost uplatnění léčby, která působí především lokálně na bronchiální sliznici. Potřebné léky tak lze dopravit do místa jejich působení přímo, inhalační aplikací do dýchacích cest. To má velký význam především pro rychlou dostupnost podaného léku v místě potřeby. Hlavně u léků s bronchodilatačním účinkem umožňuje inhalační podání prakticky okamžitou vazbu účinné látky na receptor a tím i velmi rychlý nástup potřebného účinku bez nutnosti parenterálního podání. Inhalačně podané léky je navíc možné aplikovat ve významně nižších dávkách, než při podání orálním či parenterálním. Tato skutečnost je jedním z hlavních důvodů rychlého a rozsáhlého rozšíření inhalačně podávaných kortikosteroidů v léčbě astmatu. Ve srovnání s kortikosteroidy podávanými celkově, které často nemocného těžce zdravotně poškozovaly nežádoucími účinky, umožnily inhalační formy kortikosteroidů dosažení srovnatelného protizánětlivého účinku při daleko nižší zátěži a s velice nízkým rizikem závažných nežádoucích účinků.

Možnost inhalační aplikace různých látek do organismu je známa již od samého počátku lidské historie. Většina raných inhalačních postupů však byla zaměřena především na využití respiračního traktu jako velmi účinné resorpční brány do organismu a inhalovány byly prakticky výlučně látky se systémovými účinky. Jen vzácně to v prvopočátcích byly látky podávány s cílem léčebným. Nejčastěji byla inhalační cesta podání užívána pro látky psychotropní, což nakonec i v dnešní době můžeme stále sledovat v podobě kouření tabáku nebo inhalace návykových drog. Inhalace byly součástí řady rituálů a obřadů, podílely se i na různých magických postupech a věštibách. Původní způsob podávání byl spíše „ve velkém“, kdy byly v prostoru inhalovány kouře či páry vycházející ze spalovaných nebo odpařovaných látek. Teprve později se začala inhalace individualizovat a byly inhalovány kouře z různých typů individuálních inhalačních pomůcek, např. dýmky.

Počátek historie pokusů o lokální aplikaci léčebných látek při dechových potížích sahá rovněž velmi daleko. I zde byly první pokusy spojeny s inhalací kouře ze spalovaných potenciálně léčivých rostlin, např. rulíku zlomocného nebo durmanu. Zkoušely se i různé chemické látky, například arsen, ale inhalovány byly i nejrůznější aromatické látky, jako jsou mentol, thymol nebo eukalyptový olej. Ordinováno bylo i kouření protiastmatických cigaret. Největší rozvoj snah o aplikaci léčebných aerosolů do průdušek se datuje do 19. století, kdy byly používány různé postupy zaměřené především na uvolnění bronchospasmu u astmatu. Spolu s hledáním nejlepší a neúčinnější léčebné látky byly vyvíjeny nesčetné inhalační pomůcky, které měly pomoci lék do průdušek dopravit. Dýmky, keramické nebo skleněné inhalátory a různé rozprašovače roztoků byly neustále zdokonalovány a rozvíjeny a ještě dnes je v mnohých muzejních medicínských expozicích možno najít až neuvěřitelně důmyslné pomůcky, z nichž každá na sobě nese nějakou část potíží a strádání svých někdejších uživatelů.

V roce 1935 byla publikována práce popisující inhalaci adrenalinu při astmatu (1), hlavní rozvoj inhalačních postupů při léčbě astmatu a dalších respiračních chorob přineslo ale až období po druhé světové válce. Významným přelomem bylo především zavedení tlakového aerosolového dávkovače (pressurized metered-dose inhaler – pMDI) do léčebné praxe v roce 1956. Onemocnění astmatem u malé dcery pracovníka Riker Laboratories v USA vedlo k nápadu podávat léky z tlakové nádoby s odměřenou dávkou. Tento způsob aplikace našel velmi rychlé uplatnění u celé řady léků s lokálním účinkem a dodnes je pMDI jedním z nejrozšířenějších inhalačních systémů. Od 80. let byly inhalační postupy při použití pMDI zdokonaleny poznáním potřeby úpravy kvality a depozice aerosolu pomocí inhalačních nástavců. Ty jednak odstraňují některé problémy s koordinací aplikace a nádechu léku z pMDI, jednak v nich dochází ke změnám vlastností aerosolové dávky a tím k významnému zvýšení depozice aerosolu v průduškách. Moderní doporučené postupy požadují proto použití inhalačního nástavce při léčbě pomocí pMDI téměř pro všechny nemocné a všechny situace.

Jedním z významných přelomů v přístupu k inhalační léčbě bylo v roce 1987 přijetí Montrealského protokolu, který zakazoval produkci a používání chlorofluorokarbonů (freonů). Použití pro lékařské účely (především právě v pMDI) bylo z protokolu zprvu vyjmuta, postupně však docházelo k zpřísnění omezení a v současné době již není léky s CFC povoleno vyrábět vůbec.

Tento vývoj vedl k produkci nových typů propelentů na bázi hydrofluoroalkanů (HFA), které ovšem i významně mění vlastnosti generovaného aerosolu a depoziční vlastnosti příslušných léků. Zvýšení depozice a především výrazný vzestup periferní depozice léčiv s těmito propelenty vyžadují do určité míry i úpravy dávkování a v některých případech se změnila i indikace. Tyto léky si vcelku rychle své místo na trhu našly a dnes jsou již v běžné praxi rozšířeny. Jedním z významných zlepšení tlakového aerosolového dávkovače bylo i zavedení pMDI s automatickým spuštěním dávky nádechem (Autohaler, Easi-Breathe). První takový inhalátor byl používán již v roce 1974, komerčně se však tyto inhalátory rozšířily především od konce 80. let. Odstraňují do značné míry problém s koordinací nádechu a spuštění dávky. Je však třeba mít na paměti, že přes všechny změny, které záměna propelentů nebo úpravy spuštění dávky přinesly, jde stále o původní koncepci pMDI se všemi výhodami i nevýhodami, které z technických možností tohoto typu inhalátoru vyplývají.

Vedle vývoje nových forem a typů pMDI doznaly značného rozvoje i inhalátory pro práškovou formu protiastmatických léků. Prvním rutinně využívaným inhalátorem tohoto typu byl zřejmě Spinhaler, používaný již od roku 1969, kdy byl uveden na trh jako pomůcka pro aplikaci Intalu (dinatrium kromoglykát). Po Spinhaleru se v roce 1977 objevil jednokapslový Rotahaler, který sloužil nejprve k podávání salbutamolu, ale záhy začal být užíván i k podávání inhalačního kortikosteroidu – beklomethason dipropionátu. Hlavní vývoj inhalátorů pro práškovou formu léků však nastal v 80. a 90. letech 20. století, kdy na trh začaly přicházet některé velmi sofistikované typy vícedávkových inhalátorů s velmi dobrými depozičními vlastnostmi. Již od počátku byly dobře přijímány i nemocnými. K těmto typům patřil mezi prvními především dodnes často používaný Diskhaler, později Turbuhaler a Diskus. Vedle těchto moderních inhalátorů pro práškovou formu léků se však nadále zdokonalují i některé starší postupy, jako je například podávání léků nebulizací. Nebulizace zůstává sice méně pohodlným, zato však stále dobře účinným postupem, který je využíván především u malých dětí, u nemocných s těžší formou nemoci nebo při léčbě akutního bronchospasmu. Nebulizací se podávají i mukolytika či antibiotika u nemocných s cystickou fibrózou nebo s některými jinými chronickými záněty dýchacích cest. Nebulizátory prošly také svým technickým vývojem ve snaze zvýšit účinnost léčby. Základní typy nebulizátorů, tryskový a ultrazvukový, jsou v praxi velice rozšířeny.

Vývoj však zdaleka nekončí a inhalační léčba zřejmě stále ještě neřekla své poslední slovo. S vývojem nových léků se objevují i nové a nové inhalační pomůcky. Základem úspěchu inhalační léčby je ovšem správně předepsaný lék, podávaný správnou technikou inhalace pomocí inhalátoru, který i nemocnému dobře vyhovuje, a jehož použití jej neobtěžuje. K dosažení úspěchu při inhalační léčbě astmatu, CHOPN i dalších respiračních nemocí je tedy především potřebná dobrá komunikace nemocného a lékaře, trvalá edukace a neustálá kontrola techniky inhalace a účinku léčby.

#### **Literatura:**

1. Creaser JB, Rowe AH. Inhalation of epinephrine for relief of asthmatic symptoms. *J Allergy* 1935;6:41.

# INHALAČNÍ SYSTÉMY

Viktor Kašák

## Úvod

Asthma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) jsou morfologicky dvě rozdílné nemoci s různou prognózou a i strategií léčby. U obou nemocí jde o chronický, v současné době nevléčitelný, tedy celoživotní zánět dýchacích cest, u CHOPN je navíc postižen i plicní parenchym. Vedle společných klinických příznaků a výskytu exacerbací mají obě nemoci společnou preferenci inhalačního způsobu podání léků, což zohledňují celosvětové i celonárodní dokumenty týkající se diagnostiky, prevence a léčby astmatu i CHOPN, které byly publikovány pod záštitou WHO Globální iniciativou pro astma (GINA), resp. Českou iniciativou pro astma (ČIPA) a Globální iniciativou proti chronické obstrukční plicní nemoci (GOLD), resp. Českým občanských sdružením proti CHOPN (ČOPN).

Léky patřící mezi antiastmatika, skupina R 03, je možno podávat různými způsoby zahrnujícími cesty inhalační, perorální i parenterální. Obecně je preferováno inhalační podávání, neboť lék se tak dostává přímo do dýchacích cest, kde rychle dosahuje vysokých účinných koncentrací a přitom má minimální nebo žádné klinicky významné nežádoucí systémové účinky, protože je výrazně snížena biologická dostupnost, tedy podíl léku, který dosáhne systémové cirkulace. To se týká léků určených k dlouhodobé, preventivní léčbě, i léků určených pro úlevovou, záchrannou aplikaci při akutních projevech obou nemocí vyvolaných zhoršením obstrukce dýchacích cest. V léčebné strategii astmatu i CHOPN individuálně vybíráme pro pacienta nejenom lék, ale i vhodný inhalační systém, se kterým je nutno pacienta naučit zacházet a opakovaně kontrolovat jeho správnou inhalační techniku. Nesprávná inhalační technika a nevhodně zvolený inhalační systém, např. s ohledem na věk, kdy problémovou skupinou jsou malé děti do 5 let věku a na druhé straně senioři, mohou být příčinou léčebných neúspěchů. Proto je při léčebném neúspěchu nutno vždy nejprve zkontrolovat inhalační techniku a compliance nemocného a teprve potom změnit skladbu léků nebo jejich dávkování. Jinou variantou je ponechat léčivou látku, ale změnit inhalační systém, který bude nemocnému po všech stránkách lépe vyhovovat. Moderní inhalační léky pro léčbu astmatu i CHOPN jsou finančně nákladné a v našem systému zdravotní péče někdy zatíženy i neúnosným doplatkem pro pacienta. I z těchto důvodů je nutno někdy měnit inhalační lék za jiný v jiném, „levnějším“ inhalačním systému. Ne vždy je však možno najít finančně méně nákladnou alternativu.

## Terminologie inhalačních systémů

Česká terminologie jednotlivých inhalačních systémů je odvozena od terminologie anglické, uvedené v základním dokumentu GINA.

První skupinu inhalačních systémů tvoří inhalační systémy používající ke své činnosti stlačený hnací plyn. Sem patří aerosolové dávkovače (MDI – metered dose inhaler), aerosolové dávkovače s inhalačními nastavci a dechem aktivované aerosolové dávkovače. Kontejner aerosolových dávkovačů obsahuje nejčastěji 200 dávek léku.

Druhou skupinu tvoří inhalátory pro práškovou formu léku (DPI – dry powder inhaler). Inhalační systémy pro práškovou formu léku lze rozdělit na:

- jednodávkové (Aerolizer, HandiHaler, Inhalátor M)
- malé mnohodávkové (Diskhaler), kde je vyměnitelná kartridž pro 8 dávek léku
- vícedávkové s předem oddělenými dávkami (Diskus – 60 dávek)
- vícedávkové rezervoárové, kde je nutno dávku oddělit bezprostředně před inhalací (Turbuhaler – 60–200 dávek, Easyhaler – 100–200 dávek)

Obecným problémem inhalačních systémů pro práškovou formu léku je manipulace s velmi malým množstvím léku. Proto se využívá agregace malých dávek léku do větších částic nebo jejich navázání na nosič, kterým je krystalická laktóza. Při inhalaci z DPI dochází, někdy i za pomoci disperzní mřížky, k deagregaci větších částic na malé částice nebo k uvolnění vazby léku z nosiče.

Třetí skupinu inhalačních systémů představují nebulizátory produkující tzv. vlhký aerosol.

Dechem aktivované aerosolové dávkovače a inhalátory pro práškovou formu léku tvoří podskupinu inhalačních systémů označenou jako dechem aktivované inhalační systémy (BAI – breath-actuated inhaler).

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**
- **manipulací s inhalačním systémem**
- **inspiračním manévrem**

## Základní charakteristiky inhalačních systémů

Mezi základní charakteristiky inhalačního systému patří:

- vnitřní odpor inhalačního systému
- konzistence dávek léku
- celkový výdej léku
- respirabilní frakce
- aerodynamické parametry inhalovaných částic

Pro jednotlivé inhalační systémy však nejsou k dispozici všechny údaje vztahující se k základním charakteristikám inhalačního systému.

### *Vnitřní odpor inhalačního systému*

Vnitřní odpor inhalačního systému ( $R_D$ ) je dán konstrukcí inhalačního systému. Inhalačním systémem s nízkým  $R_D$  ( $0,055 \text{ cmH}_2\text{O}^{1/2}/\text{l}/\text{min}$ ) je Aerolizer, Diskhaler má vyšší RD ( $0,67 \text{ cmH}_2\text{O}^{1/2}/\text{l}/\text{min}$ ), ještě vyšší  $R_D$  má Turbuhaler ( $0,100 \text{ cmH}_2\text{O}^{1/2}/\text{l}/\text{min}$ ). Vnitřní odpor inhalačního systému a vnitřní odpor dýchacích cest pacienta ( $R_L$ ) je nutno překonat určitým inspiračním úsilím. Inspirační úsilí úzce souvisí s vrcholovou nádechovou inspirační rychlostí resp. s **vrcholovým inspiračním průtokem (PIF – peak inspiratory flow)**, udávaných v l/s nebo v l/min. Čím má inhalační systém menší vnitřní odpor, tím je třeba k jeho překonání menší inspirační úsilí s menším PIF. Za nízký PIF je považováno rozmezí 30–60 l/min, střední PIF 60–90 l/min, vysoký PIF 90–120 l/min. Jednotlivé inhalační systémy mají doporučené rozmezí PIF, které zaručuje optimální účinnost inhalačního systému. Aerosolové dávkovače mají obecně menší nároky na inspirační úsilí, tedy i na PIF, které je nutné pro jejich optimální funkci. Inhalátory pro práškovou formu léku mají někdy rozmezí pro doporučený PIF široké, např. efektivita pro Diskus je zaručena při PIF od 30–90 l/min, jindy je optimální rozmezí užší. Pro Turbuhaler je doporučen PIF nad 60 l/min, přičemž bylo opakovaně prokázáno, že více než 90 % dětských i dospělých pacientů s astmatem dosáhne PIF > 90 l/min. Inhalátor M, používaný především nemocnými s CHOPN k aplikaci ipratropia, má velký vnitřní odpor, který přináší mnoha nemocným s těžšími formami CHOPN problémy s jeho překonáváním, proti tomu nový HandiHaler používaný k aplikaci tiotropia má zaručenou dobrou efektivitu při PIF již od 15 l/min. Nemocnému, který není schopen dosáhnout optimální hodnoty PIF pro daný inhalační systém, není vhodné tento systém indikovat. Nelze však vyvozovat, že pacient, dosahující optimálních hodnot PIF měřených nádechoměrem, bude efektivně využívat daný inhalační systém, neboť zde hrají roli ještě další faktory.

### *Konzistence dávek*

Konzistence dávek se vyjadřuje v % nominální dávky. Konzistence dávek u inhalačních systémů pro práškovou formu léku je ovlivněna okolním prostředím, např. vlhkostí, manipulací s inhalačním systémem, např. vydechováním do inhalačního systému a inspiračním manévrem, což je nevýhodou hlavně pro rezervoárové inhalační systémy. Rovněž kapsle určené k inhalaci z jednodávkových inhalačních systémů jsou před vlivy okolního prostředí chráněny, jen pokud jsou intaktní. Diskus představuje inhalační systém s dobrou konzistencí vyjádřenou rozmezím 89–98 % při PIF 30–90 l/min bez negativního vlivu okolního prostředí. Aerolizer má 91–100% konzistenci dávek při PIF > 60 l/min, při nízkém PIF 30 l/min je konzistence 80 %. Turbuhaler má při PIF > 60 l/min stejnou konzistenci dávek jako Aeroli-

zer, ale při PIF 30 l/min klesá na 55–60 %. Easyhaler má dobrou konzistenci dávek již od PIF 28 l/min. Samotná konzistence dávek však ještě nezaručuje maximální efektivitu inhalačního systému.

## ***Celkový výdej léku***

Celkový výdej léku (mass output) je vyjadřován jako celková hmotnost léku při aktivaci v  $\mu\text{g}$  a v podstatě odpovídá podané dávce. Důležitější hodnotou je tzv. impactor mass udávající hmotnost inhalačních částic  $<10 \mu\text{m}$  zachycených v tzv. Andersenově kaskádovém impaktoru, který in vitro simuluje dýchací cesty. Hodnota se vyjadřuje v  $\mu\text{g}$  nebo v % nominální dávky.

## ***Respirabilní frakce***

Pro klinický účinek inhalačně podávaného léku je důležitější hodnota respirabilní frakce, většinou udávaná v % nominální dávky. Respirabilní frakce (FPF – fine particle fraction) představuje částice o velikosti 4,7–2,1  $\mu\text{m}$ , velmi jemné částice mají velikost  $<2,1 \mu\text{m}$ , částice  $>4,7 \mu\text{m}$  jsou označovány jako hrubé. FPF pro Diskus je 11–18 %, pro Turbuhaler 4–22 %, pro Easyhaler 32–45 %, pro Autohaler-HFA, který není ve své klasické podobě v České republice dostupný, je 44–59 %. Celkový výdej léku i FPF jsou mj. závislé na PIF.

## ***Aerodynamické parametry inhalovaných částic***

FPF spolu s aerodynamickými parametry inhalovaných částic (MMAD – mass median aerodynamic diametr udávaný v  $\mu\text{m}$  spolu s GSD – geometric standard deviation) ovlivňuje plicní depozici. Menší hodnota MMAD znamená větší možnost depozice v distálních průduškách nebo i v plicních sklípcích. Při ideálním inhalačním manévru je MMAD 4,3  $\mu\text{m}$  pro Diskus, 2,4  $\mu\text{m}$  pro Turbuhaler, 1,1–0,9  $\mu\text{m}$  pro Autohaler-HFA.

# **Manipulace s inhalačním systémem**

Manipulace s inhalačním systémem může přinášet různé těžkosti a i různé chyby – viz kapitola o edukaci.

## **Inspirační manévr**

Inspirační manévr pro DPI má několik důležitých proměnných, kam patří:

- inspirační průtok
- akcelerace inspiračního průtoku
- inspirační objem

Inspirační průtok může být konstantní anebo se postupně zvyšující. Akcelerace inspiračního průtoku hraje roli u některých inhalačních systémech, proto se u nich v doporučení správné inhalační techniky objevuje prudký a hluboký nádech. Inspirační objem, resp. usilovná inspirační vitální kapacita (FIVC), neovlivňuje ani tak celkový výdej inhalovaného léku, jako spíše penetraci a distribuci inhalovaných částic v plicích. Proti DPI není Autohaler-HFA závislý na inspiračním manévru, pro MDI nejsou k dispozici recentní údaje.

## Nominální dávka léku

Nominální dávka (nominal dose, label claim) uváděná v mikrogramech ( $\mu\text{g}$ ) může být vyjádřena různě. Může se jednat:

- **o odměřenou dávku** (MD – metered dose), což je množství léku odměřené inhalačním systémem k jednotlivé inhalaci
- **o dodanou dávku** (DD – delivery dose), což je množství léku dodané do bronchiálního stromu po jednotlivé inhalaci
- někdy je ještě používán termín **podaná dávka**, což je množství léku prokazatelně opouštějící inhalační systém při jednotlivé inhalaci

Čím větší procento z nominální dávky léku se dostane do plic, tím bude zaručena větší účinnost.

## Plicní depozice

Plicní depozice představuje množství léku vyjádřené v % nominální dávky, které se dostane na místo určení, tj. do průduškového stromu a do plicních sklípků. Na depozici se z fyzikálního hlediska podílejí tři depoziciční mechanismy:

- setrvačné zaklínění
- gravitační sedimentace
- Brownova difuze

Velmi jemné částice se mohou dostat až do plicních sklípků, ale díky difuzi mohou být vzápětí vydechuty. Velikost plicní depozice závisí na funkci plic pacienta, na použitém inhalačním systému, na inhalovaném léku a na inhalační technice. Velikost plicní depozice lze zkoumat in vitro pomocí Andersenova kaskádového impaktoru nebo in vivo pomocí gama scintigrafie a pomocí specifických farmakokinetických metod. V současné době je u aerosolových dávkovačů dokončován přechod z MDI-CFC na MDI-HFA. Je prokázáno, že u inhalačního kortikosteroidu (IKS) beklomethason dipropionátu aplikovaného z dechem aktivovaného aerosolového dávkovače Qvar, který není v ČR dosud na trhu, dochází ke zvýšení plicní depozice u zdravých dobrovolníků ze 4 % na 55 % a u nemocných s astmatem z 10–20 % na 56 %. Zvýšení plicní depozice IKS aplikovaných pomocí MDI-HFA zvyšuje účinnost léčby, ale také zvyšuje riziko nežádoucích systémových účinků velkých dávek IKS, což vedlo k doporučení snížit dávku IKS při přechodu z MDI-CFC na MDI-HFA. Na našem trhu jediný dávkovací aerosol pro nedokromil sodný, označený jako Synchroner, má jako hnací plyn HFA a díky speciálnímu inhalačnímu nástavci, který zvyšuje laminární proudění, je dosaženo plicní depozice 50–60 %. Z DPI má největší plicní depozici Turbuhaler dosahující 32–36 %. Plicní depozice z Turbuhaleru i při nízkém PIF kolem 36 l/min činila 15 %, což je průměrná plicní depozice dosahovaná při použití MDI-CFC. Easyhaler má hodnoty plicní depozice 24–26 %. Údaje pro plicní depozici inhalačního systému Diskus nejsou k dispozici. Nejmenší plicní depozici 11 % má Diskhaler. Vyšší plicní depozice automaticky neznamená vyšší terapeutickou účinnost, což platí zejména pro beta2-mimetika, kde je prokázána lineární závislost účinnosti beta2-mimetik na plicní depozici jen při malých dávkách.

## Biologická dostupnost

Systémová biologická dostupnost je jednou z farmakokinetických veličin, která vyjadřuje celkový podíl léku, který se po podání, vyjma podání intravenózního, dostává do systémové cirkulace. Pro dosažení vysoké účinnosti a zároveň vysoké bezpečnosti je u inhalačních léků důležité, aby měly nízkou systémovou biologickou dostupnost, nízkou orální biologickou dostupnost a naopak vysokou plicní biologickou dostupnost. To platí pro bronchodilatancia i pro inhalační kortikosteroidy (IKS).

Jednotlivé IKS se liší svými **farmakokinetickými vlastnostmi**:

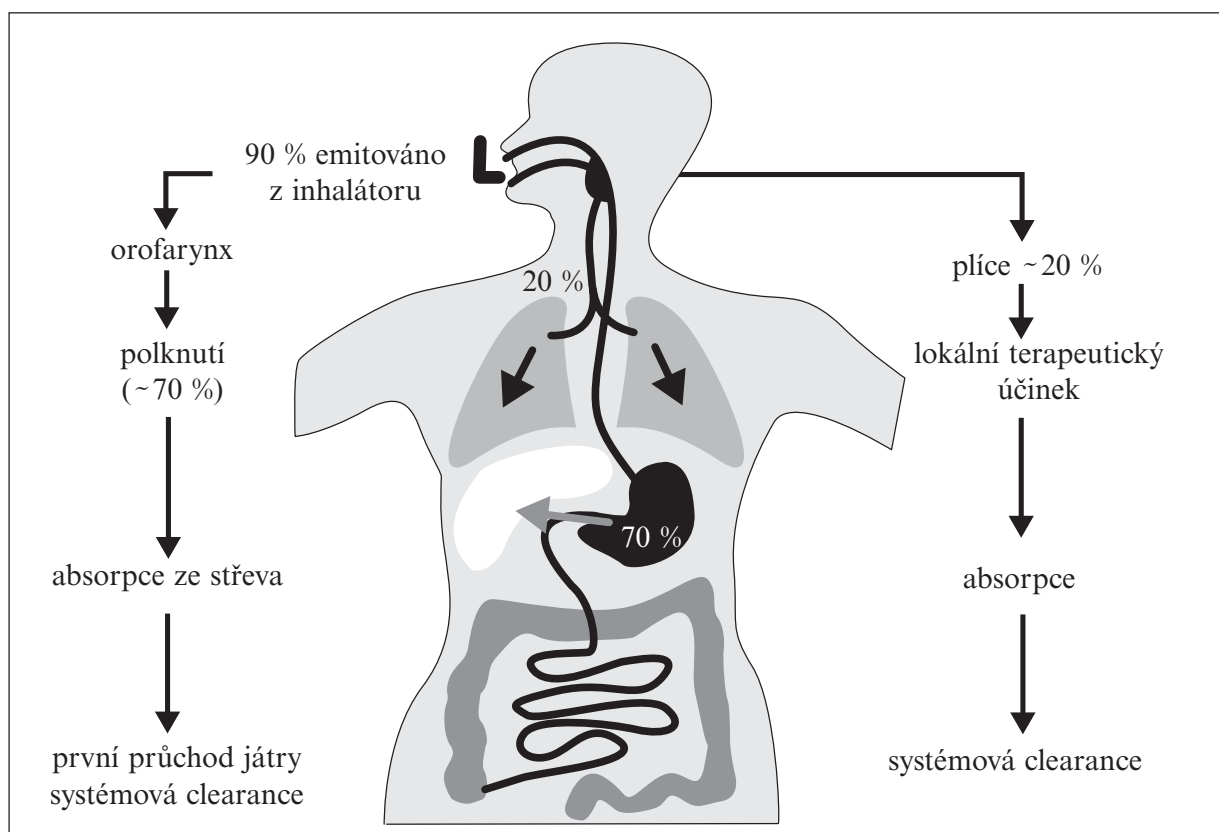
- orální biologická dostupnost
- systémová biologická dostupnost, plicní biologická dostupnost
- vazebná afinita na glukokortikoidní receptor
- navázaná frakce léčiva na plasmatické proteiny
- distribuční objem
- lipofilita
- celková systémová clearance
- prodrug struktura

Liší se i **farmakodynamickými vlastnostmi**:

- intrinsic aktivita
- plicní depozice
- rezidenční čas v plicích
- respirabilní frakce

IKS se dostávají do systému jednak spolknutím orofaryngeální depozice velkých částic, jednak absorpcí respirabilní frakce léku v plicích. Molekuly moderních IKS jsou z velké části inaktivovány při prvním průchodu játry. Neinaktivovaná část spolknutého IKS spolu s množstvím IKS, které se absorbovalo přímo do bronchiálních arterií, je zodpovědná za možné nežádoucí systémové účinky.

**Obr. 1. Osud inhalovaného léčiva**



**Poměr biologická dostupnost inhalovaného léčiva v plicích k celkové systémové biologické dostupnosti vyjádřený L: T** určuje vztah mezi žádoucím místním účinkem inhalovaného léku a jeho nežádoucími systémovými účinky. Ideální **poměr L: T by měl být roven 1,0**. Tento poměr se dá mj. zlepšit i inhalačním systémem a správnou inhalační technikou. Např. pro budesonid je L: T=0,58 při aplikaci z MDI, 0,84 při aplikaci z Turbuhaleru a 0,92 při aplikaci z Turbuhaleru a následném vypláchnutí úst. Systémové účinky IKS jsou též závislé na dávce. Nízké dávky IKS nemají klinicky významné nežádoucí systémové účinky, vysoké dávky IKS mohou mít i klinicky významné systémové účinky. Přehled dostupných dat charakterizujících inhalační systémy uvádí tabulka 1.

**Tabulka 1. Přehled dostupných dat charakterizujících inhalační systémy**

Inhalační systém	Vnitřní odpor - RD (cmH <sub>2</sub> O <sup>1/2</sup> /l/min)	Doporučený PIF (l/min)	Konzistence dávek (% nominální dávky) při optimálním PIF	Respirabilní frakce (% nominální dávky)	MMAD (μm)	Plicní depozice (% nominální dávky)
MDI-CFC		20-60			3,5	10-20
MDI-HFA*		20-60		44-59	0,9-1,1	50-60
Aerolizer	0,055		91-100			28
Diskhaler	0,67					11
Diskus		30-90	89-98	11-18	4,3	
Easyhaler		>28		32-45		24-26
HandiHaler		>15		20		19
Inhalátor M						
Turbuhaler	0,1	60	91-100	4-22	2,4	32-36

\* Údaje pro MDI-HFA jsou dostupné pro dechem aktivované MDI-HFA.

## Jednotlivé inhalační systémy

### *Aerosolové dávkovače*

Aerosolové dávkovače – MDI, kde je používán jako hnací plyn chlorofluorokarbon (CFC), jsou nyní nahrazovány MDI, kde je hnacím plynem hydrofluoroalkan (HFA). MDI mají největší nároky na správnou inhalační techniku a jsou také zatíženy největší chybivostí. CFC způsobuje ochlazení sliznice, které může způsobovat bronchospasmus. Podíl aerodynamicky velkých a rychle letících částic z MDI-CFC je vysoký, a proto je velká i orofaryngeální depozice, což je nevýhodné zvláště u IKS, kde se zvyšuje incidence systémových, ale hlavně lokálních nežádoucích účinků (orofaryngeální kandidóza, chrapot). CFC navíc patří mezi plyny, které se akumulují ve stratosféře naší planety a jsou spoluodpovědné za vytvoření ozonové díry nad Antarktidou. Proto bylo celosvětově dohodnuto jejich stažení i z medicíněného použití do roku 2005. HFA propelenty (HFA-134a, HFA-227) mají některé odlišné fyzikální a chemické vlastnosti, jako je nižší bod varu a nižší rozpustnost, a bohužel i odlišnou chuť některých léků, což vede k jejich odmítnutí některými pacienty. Salbutamol je v MDI-HFA stále v suspenzi, ale beklomethason (BDP) je v MDI-HFA v roztoku. Ipratopium i jeho kombinace s fenoterolem jsou též v roztoku. BDP aplikovaný z MDI-HFA má mnohem vyšší plicní depozici, což vedlo k doporučení změnit dávku IKS aplikovaných pomocí MDI-HFA. Částice BDP aplikovaného z MDI-HFA mají i nižší MMAD (1,1 μm), čímž dosahují terminálních bronchiolů a plicních sklípků, a proto se nabízí léčba onemocnění postihujících i alveoly. Zpočátku se zdálo, že HFA je ekologicky inertní plyn, avšak později bylo prokázáno, že HFA patří mezi skleníkové plyny, které přispívají ke globálnímu oteplování planety, a proto je pravděpodobné, že jeho užívání bude v budoucnosti také omežováno. I z těchto důvodů jsou vyvíjeny nové MDI, tzv. kapsenční nebulizátory, využívající vlhký aerosol (např. Respimat).

Syncroner Inhaler je aerosolový dávkovač s neoddělitelně zabudovaným inhalačním nástavcem, který zvyšuje podíl laminárního proudění. Zásadní je změna hnacího plynu z CFC na HFA.

### *Dechem aktivované aerosolové dávkovače*

Dechem aktivované aerosolové dávkovače odstraňují problém s koordinací ruka-nádech nebo ruka-mozek. Na našem trhu je k dispozici pouze Easi-Breathe, kde je jako hnací plyn HFA, což přináší stejné výhody jako u MDI-HFA. Charakteristiky Easi-Breathe jsou odvozovány od charakteristik inhalačního systému Qvar. Přehled MDI dostupných na trhu v České republice je uveden v tabulce 2.

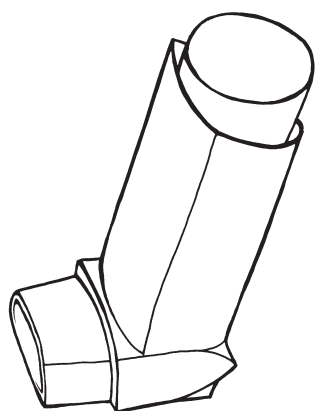
**Tabulka 2. Inhalační systémy – aerosolové dávkovače (MDI) dostupné v České republice**

Inhalační systém	Typ	Výrobce	Účinná látka	Komerční název léku
Aerosolový dávkovač (MDI)	aerosolový dávkovač	GlaxoSmithKline	salbutamol	Ventolin N
		Boehringer-Ingelheim	fenoterol	Berotec N
		Boehringer-Ingelheim	fenoterol/ipratropium bromid	Berodual N
		Boehringer-Ingelheim	ipratropium bromid*	Atrovent
		Boehringer-Ingelheim	ipratropium bromid	Atrovent N
		Chiesi	beklo methason*	Clenil
		Shering-Plough	beklo methason*	Aldecin
		GlaxoSmithKline	beklo methason**	Becotide Inhaler
		GlaxoSmithKline	beklo methason*	Becloforte Inhaler
		Boehringer-Ingelheim	budesonid*	Inflamida
		GlaxoSmithKline	fluticason	Flixotide Inhaler N
		Hexal, Salutas	kromoglykát*	Cromo hexal
Easi-Breathe	dechem aktivovaný aerosolový dávkovač s možností použití inhalačního nástavce - Optimiser	IVAX	salbutamol	Ecosal Easi-Breathe
		IVAX	beklo methason	Ecobec Easi-Breathe
Syncroner Inhaler	aerosolový dávkovač s nástavcem	Aventis	nedokromil	Tilade Mint

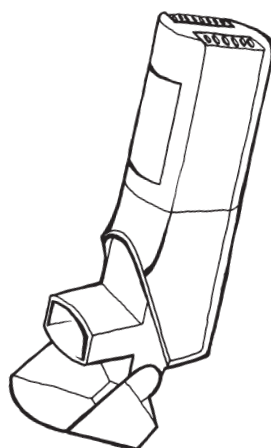
\* V aerosolovém dávkovači je použit jako hnací plyn chlorofluorokarbon (CFC), jedná se o MDI-CFC.

\*\* Becotide Inhaler má jako hnací plyn HFA, i když nemá v názvu „N“.

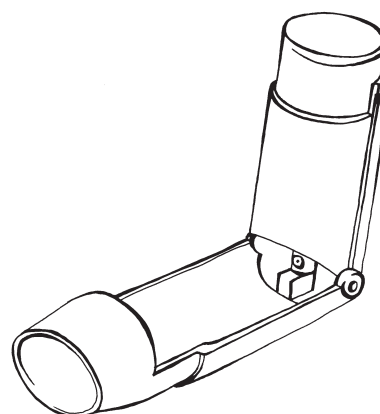
**Obr. 2. MDI – Metered dose inhaler**



**Obr. 3. Easi-Breathe**



**Obr. 4. Syncroner Inhaler**



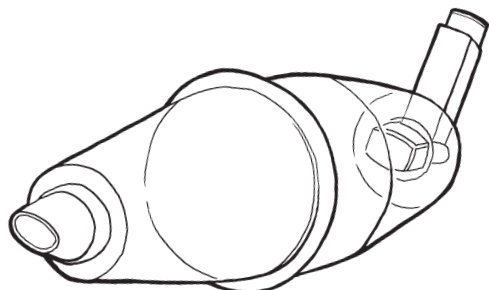
## Inhalační nástavce na aerosolové dávkovače

Inhalační nástavce na aerosolové dávkovače odstraňují problémy s koordinací ruka-nádech, bez ohledu na jejich objem, což přináší výhodu pacientům, kteří nedokáží z jakýchkoliv důvodů správně používat MDI. U kojenců lze s výhodou používat inhalační nástavce, jejichž objem je 350 ml za předpokladu dostatečně malého mrtvého prostoru obličejové masky. Velkoobjemové inhalační nástavce o objemu 500 ml výrazně snižují orofaryngeální depozici léků, neboť dojde k zachycení velkých částic, ke snížení podílu velkých částic v aerosolu a ke snížení rychlosti částic aerosolu a nevýrazně zvyšují plicní depozici léku. Tím je zvýšena topická účinnost inhalačních léků a snížena četnost lokálních i systémových nežádoucích účinků, což je výhodné zvláště pro aplikaci IKS. Rovněž bylo klinicky prokázáno, že při léčbě exacerbace astmatu má podávání inhalačních bronchodilancí pomocí MDI s inhalačním nástavcem stejný účinek jako jejich aplikace pomocí nebulizátoru. Přehled inhalačních nástavců dostupných v České republice je uveden v tabulce 3.

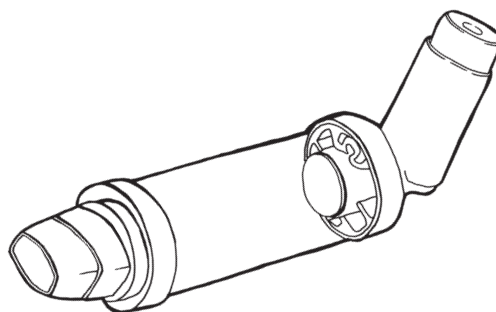
Tabulka 3. Inhalační nástavce dostupné v České republice

Specifikace	Výrobce	Velikost komory	Kód v seznamu PZT/ preskripční omezení	Komerční název
Aplikátor aerosolových přípravků	GlaxoSmithKline	750 ml	03593/ ALG, TRN, ORL, PED	Volumatic
Aplikátor aerosolových přípravků	GlaxoSmithKline	350 ml	18970/ ALG, TRN, ORL, PED	Babyhaler
Inhalační nástavec s maskou pro děti	Trudell Medical London	145 ml	19676/ALG, TRN, ORL, PED	AeroChamber Plus
Inhalační nástavec s náustkem a signaličním zařízením	Trudell Medical London	145 ml	19738/ ALG, TRN, ORL, PED	AeroChamber Plus
Inhalační nástavec s náustkem a signaličním zařízením pro dospělé	Trudell Medical London	145 ml	19739/ ALG, TRN, ORL, PED	AeroChamber Plus
Inhalační nástavec s maskou pro kojence	Trudell Medical London	145 ml	19740/ ALG, TRN, ORL, PED	AeroChamber Plus

Obr. 5. Volumatic



Obr. 6. AeroChamber Plus



## Inhalátory pro práškovou formu léku – DPI

Inhalátory pro práškovou formu léku – DPI, mají proti MDI výhodu ve snadnějším použití, neboť jde o dechem aktivované inhalační systémy, a tudíž odpadá nutnost koordinace ruka-nádech a nemocný může vdechnout odměřenou dávku i na několikrát. DPI jsou obecně doporučeny dětem od 6 let věku, ale lze je používat i pro mladší děti od věku 4 let. Praotcem DPI je jednodávkový Spinhaler (Fisons), určený pro inhalaci kromoglykátu sodného, který byl vyvinut v roce 1967. Prvním rezervoárovým mnohodávkovým DPI byl Turbuhaler vyvinutý v roce 1987 (Astra). Z tohoto období je i Diskhaler (Glaxo), což je malý mnohodávkový DPI s vyměnitelnou kartridží pro 4–8 dávek, stejná firma později vyvinula mnohodávkový Diskus. Ostatní DPI jsou variantami na první DPI, proto jsou někdy označovány jako generické DPI. Vývoj se nezastavuje a objevují se nové DPI, jako je Twisthaler (Shering-Plough), Novolizer (Sofotec/Asta Medica), Tajfun (Focus Inhalation), JAGO (SkyePharma), Airmax (IVAX). DPI můžeme hodnotit podle výše zmíněných charakteristik inhalačních systémů, avšak pro většinu DPI nejsou potřebná data všeobecně dostupná. O komplexní hodnocení se pokouší recentní publikace z roku 2003, která uvádí srovnávací tabulku mnohodávkových DPI, které jsou dostupné na britském trhu, tabulka byla zkrácena na mnohodávkové DPI dostupné na trhu v ČR (tabulka 4). Obecnou výhodou všech DPI je jejich ekologická inertnost. Manipulace s malým množstvím léku vedla výrobce DPI k navázání léku na nosič, kterým je krystalický monohydrát laktózy. Laktóza též slouží, díky chuťovému vjemu, k verifikaci, že DPI funguje. Velmi malá část nemocných však laktózu nesnáší, ať již z důvodů alergie či jiných, a tím jim prakticky nelze současné DPI předepisovat. Přehled DPI dostupných na našem trhu je uveden v tabulce 5.

**Tabulka 4. Srovnání mnohodávkových DPI dostupných na trhu v České republice**

	Turbuhaler	Diskhaler	Diskus	Easyhaler
Maximální počet dávek v blistru	NA	8	60	NA
Maximální počet dávek v rezervoáru	200	NA	NA	200
Počítadlo dávek	ne/ano	ano	ano	ano
Zabezpečení předávkování	ano	ano	ano	ano
Upozornění na poslední dávky	ano	ne	ano	ne
Uzamčení	ne	ano	ano	ne
Znovunabití dávkami	ne	ano	ne	ne
Laktózový nosič	ne/ano	ano	ano	ano
Podobnost v zacházení s MDI	ne	ne	ne	ano
Počet operačních manévrů	6	8	6	7
Snadnost přípravy dávky	++	+	+++	+++
Snadnost čištění	+++	+	++	+++
Odolnost inhalačního systému vůči poškození	+++	+	++	++++
Nezávislost FPF na PIF	ne	ne	ano	ne
Ochrana před okolní vlhkostí	ano	ano	ano	ano

NA - nelze aplikovat

Ne/ano - v novějším Turbuhaleru pro Symbicort je již počítadlo dávek i laktózový nosič

FPF - respirační frakce

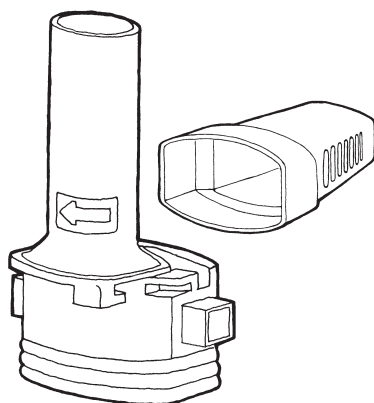
PIF - vrcholový nádechový průtok

**Tabulka 5. Inhalační systémy pro práškovou formu léku (DPI)**

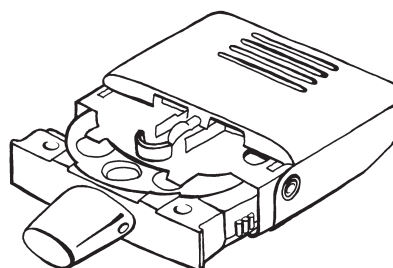
Inhalační systém	Typ	Výrobce	Účinná látka	Komerční název léku
Aerolizer	jednodávkový - kapsle	Novartis	formoterol	Foradil
			beklo methazon	Miflason
			budesonid	Miflonid
Diskhaler*	malý mnohodávkový s vyměnitelnou kartridží	GlaxoSmithKline	salbutamol	Ventodisks
			beklo methazon	Becodisks
			beklo methason	Becotide Diskhaler
Diskus	mnohodávkový - dávkovací pásek	GlaxoSmithKline	salmeterol	Serevent Diskus
			flutikason	Flixotide Diskus
			salmeterol/flutikason	Seretide Diskus
Easyhaler	mnohodávkový - reservoár dávek	Orion Pharma	salbutamol	Buventol Easyhaler
			beklo methazon	Beclomet Easyhaler
			budesonid	Giona Easyhaler
HandiHaler*	jednodávkový - kapsle	Boehringer - Ingelheim	tiotropium	Spiriva
Inhalátor M*	jednodávkový - kapsle - zásobník na 6 kapslí	Boehringer - Ingelheim	ipratropium bromid	Atrovent Inhaletten
			fenoterol/ipratropium bromid	Berodual Inhaletten
Turbuhaler	mnohodávkový - reservoár dávek	AstraZeneca	terbutalin	Bricanyl Turbuhaler*
			formoterol	Oxis Turbuhaler
			budesonid	Pulmicort Turbuhaler
			budesonid/formoterol	Symbicort Turbuhaler

\*Inhalační systém není součástí balení léku, proto je nutno jej předepsat na zvláštní poukaz PZT (Prostředky zdravotnické techniky, „fialový seznam“, Podskupina 10 - pomůcky respirační a inhalační)

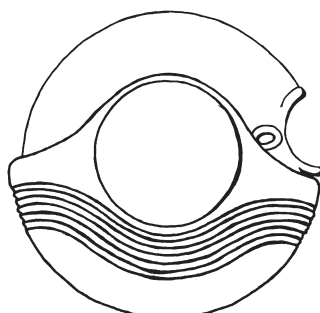
**Obr. 7. Aerolizer**



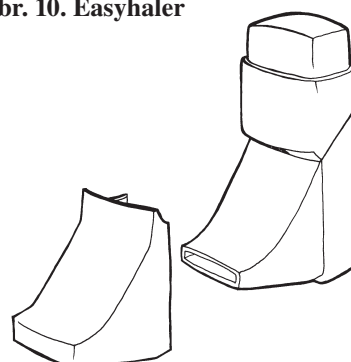
**Obr. 8. Diskhaler**



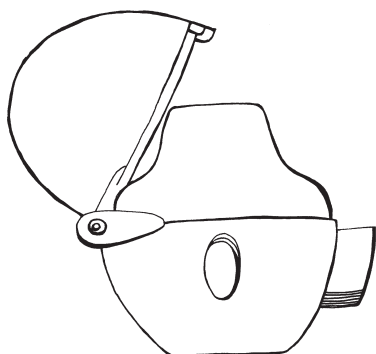
**Obr. 9. Diskus**



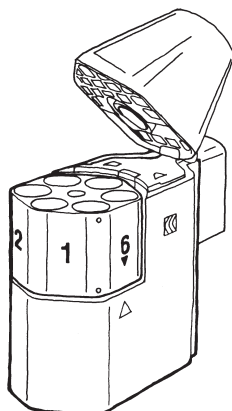
**Obr. 10. Easyhaler**



Obr. 11. HandiHaler



Obr. 12. Inhalátor M



Obr. 13. Turbuhaler

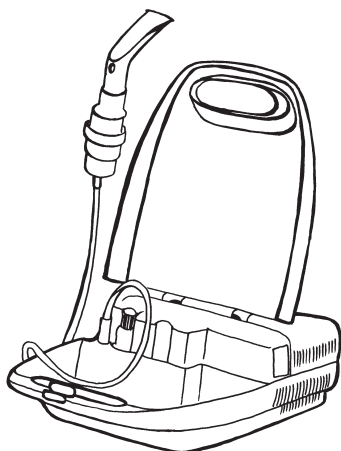


Ve světě je v současné době používáno přes 20 inhalačních systémů. Jejich téměř kompletní seznam a návod na správné použití je dostupný na [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com). V kapitole „Inhaler Charts for use with Gina Documents“ se kliknutím na název inhalačního systému objeví jeho náčrt a návod na správnou inhalační techniku, korigovaný podle NARTC (National Asthma Respiratory and Training Center).

## Nebulizátory

Nebulizátory generují tzv. **vlhký aerosol**. Nebulizátory se dělí na ultrazvukové a na kompresorové, tj. tryskové. Starší a méně výkonné typy ultrazvukových nebulizátorů nedosahovaly takového výkonu (plnicí objem 2–4 ml, rychlost vzduchu 5–8 l/min), aby jimi mohly být nebulizovány suspenze léků, což se prakticky týká jediného kortikosteroidu určeného k této formě aplikace, kterým je budesonid. Částice suspenze budesonidu k inhalaci mají MMAD 2,2–2,9  $\mu\text{m}$ . Konvenční tryskové nebulizátory mají konstantní výkon, s nepřetržitou produkcí aerosolu, což přináší velké ztráty při úniku léku do okolního vzduchu. Dechem asistované tryskové nebulizátory mají konstantní produkci aerosolu, která se zvyšuje při nádechu. S dechem synchronizované tryskové nebulizátory produkují aerosol pouze během nádechu. Technickým vrcholem jsou tzv. AAD tryskové nebulizátory (adaptive aerosol delivery devices), které monitorují pacientův dechový vzor a pulzně produkují aerosol pouze během prvních 50% nádechu. Pokud je užívána při nebulizaci maska, např. u malých dětí nebo u nemocných v bezvědomí, je nutná kontrola těsnosti masky na obličeji. Pokud by maska dobře netěsnila, je nebezpečí průniku aerosolu do oka, kde mohou podávané látky vyvolat nežádoucí účinky (např. ipratropium může vyvolat glaukomový záchvat). Přehled léků určených k nebulizaci dostupných v České republice udává tabulka 6.

Obr. 14. Kompresorový nebulizátor Porta-Neb



**Tabulka 6. Přehled léků určených pro nebulizaci dostupných v České republice**

Galenická forma	Výrobce	Účinná látka	Komerční název léku
Roztok pro nebulizaci	GlaxoSmithKline	salbutamol	Ventolin roztok
Roztok pro nebulizaci	Boehringer-Ingelheim	ipratropium	Atrovent roztok
Roztok pro nebulizaci	Boehringer-Ingelheim	fenoterol/ipratropium	Berodual roztok
Suspenze pro nebulizaci*	AstraZeneca	budesonid	Pulmicort suspenze

\* *Nehodí se pro nebulizaci pomocí ultrazvukových nebulizátorů s malým výkonem*

### Literatura

1. Globální strategie péče o astma a jeho prevenci. Eds. Špičák V, Kašák V, Pohunek P. ČIPA, Jalna, 2003. 188 s.
2. GINA Workshop Report. [updated November 2003]. Dostupný z [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO, Publication No. 2701, 2001. 100 s.
4. Světová iniciativa o chronické obstrukční plicní nemoci. ČOPN, Vltavín, 2001. 210 s.
5. Smith IJ, Parry-Billings M. The inhalers of future? A review of dry powder devices on the market today. *Pulm Pharm Ther* 2003;16:79–95.
6. Larhrib H, Martin PG, Marriot Ch, Prime D. The influence of carrier and drug morphology on drug delivery from dry powder formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 2003;257:283–296.
7. Bronsky EA, Grossman J, Henis MJ, et al. Inspiratory flow rates and volumes with the Aerolizer dry powder inhaler in asthmatic children and adults. *Curr Med Res Opin* 2004;20(2):131–137.
8. Chew NYK, Can HK. In vitro aerosol performance and dose uniformity between the Foradile Aerolizer and Oxis Turbuhaler. *J Aer Med* 2001;14(4):495–501.
9. Kašák V. Turbuhaler. *Alergie* 1999;4:98–100.
10. Chlumský J. Diskus. *Alergie* 1999;4:222–224.
11. Kamin WES, Genz T, Roeder M, et al. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. *J Aer Med* 2002;15(1):65–73.
12. Kašák V, Feketeová E, Špičák V. Analýza chybovosti v užívání inhalačních systémů v léčbě astmatu. *Alergie* 2004;6(Suppl.1):42–48.
13. Derendorf H. Relevant pharmacokinetic parameters for determining efficacy and safety in inhaled corticosteroids. *Eur Respir Rev* 2004;13(90):62–65.

# EDUKACE PACIENTŮ

*Eva Feketeová*

Edukace pacienta je kontinuální proces, jehož cílem je poskytnout astmatickému pacientovi případně jeho rodině přiměřené informace a nácvik dovedností tak, aby se nemocný cítil dobře a aby mohl podle předem stanoveného plánu přizpůsobovat medikaci svému stavu.

Edukace pacientů je vedle farmakologické léčby, monitorování nemoci a odstranění spouštěčů jedním z klíčových bodů vedoucích k dosažení plné kontroly astmatu. Správná edukace snižuje morbiditu a mortalitu na astma, umožňuje docházku do zaměstnání, do školy, snižuje náklady na zdravotní péči i nepřímé náklady. Základem efektivní edukace je dobrá komunikace a spolupráce mezi pacienty a zdravotními sestrami, odbornými lékaři i lékárníky. Edukace by měla být zaměřena i na zdravotnický personál, aby pacient dostal odborně správné, identické informace a dovednosti v používání inhalačních systémů a pomůcek.

## Edukace o inhalační léčbě při první návštěvě lékaře

Při první návštěvě je třeba pacientovi poskytnout:

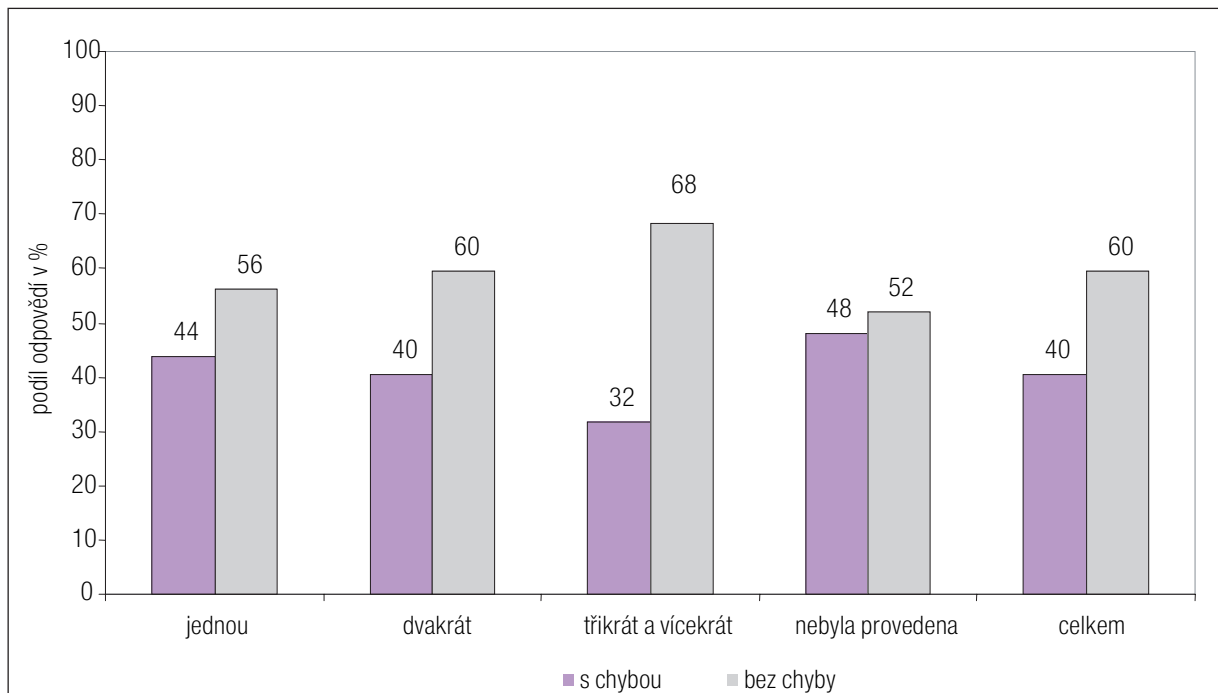
- Jednoduché informace o způsobech možné léčby a zdůvodnění, proč je mu doporučován konkrétní léčebný postup. Pacientovi lze předvést různé inhalační pomůcky a on sám se může podílet na rozhodování, která z nich je pro něho nejvhodnější.
- Předvedení a naučení správné inhalační techniky s pomocí trenažerů nebo inhalačních systémů s placeby.
- Vysvětlení rozdílu mezi záchrannou tj. rychle působící a dlouhodobou preventivní léčbou.
- Radu, jak monitorovat svůj stav pomocí sledování četnosti příznaků nebo měřením vrcholové výdechové rychlosti (PEF).
- Písemný léčebný plán, jak postupovat při léčbě akutních záchvatů u pacientů, kteří mají v domácí péči nebulizátor, rozpis a správné ředění léků k nebulizaci.

## Edukační metody

Metodu edukace je třeba zvolit individuálně u každého pacienta s ohledem na jeho věk, vzdělání a gramotnost. Největší efekt má poskytnutí informací ústně s následným doplněním dalšími formami – ukázkou, písemnými materiály, skupinovou výukou, video a audio programy, diskusními a přednáškovými akcemi. Edukace by se měla provádět u pacientů všech věkových skupin. Specifickou skupinou, které je třeba věnovat zvýšenou pozornost, jsou děti a senioři nad 65 let věku. U malých dětí je edukace zaměřena na rodiče, ale už tříleté dítě je možno naučit jednoduchým dovednostem. U seniorů je třeba edukovat ještě další osobu, která je schopna na nemocného dohlédnout.

Všichni pacienti potřebují získat určité zásadní informace a dovednosti. Většinu informací je nutné pacientům individuálně přizpůsobit a podávat je postupně. Pro udržení pozitivních změn v návycích je zapotřebí sociální a psychologické podpory. Měli bychom pravidelně kontrolovat, jak pacient rozumí informacím a na jaké úrovni jsou jeho praktické dovednosti. V analýze chybovosti v používání inhalačních systémů, která byla provedena na 32 alergologických a pneumologických pracovištích, bylo na vzorku 523 pacientů s perzistujícím astmatem z celé České republiky prokázáno, že opakovaná edukace signifikantně snižuje chybovost v inhalační technice (obr. 15).

**Obr. 15. Chyby podle počtu edukací v %**



Sestry, které prováděly toto hodnocení inhalační techniky pacientů, považují edukaci všech inhalačních systémů za snadnou (80 %) a pacienti hodnotí poučení o inhalační technice jako srozumitelné (97 %). Přesto je třeba edukaci opakovat a inhalační techniku opakovaně kontrolovat. Bylo potvrzeno, že opakovaná kontrola inhalační techniky snižuje chybovost. Dobrá edukace je lékem proti bezbrannosti, zoufalství, rezignaci a závislosti na zdravotním zařízení a jeho léčebné péči.

## Compliance

Problémem inhalační léčby bývá někdy menší ochota k přijetí tohoto druhu léčby samotným nemocným. Medicínský termín označující vztah pacienta k léčbě se nazývá „compliance“ a český překlad znamená vyhovění, svolení či ochotu. Podobným termínem je adherence, což lze překládat jako přilnutí k léčbě či dodržování léčby. Klinické studie u dospělých i dětí prokázaly, že téměř 50 % pacientů nedodržuje léčebný plán při užívání pravidelné preventivní léčby. Na nedodržení léčebného plánu se mohou podílet např.:

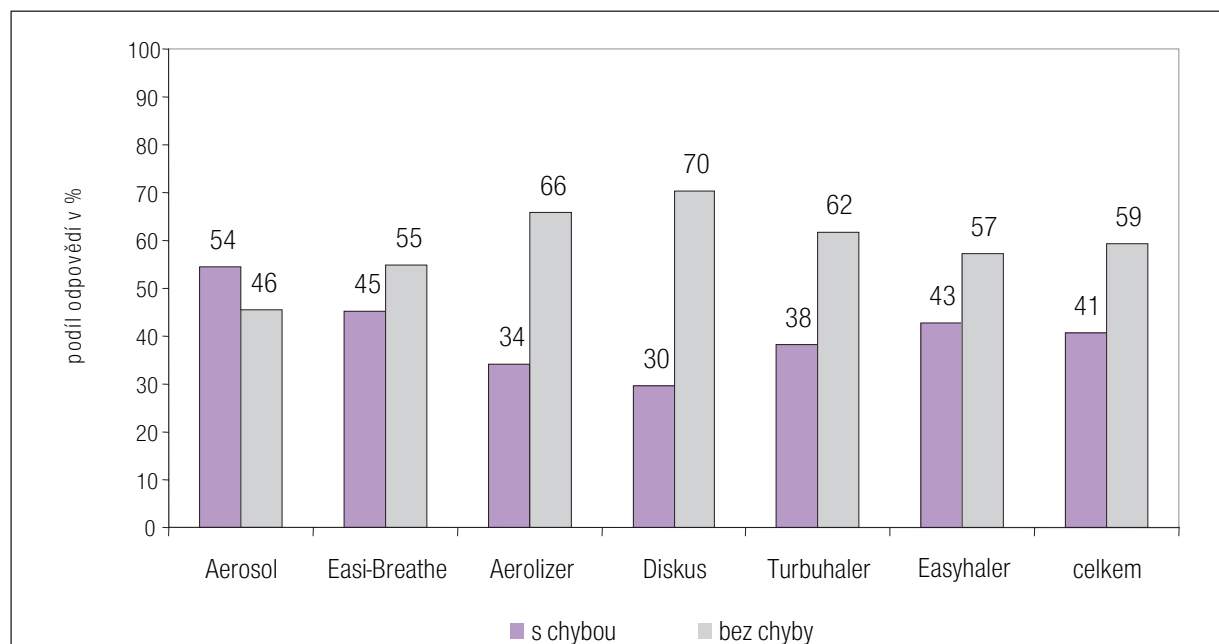
- Problémy s inhalační technikou
- Komplikovaný režim léčby (ideální je léky podávat 1krát nebo 2krát denně)
- Vedlejší účinky léků
- Cena léků (resp. doplatky pacientů)
- Neporozumění instrukcím nebo jejich chybění
- Nespokojenost se zdravotním personálem
- Špatný dohled, nácvik a sledování
- Zapomnětlivost – výhodou je, pokud má inhalační systém počítadlo dávek a když upozorní, že lék dochází

Compliance pacientů se obvykle zvyšuje, pokud pacient přijme diagnózu astmatu, ví, že má astma pod kontrolou a věří, že léčba astmatu je bezpečná. Ke zvýšené compliance přispívá i pocit určitého ohrožení astmatem. Základem úspěchu je dobrá komunikace. K té přispívá příjemné, přátelské chování zdravotníků, upoutání pozornosti v interaktivním dialogu. Pacienty je třeba povzbuzovat a pochválit. Je dobré si stanovit společné cíle a poskytovat vhodné, každému pacientovi přizpůsobené informace.

## Praktická hlediska používání inhalačních systémů

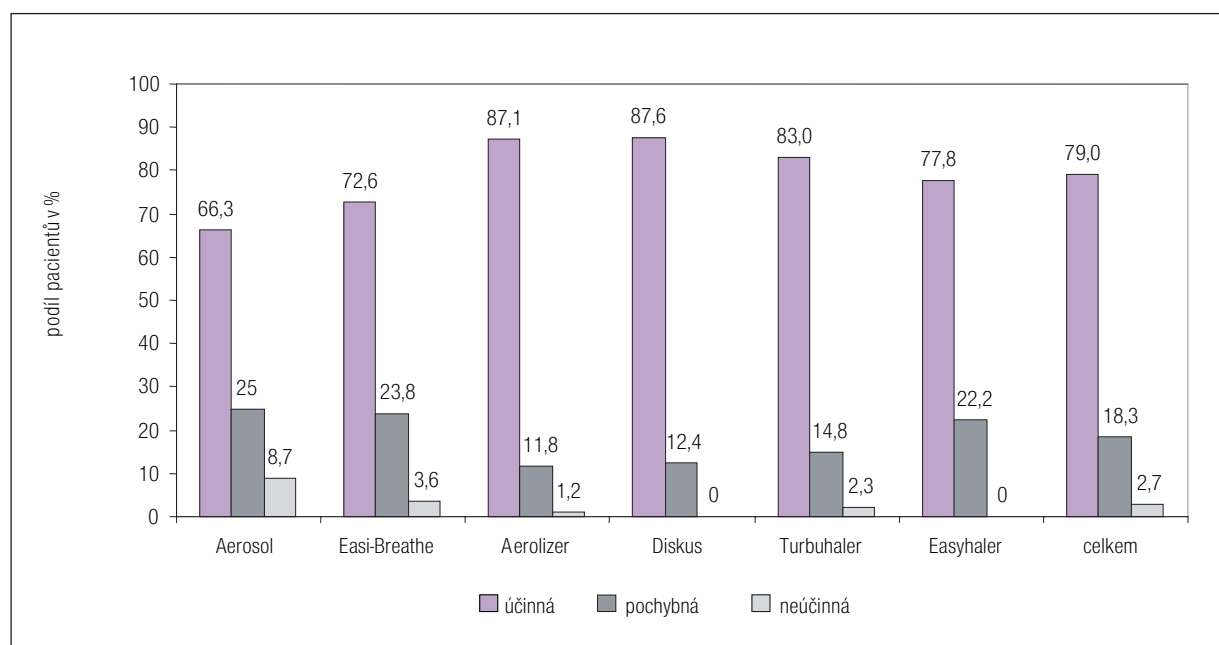
Výše zmíněná analýza chybovosti inhalačních systémů prokázala, že celkem 41 % pacientů udělá jednu či více chyb v inhalační technice (obr. 16).

**Obr. 16. Chybování při používání jednotlivých inhalačních systémů v %**



Přestože většinu chyb nemusíme nutně považovat za závažné, 3 % pacientů inhalují zcela neúčinně (bez výdeje léku) a 18 % pacientů má špatnou inhalační techniku s výdejem jen části léčebné dávky (obr. 17).

**Obr. 17. Porovnání celkové metodiky aplikace inhalačního systému**



Tato analýza byla provedena na nejčastěji používaných inhalačních systémech na našem trhu – Aerosolový dávkovač (MDI), Easi-Breathe, Aerolizer, Diskus, Easyhaler a Turbuhaler. Jednotlivé chyby byly hodnoceny podle návodů na použití uvedených v příbalových letácích zmíněných inhalačních systémů a návodů na použití uvedených v publikaci „Co máte vy a vaše rodina vědět o astmatu“.

Léky v aerosolovém dávkovači i dechem aktivovaném aerosolovém dávkovači (Easi-Breathe) mají jako hnací plyn HFA (hydrofluoroalkan – bezfreonový hnací plyn), rovněž tak Syncroner má již jako hnací plyn HFA. Pokud je lék ve formě čistého roztoku, což se týká beklomethason propionátu, není třeba před použitím inhalátor protřepat. Některé léky v aerosolových dávkovačích se nepodařilo vyrobit v roztoku, ale jsou ve formě suspenze jako např. salbutamol, a je proto nutno je před použitím protřepat. Pro snadnost edukace a vyvarování se možné chyby doporučujeme protřepat před použitím všechny MDI.

U všech inhalačních systémů je třeba před aplikací léčivé dávky vydechnout mimo náustek a pak vložit náustek do úst a nadechnout, zejména je to důležité u DPI.

Jednokapslové inhalátory pro práškové formy léků mají zdánlivě složitou manipulaci s kapslí, ale pacient se vizuálně přesvědčí, že vdechnul celý obsah kapsle, a tím se může zvýšit jeho compliance. U těchto inhalátorů bychom měli pacienta poučit i o vyjmutí kapsle z blistru.

U aerosolového dávkovače je závažnou chybou nesejmutí ochranného krytu náustku, špatná koordinace nádechu a stisknutí kontejneru a stisknutí kontejneru dvakrát během jednoho nádechu. Inhalační techniku významně zjednoduší inhalační nástavec. Odpadá potřeba koordinace nádechu a zmáčknutí kontejneru. Určitou nevýhodou inhalačního nástavce je jeho velikost.

Inhalační systém Easi-Breathe prokázal ve zmíněné analýze poměrně velkou chybovost, i když se předpokládá, že tento systém má jednoduchou inhalační techniku (odpadá potřeba koordinace nádechu a stisknutí kontejneru). Raritní a závažnou chybou u tohoto systému je neaktivování inhalátoru zavřením a znovuotevřením krytky náustku před dalším nádechem.

U inhalačního systému Diskus je raritní a závažnou chybou neotevření náustku.

Závažná a nejčastější chyba u Turbuhaleru je jeho naklánění o více než 45 % při dávkování léku.

U inhalačního systému Aerolizer nejsou chyby v inhalační technice závažné.

Při používání Easyhaleru byla prokázána závažná chyba v aktivování dávky během nádechu a raritní chybou je neotevření krytu náustku.

Závažnou chybou v používání nebulizátorů je ředění léků k nebulizaci destilovanou vodou. Léky k nebulizaci ředíme fyziologickým roztokem. Léky používané k nebulizaci jsou ve formě roztoku a je možné získat potřebné množství léku buď určitým počtem kapek nebo pomocí injekční stříkačky. Pacienty bychom měli injekčními stříkačkami a jehlami vybavit a naučit je dodržovat určité hygienické zásady. Léky k nebulizaci se uchovávají v lednici, roztoky k ředění mohou být uchovávány při pokojové teplotě. U nebulizátorů je nutná výměna filtrů podle doporučení výrobce.

# Hygiena inhalačních systémů

Tabulka 7. Hygiena inhalačních systémů

Inhalační systém	Způsob čištění	Četnost čištění
Aerosolový dávkovač	Vyndat kovovou nádobku, sejmout kryt náustku, plastový kryt a náustek opláchnout teplou vodou, nechat uschnout.	Podle potřeby
Syncroner	Vyndat kovovou nádobku, sejmout víčko náustku, proplachovat horkou vodou po dobu jedné minuty, nechat dokonale uschnout.	2× týdně
Easi-Breathe	Vyšroubovat horní část plastového obalu (tuto část nikdy neomývat), vyjmout kovovou nádobku, dolní část plastového obalu s náustkem opláchnout teplou vodou a důkladně vysušit.	1× týdně
Diskus	Nečistí se.	
Turbuhaler	Vnější část náustku čistit suchým hadříkem, nikdy nepoužívat vodu ani jinou tekutinu.	1× týdně
Easyhaler	Náustek čistit suchým hadříkem, nepoužívat vodu.	Podle potřeby
Aerolizer	Čistit přiloženou pinzetou nebo suchou utěrkou.	Podle potřeby
HandiHaler	Opláchnout otevřený aplikátor teplou vodou a nechat důkladně uschnout na vzduchu.	Podle potřeby
Inhalátor M	Inhalátor otevřít, vyjmout bubínkový zásobník, omýt celý inhalátor pod tekoucí vodou, nechat důkladně uschnout.	Podle potřeby
Diskhaler	Podle návodu vyjmout zásobník, kartáčkem, který je součástí každého Diskhaleru, odstranit veškerý zbylý prášek.	Podle potřeby
Inhalační nástavce	Namočit na 15 min do vlažné vody se saponátem, opláchnout v čisté vodě, otřepat, nechat uschnout, neotírat. Je možno je vysušit fénem.	Před prvním použitím, pak 1-2× týdně
Nebulizátory	Rozebrat nádobku na jednotlivé díly, odejmout náustek, vymýt jednotlivé díly v teplé vodě s přídavkem čistícího přípravku na nádobí, opláchnout pod tekoucí vodou a nechat uschnout. Možno vysušit fénem. Hadici není třeba čistit.	Po každém použití









Projekt podporovalo MEDIFORUM,  
vzdělávací a doškolovací oddělení GSK

Číselný kód publikace MDF25040804