

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 52. 647-653. 2008.

Az asztma inhalációs kezeléséről

Dr. Kádár László



Bevezetés

Az asztma egy olyan krónikus betegség, amely tünetei révén nagymértékben befolyásolja a betegek mindennapjait, fizikai teljesítő képességét, rontja a beteg munkahelyi, iskolai teljesítményét, szűkíti szociális és szabadidős aktivitását, feszültséget, félelmet és depresszív tüneteket okoz. Így az asztmások életminősége szinte minden vizsgált részterületen csökkent [1-4] és egészében is elmarad az „egészséges” (nem asztmás és nem krónikus légúti beteg) populációhoz képest [5, 6].

Az asztmás életminőséget befolyásoló tényezők közül a kor, a nem és a légzésfunkció hatását vizsgálva a kapott eredmények rámutatnak, hogy a nők életminősége elmarad a férfiakétól, így tehát több figyelmet kell fordítani a nőkre az asztma gondozása során [7, 8]. Mivel a légzésfunkciós értékek és az életminőség között csak közepes korreláció áll fenn, elmondható, hogy bár a légúti obstrukció objektíven mérhető, az eredmények alapján mégsem lehet megfelelően megítélni, hogy a beteg hogyan érzi magát. A FEV₁ (erőltetett kilégzés első másodpercében a tüdőből eltávozott levegő térfogata) érték lehet normális, ugyanakkor a beteg sok esetben szorong, gyakran él át valós, vagy álrohamokat, gyakran használja rohamoldó-szerét, állapotát a tüneti naplóban súlyosabbnak ítéli meg, mint a valóság.

Napjainkban az asthma bronchiale kezelésének alapja a gyógyszerinhaláció. Az 50-es évektől kezdve terjedtek el széles körben azok az eszközök, melyek segítségével lehetőség nyílt gyógyszerek tüdőbe juttatására. Az inhalációs kezelés karrierje annak nyilvánvaló előnyeiben alapul: a kezelés hatékony, biztonságos és olcsó. Ugyanakkor nem tagadhatóan hátrányokkal is jár. Az egyre többféle inhalátor helyes használatának elsajátítása nem kevés feladatot ró a betegre és az őt gondozó egészségügyi szakszemélyzetre. E feladat részben a gyógyszerészek és gyógyszerértári (szak)asszisztensek vállát is nyomja, hiszen a túlszűfolt szakrendeléseken a beteg nem mindig kapja meg a kellő tájékoztatást, és ilyenkor – érthetően – a gyógyszer kiadásakor szeretne információhoz jutni. Ezért igen fontos, hogy a gyógyszerértárban dolgozók is tisztában legyenek az inhalációs kezelés elvi és gyakorlati alapjaival.

Az inhalációs kezelés előnyei és hátrányai

Az inhalációs kezelés legnagyobb előnye abból fakad, hogy a gyógyszer közvetlenül a célszervbe, a tüdőbe

Az asthma bronchiale az életminőséget jelentősen rontó krónikus megbetegedés. A hazai és nemzetközi ajánlások alapján kezelésében az inhalációs terápia a főszerep. Szerző hangsúlyozza az inhalációs kezelés előnyeit, nem feledkezve meg annak hátrányairól sem. Összefoglalja a gyógyszerek légutakba juttatásának elvi alapjait, ismerteti az inhalációs eszközök típusait, használatuk előnyeit és buktatóit. Kitér két modern porinhalációs eszköz, a diskus és a turbuhaler hatásfokának ismertetésére. Hangsúlyozza, hogy a gyógyszerésztsadalom megfelelő ismeretek nélkül nem képes megfelelő minőségű kommunikációra az asztmás betegekkel.

juttatjuk. Ebből következően a kezelés

- *hatékony*, mert kis dózisok elegendőek a kívánt hatás eléréséhez,
- *gyors*, mert hörgőtágításnál a gyógyszer egyenesen a receptorhoz jut,
- *biztonságos*, mert
 - kevés mellékhatással kell számolnunk, illetve
 - a beteg és környezete gyakorlottá válik az inhaláció technikájában és egyúttal a rohamoldásban is, hiszen annak leghatásosabb módja gyors hatású β_2 -receptor-agonista inhalációja.

Az inhalációs kezelés *hátrányokkal* is jár, mert

- *eszközigényes*,
- *compliance igényes*, mert a beteg aktív vagy passzív együttműködésére van szükség, gyermekkorban a beteg környezetének aktív közreműködését is igényli,
- *bizonytalan a dozírozás*, ugyanis kérdés, hogy a beadott gyógyszerből mennyi jut a tüdőbe.

Az asztmagondozás célja a megfelelő kontroll elérése. E cél elérésében a betegoktatás alapvető fontosságú. A betegoktatás során a rendszeres gyógyszeresedőket képessé kell tenni arra, hogy pontos gyógyszerismereten alapuló döntést hozzanak. Javítani kell gyógyszerhasználatuk hatásfokát, hiszen a hatóanyag szervezetbe juttatása bármilyen inhalátorból megfelelő használati technikát igényel a páciensről, a bevétel precizitása hatással van a terápia potenciális sikerére [9, 10].

Az inhalációs kezelés elvi alapjai

Inhalációs gyógyszerbevitel során aeroszolt juttatunk a tüdőbe. Az aeroszol olyan diszperz anyagállapot, mely gázt és benne finoman eloszló folyadékcseppeket és/vagy szilárd anyagot tartalmaz. A mindennapi élet-

ben a folyadékkal képzett nedves aeroszolt ködnek, míg a porral képzettet füstnek nevezzük. A kettő kombinációja például a nagyvárosi légszennyezés következtében létrejött füstköd (szmog). Az inhalációs kezelés során alkalmazott eszközök egy része (gyógyszerporlasztó, adagolószelepes inhaler) ködöt, míg az újabb szerkezetek (porbelégzők) füstöt képeznek.

Terápiás célunk az, hogy az aeroszol lehető legnagyobb hányada érje el a tüdő megfelelő receptorokban gazdag részét, ott leülepedjen, majd a bejuttatott gyógyszer a lehető legtovább maradjon a receptorok környezetében. Ez az aeroszol számos tulajdonságától függ. Meghatározó a részecskék alakja, átmérője, a különböző átmérőjű részecskék megoszlása (polidiszperz rendszerekben), az aeroszol higroszkópos tulajdonsága, az aeroszolfelhőben lejátszódó interakciók [11].

Az inhalált részecskék mérete alapvetően meghatározza, hogy azok – megfelelő inhalációs technika esetén – elérhetik-e a tüdőt. A 6 µm-nél nagyobb átmérőjű részecskék gyorsan kiülepsznek az őket sodró légáramból a garat és a nagylégutak falára, ezért nem jutnak el a tüdőig. Az 1 µm-nél kisebb partikulumok nem tudnak leülepedni, így a kilégzett levegő szinte teljes mértékben kisodorja azokat a légutakból. Az inhalációs gyógyszerek tüdődepozíciójának vizsgálatakor a különböző szemcsenagyságú részecskék elkülönítésére elterjedten használják az Andersen-féle impaktort. Ez a szerkezet kilenc részecskeátmérő-tartományt képes megkülönböztetni. Egyfelől a 9 µm átmérőnél nagyobb és a 0,4 µm átmérőnél kisebb, valamint a 9; 5,8; 4,7; 3,3; 2,1; 1,1; 0,7 és 0,4 µm-es átmérők közé esőket. A szerzők többsége egyetért abban, hogy a terápiás aeroszolak hasznos részecskénagysága 2,1–4,7 µm közötti. Az inhalációs eszközök egyik fontos paramétere tehát az úgynevezett finomrészecske-tömeg (*fine-particle mass*, FPM), amely arról ad tájékoztatást, hogy a képzett gyógyszer aeroszolban a szemcsék milyen hányada esik 2,1–4,7 µm közé. Megjegyzendő, hogy az új, hidrofluoroalkán (HFA) hajtógáz aeroszolak esetében a hasznos részecskeméret akár 1 µm-re is csökkenthető.

Aeroszol-inhaláció során a részecskék jelentős része elvész az inhalációs eszköz és a célszerv közötti úton. Az alábbi pontokon követhető, hogyan változik a gyártó által megállapított dózis, amíg eléri a tüdő receptorait (az első lépés kivételével folyamatosan csökken). A veszteség lehetséges okait zárójelben olvashatjuk.

- A gyártó által megadott dózis (esetleges pontatlanság a dózis betöltésénél; csak rezevoárral rendelkező eszközöknél kell számításba venni).
- Az inhalációs eszköz által betöltött dózis (az eszközben: spacerben, adapterben, szájrészen stb. marad a hatóanyag egy része);
- Az eszközből kijutó dózis (a levegőbe, az arcra stb. kerül a hatóanyag egy része);

- A belégtett dózis (a szájban, az orrban, a garatban és a nagylégutakban is lecsapódhat a hatóanyag egy része);
- A tüdőbe jutó dózis (a kilégzés során távozik a hatóanyag egy része);
- A hatás helyére eljutó adag.

A klorofluorokarbon (CFC) hajtógáz adagolószelepes inhalerekre – ha a beteg elmulasztja felrázni az eszközt belégzés előtt – nagy pontatlanság jellemző a kimért dózis tekintetében. Ez a pontatlanság a HFA hajtógáz aeroszolak és a porinhalátorok esetében jóval kisebb mértékű. Tökéletesen begyakorolt eszközhasználat esetén is marad azonban gyógyszer az eszközben. A légkörbe elsősorban gépi porlasztók esetén jut gyógyszer, míg az arcra történő lecsapódás a gépi porlasztók mellett a maszkos-toldalékos adagolószelepes inhalerekre jellemző. A túlságosan nagy (kb. 6 µm-nél nagyobb átmérőjű) és a túlságosan nagy sebességgel belégtett szemcsék nagy része a szájban, a garatban és a nagylégutakban csapódik le. A lecsapódás mértéke függ az aktuális belégzés karakterisztikájától és időtartamától, valamint a felső légutak egyénenként változó geometriájától. Egyes vélemények szerint, ha nagyobb ellenállású belégző segédeszközt használunk, akkor a megerőltető belégzéstől távol a garat, és ezzel csökken az ott lecsapódott aeroszolmennyiség [12]. Az orr szűrő funkciója terápiás aeroszolinhaláció esetén nem kívánatos, mégis számolnunk kell vele, ha maszkkal használunk gépi porlasztót vagy adagolószelepes inhalert. A túlságosan kicsiny (kb. 1 µm-nél kisebb átmérőjű) részecskék döntő hányada a korábban említett ok miatt kilégzésre kerül, így ez a mennyiség a klinikai hatást számottevően nem befolyásolja.

Az inhalációs eszközök három alaptípusa

Gépi porlasztók

Áramforrást igénylő, drága, kis-közepes hatásfokkal üzemelő szerkezetek. Szerepük leginkább a hörgőrendszerben felhalmozódó váladék eltávolításában van. Az asztma mindennapi kezelésében ritkán kerülnek használatra, ugyanakkor status asthmaticus ellátása során nagy segítséget jelentenek. Előnyük, hogy nem igénylik a beteg együttműködését, segítségükkel több gyógyszert egyszerre porlaszthatunk, illetve, hogy súlyos állapotú beteg ellátása során a porlasztott gyógyszer mellé oxigént adagolhatunk.

Adagolószelepes inhalerek (spray)

Az elsőként széles körben elterjedt és ma is használatos eszközök a spray-k (*pressurised metered dose inhaler* – pMDI). Kis méretük és olcsóságuk tette lehetővé az asztmás betegek inhalációs kezelésének világ-

méretű elterjedését. A gyógyszeren kívül koagulációt (a gyógyszerreszecskek összecsapódását) gátló felületaktív anyagot, tartósítószer, kenőanyagot és kondenzált hajtógázt tartalmaznak. Ez utóbbi adja az aeroszolképzéshez szükséges energiát.

Az alábbi *hátrányait* kell megemlítenünk:

- A korrekt spray-használat nem egyszerű dolog, mivel a spray elsütését és a belégzést jól össze kell hangolni (*hand-lung coordination*). Ideális esetben az elsütés és a belégzés megkezdése egy időben történik, de az elsütés után 0,2 másodpercen belül a belégzést mindenképpen el kell kezdeni. Ezen felül a belégzést teljes egészében kontrollálni kell. Gyakori tapasztalat, hogy asztmások kontrollált belégzését spray használatkor még pontos instrukciókkal sem sikerül javítani.
- A spray-t használat előtt mindig fel kell rázni. Ha a felrázás elmarad – ez gyakori hiba – a kiáramló gyógyszer mennyiség csökken, az adagolás bizonytalanává válik.
- A spray hajtógáza kis térfogatban helyezkedik el, nagy nyomás alatt. Elsütéskor a kiáramló gáz nyomása gyorsan csökken, térfogata nő. Ez a folyamat hőelvonással jár, amely lehűti a légutakat (hideg freonhatás). A hideg gáz a garathoz érve reflexesen leállíthatja a belégzés folyamatát, a hörgőrendszerbe érve pedig bronchospasmust okozhat.

A spray-használat hátrányait toldalékhasználattal küszöbölhetjük ki.

A *toldalékhasználat előnyei* a következők:

- A spray-t be- és kilégző szeleppel ellátott toldalékkal használva a kooperáció igénye minimálisra csökkenthető. Ideális esetben a beteg szájon át, lassan, egyenletesen lélegzik.
- A spray-től távolodó aeroszorból elpárolog a hajtógáz, a maradék a környezet hőmérsékletére melegszik, így a hideg freonhatással nem kell számolnunk.
- Ezen felül a tüdőbe jutó gyógyszer mennyisége is megnő.

Jelenleg szájszutorával és maszkkal ellátott, műanyagból és fémből készült, kis és nagy volumenű toldalékok használatosak a beteg életkorától és kooperációs képességétől függően. A maszkos toldalék használata gyakorlatilag nem igényel együttműködést a beteg részéről, így azt csecsemők és kisdedek kezelésénél választjuk. A műanyagból készült toldalékok falán – azok elektrosztatikus feltöltődése miatt – a befűjt gyógyszer mennyiség nagyobb része csapódik ki és vész el, mint fém toldalék esetén. A nagy térfogatú toldalékok jobb hatásfokúak, mint kisebb térfogatú társaik, de használatukkor figyelembe kell venni, hogy szelepek általában nehezebben mozog (erősebb belégzést igényelnek). Tisztában kell lennünk azzal is, hogy a befűjt aeroszol – a választott gyógyszertől függően – műanyag toldalékban kb. 10 másodpercig, míg fém

toldalékban kb. 30 másodpercig stabil, így a kiszíváshoz nagyobb légzőtér fogat (*tidal volume*) szükséges. Éppen ezért nagy volumenű toldalékokat csak három éves kor fölött használunk. A hazánkban megvásárolható toldalékok egy kivétellel műanyagból készülnek. Csupán egyetlen fémből készült kis volumenű (250 ml) toldalék kapható, a NES spacer™ (AstraZeneca). A toldalék hatékonyságát az említetteken felül befolyásolja a be- és kilégző szelepek minősége.

A *toldalékhasználat hátrányai*:

- A toldalékhasználat egyik fő hátránya az, hogy a betegnek egy kényelmetlenül nagy méretű tárgyat kell magával hordania.
- Maszkkal ellátott toldalékok esetében problémát okoz, hogy a gyermekek elsősorban orron át lélegeznek be és az orrüreg – teljesítve elsődleges funkcióját – a belélegzett aeroszol jelentős részét kiszűri.
- Kisdedeknél emellett gyakori probléma a túl szapor, felületes, lihegő légzés, míg nagyobbaknál a túl erőteljes belégzés okoz gondot.
- A gyermekek egy része nehezen szokja meg a maszk használatát, fejét rángatva nehezíti az inhalációs kezelést.
- Csecsemőknél és kisdedeknél a maszk arcra helyezésekor néhány másodperces apnoe jelentkezhet, amely rontja az inhaláció hatásfokát, hiszen műanyag toldalékban mindössze kb. 10 másodpercig stabil a gyógyszer aeroszol.
- A toldalékok belégző és kilégző szelepe közti rész – ami maszkos toldaléknál a maszk belső térfogatával is kiegészül – holt térnek minősül, mely annál nagyobb dózisvesztést okoz, minél kisebb a beteg légzőtér fogata. Tudnunk kell, hogy minél kisebb gyermeknél alkalmazunk spray kezelést, a képzett aeroszol annál kisebb hányada éri el a tüdőt.

Porbelégzők

A porinhaláció ötlete az asztma kezelésében nem újdonság. Már az 50-es évek óta próbálkoznak szteroidpor inhalációjával. A modern porbelégzők kifejlesztésével a gyártók a spray-használat hátrányainak kiküszöbölését célozták meg. A porbelégzőkben a gyógyszer nagyobb részecskekben tárolódik önmagában vagy vivőanyaggal kevert állapotban. Az erőteljes belégzés keltette turbulens áramlás osztlatja el a nagyobb szemcséket finom részecskek halmazává.

Előnyeik:

- Használatukat könnyű megtanulni. Nincs szükség sem az elsütés és belégzés összehangolására, sem hajtógázra, hiszen a belégzés keltette légáram hozza létre az aeroszolt, amely ezzel a légárammal együtt le is sodródik a tüdőbe.

- Használatukat könnyebb megtanítani.
- Ellentétben a spray-használattal, itt nem egyenletes áramlásra, hanem maximálisan erős belégzésre van szükség a hatásfok optimalizálásához. Ez előny és egyben hátrány is. Előny, hiszen a maximális erőki-fejtés eléréséhez kevesebb kontrollra van szükségünk, mint a lassú, egyenletes, nem túl gyenge, de nem is túl erős belégzés eléréséhez. Hátrány azért, mert a betegek az otthoni rutin során elkényelmesednek és már nem hajtják végre maximális erővel a belégzést.
- Környezetet károsító anyagokat nem bocsátanak ki.

Hátrányaik:

- A betegek fent említett elkényelmesedése egy bizonyos – eszközfüggő – belégzési csúcstartás (*peak inspiratory flow rate*: PIFR) érték alatt rontja a manőver hatásfokát.
- Drágábbak, mint a spray-k.
- Még újak, világszerte nem terjedtek el annyira, mint a spray-k, így helyes használatuk kevésbé közismert. Egy New Jersey-ben végzett vizsgálat szerint a különböző egészségügyi dolgozók átlagosan 78%-ban ismerték helyesen a spray használatot, míg a Diskus[®]-használatra vonatkozó kérdésekre 63,2%-uk, a Turbuhaler[®]-használatra vonatkozó kérdésekre pedig 52,4%-uk tudta a helyes választ. Mindhárom eszközt összevetve, az eszközhasználat bemutatása során legjobb eredménnyel a szakorvosok végeztek, őket sorrendben a háziorvosok, gyógyszerészek, nővérek és a rezidensek követték. Külön figyelmet érdemel, hogy az eszközökről legkevesebbet (52%) a nővérek tudtak [13]. Ennek a ténynek az ismerete igen fontos minden légúti betegekkel foglalkozó gyermekosztályon, hiszen ezeken az osztályokon nővér végzi az inhalációs kezelést.

Az inhalációs eszközök összehasonlításának nehézségei

Az inhalációs eszközök vizsgálatánál leginkább arra kíváncsiak, hogy az adott eszközből *in vitro* és *in vivo* körülmények között a gyártó által megállapított dózis mekkora része hasznosul a tüdőben. Ez az adat ugyan nagy súllyal bír, mégis a gyógyszer hatásosságát meghatározó tényezők közül csupán az egyik. Mégis, mint azt látni fogjuk, a klinikai válasz interpretálásának nehézségei miatt kitüntetett szereppel bír. Ha a klinikai válaszra vagyunk kíváncsiak, az gyors hatású β_2 -receptor-agonista esetében percekben belül mérhető (hörgőtágító hatás). Mégsem egyszerű a helyzet, hiszen a helyes döntés dózis-hatás görbe felvételét kívánja meg. Ehhez olyan betegekre van szükség, akiknek reverzibilis bronchospasmus van, mely az adott gyógyszerrel dózisfüggően oldható [14]. Olyan betegeket kell tehát be-

választani a vizsgálatokba, akiknek annál jobban oldódik bronchospasmusuk, minél több hörgőtágítót kapnak. Ez azért nehéz feladat, mert az asztmások zöme a terápiás tartományban adott hörgőtágítóra maximális broncholysissal válaszol [14]. Gyermekpopulációban ilyen betegeket találni még nehezebb, mint felnőttek között. A tanulmányok jelentős részében a szerzők nagy dózisok hatását vizsgálják, így a dózis-hatás görbe meredeken felívelő szakaszának vizsgálatára nem nyílik lehetőség. Porbelégzők összevetésénél problémát jelent, hogy két eszköz összehasonlítása akkor ideális, ha ugyanazt a gyógyszert, ugyanabban a dózisban tartalmazzák [14]. A gyógyszergyártók saját molekuláikat általában saját inhalációs eszközükben teszik hozzáférhetővé, nehezítve a direkt összehasonlítást. Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy klinikai vizsgálatok esetén laboratóriumi körülmények között történik a gyógyszer-inhaláció a légzés egyidejű monitorozásával úgy, hogy a beteg – saját légzési görbét követve a monitoron – kontrollálja a légzését [14]. Ez befolyásolja a belégzési folyamatot és eltávolítja a vizsgálatot a való életől. Látjuk tehát, hogy hörgőtágító gyógyszerek vizsgálata esetén milyen nehézségekkel kell szembenézni. Ezek a nehézségek hatványozódnak inhalációs szteroidok esetén, ahol a dózis-hatás görbe ellapult, a hatás hetek múlva várható és megítélése sokkal problematikusabb.

A porinhalációs eszközök összehasonlítása

Porinhalációs eszközöket *in vitro* és *in vivo* módon hasonlíthatunk össze.

In vitro módszerek

Az *in vitro* módszerek alkalmazása során egyrészt meghatározzák az adott inhalációs eszközből kiszívott gyógyszer arányát a gyártó által megadott dózishoz képest, másrészt a képződött aeroszol szemcseátmérő-megoszlását vizsgálják, különös tekintettel a korábban említett finom részecskék arányára (FPM). A legtöbb *in vitro* tanulmányban állandó sebességű légáramlással dolgoznak, melyet egy vákuumpumpa hoz létre állítható PIFR értékkel. Ritkábban használt, de precízebb módszer az úgynevezett „elektromos tüdő”, mellyel egy valódi beteg belégzési karakterisztikája hozható létre laboratóriumi körülmények között. A PIFR érték döntő adat, mértéke betegcsoportoktól függetlenül gyakorlatilag meghatározza az inhalációs nyomásgörbét [15]. Ugyanakkor nem lehet összemenni a konstans áramlási értékkel és rögzített belégzési manőverrel dolgozó vizsgálati módszerek eredményeit, mert az igaz, hogy a PIFR határozza meg a belégzés karakterisztikáját, de az nem biztos, hogy konstans belégzési áramlásérték esetén ugyanolyan tüdődepozíciót kapunk, mint fiziológiás belégzés esetében.

In vivo módszerek

A tüdődepozíció *in vivo* meghatározására három módszer használatos.

- A gyógyszert radioaktív izotóppal jelölhetjük, majd az izotóp sugárzását megmérjük a tüdő felett. Ennek a módszernek gyermekek esetén etikai gátjai vannak, hiszen ionizáló sugárzásnak teszik ki a beteget. Ezen felül gondot okoz az is, hogy a vizsgálat csak arra nyújt bizonyítékot, hogy a belégtet anyag elérte a tüdő adott részét. Gyógyszerbejuttatás esetén azonban ez nem elég, hiszen arra vagyunk kíváncsiak, hogy a molekula a receptorához kapcsolódott-e. A tüdőbe jutott gyógyszersejcsék, illetve azok aggregátumai a hörgők falára csapódva a nyálkahártyát borító nyálkafilm tetején a csillómozgástól hajtva anélkül is kisodródhatnak az alsó légutakból, hogy receptorukkal kölcsönhatásba kerültek volna [16].
- Farmakokinetikai vizsgálatok során a gyógyszer szérum-, esetleg vizeletkoncentrációjából számítható a tüdődepozíció. Ezen vizsgálatok során a gyógyszert először belélegeztetik a beteggel, majd – hogy kizárólag a tüdőbe került részt vizsgálják – kimossák a száját, eltávolítva ezzel az ott lecsapódott részt. Előzőleg orvosi szemet adnak a betegnek, hogy a szájon át a bélcsatornába került gyógyszer mennyiséget megkösse, így az ne szívódhasson fel és ne kerülhessen a szisztémás keringésbe. Ezáltal a szisztémás keringésbe kizárólag a tüdőből felszívódott gyógyszer mennyiség fog jutni. Ezzel a modellel a szérum és – a gyógyszer farmakokinetikájától függően – a vizelet gyógyszer szintjének monitorozásával következtethetünk a tüdődepozíció mértékére, idejére, valamint arra a hasznos időre, amit a gyógyszer a célszervben tölt.
- Farmakodinamikai vizsgálatok során a gyógyszer szintjének meghatározása mellett regisztrálják a gyógyszer klinikai hatásait és mellékhatásait. Ez csak gyorsan ható molekula esetén lehetséges, így β_2 -receptor-agonisták esetén a FEV_1 és a szívfrekvencia növekedését, illetve a szérum káliumszintjének csökkenését mérik. A módszer hátránya, hogy lépései igen bonyolultak, ugyanakkor nagyon pontosan végrehajtandók, ezért a beteg több napos kórházi tartózkodását teszik szükségessé [16].

A Diskus® és a Turbuhaler® összehasonlítása

Mielőtt részletesebben kitérünk két, hazánkban elterjedt modern porinhalációs eszköz – a Diskus® (GlaxoSmithKline, Egyesült Királyság) és a Turbuhaler® (AstraZeneca, Svédország) – összehasonlítását célzó tanulmányok ismertetésére, előljáróban rögzítenünk kell néhány alapelvet.

- A mindennapi gyakorlatban elsősorban két típusú vegyületet igyekszünk inhalációs úton a tüdőbe jut-

tatni: β_2 -receptor-agonistát és szteroidot. Az előbbiekre receptorai a tracheától az alveolusokig mindenütt megtalálhatók, de hörgőtágító hatásra csak az izomréteggel bíró bronchus/bronchiolus szinteken számíthatunk. Szteroidok esetén jelenleg nem tisztázott a bejuttatás ideális szintje, megalapozott feltételezések szerint a kislégutakat érdemes megcélozni.

- A szalbutamolnál mért depozíciós adatokból, szérumszintből stb. nem lehet egyenes következtetést levonni arra vonatkozóan, hogyan viselkednek az eszközök szteroid használatánál.
- Az inhalációs eszközök összehasonlítása ideálisan nagyszámú dózisfüggő módon reverzibilis légúti obstrukcióban szenvedő betegnél, azonos gyógyszer azonos dózisének alkalmazásával történik, keresztetelt elrendezésben [14].
- A Turbuhaler® ellenállása nagyobb, mint a Diskus®, ezért a betegek belégzés során kisebb PIFR értéket érnek el használatkor [15].
- A vizsgálatok eredményeinek interpretálását befolyásolhatja a gyártó cégek részvétele a vizsgálatban.

A Diskus gyártója által végzett in vitro tanulmányok

Egy *in vitro* tanulmányban 18 négyéves és 18 nyolcéves asztmás gyermek belégzését rögzítő elektromos tüdőt alkalmaztak. Ha az elektromos tüdőt a négyévesek inhalációs profiljával működtették, akkor a finom részecskék aránya Diskus® esetén 15%, míg Turbuhaler® esetén 21% volt. A nyolcévesek belégzését szimulálva a Diskusból® 18%-nyi, míg a Turbuhalerből® 32%-nyi finom részecske távozott [17].

Egy másik *in vitro* vizsgálatban úgy találták, hogy a Diskusból® a gyártó által megadott dózis 93%-a távozott, míg a 100 μ g-os Turbuhalerből® a nominális dózis 32%-a, az 50 μ g-os kiszerezéséből pedig 13%-a távozott. Ugyanezen tanulmányban megállapították, hogy a Diskussal® jóval magasabb FPM érhető el, mint a Turbuhalerrel®. Érdekes, hogy ebben a vizsgálatban mindkét porinhalátor alulmaradt a spray-vel történt összehasonlításban [18].

A Diskus gyártója által végzett in vivo tanulmányok

Egy nyílt, véletlen besorolásos vizsgálatban 23 asztmás és 21 COPD-s beteg kapott egyenlő adag szalbutamolt Diskusból® és Turbuhalerből®. A következő paraméterek tekintetében nem találtak szignifikáns eltérést az asztmás csoporton belül: FEV_1 , légúti ellenállás, tremor, szívfrekvencia, szérumkálium-szint [19].

25 dózisfüggő, reverzibilis obstrukciójú asztmás felnőttél szalbutamollal végzett vizsgálat során nem találtak szignifikáns különbséget a FEV_1 növekedése, a

szívfrekvencia növekedése és a szérumkáliumszint csökkenése tekintetében a Diskus és a Turbuhaler használata során [20].

Egy véletlen besorolós, kettős vak, placebokontrollos, keresztezett elrendezésű vizsgálatba 12 asztmás gyermek (10-17 évesek) kapott 200, 400, 800, majd 1600 µg-os kumulatív dózisú szalbutamolt Turbuhalerből® és Diskusból®. Sem a FEV₁, sem a szívfrekvencia növekedésében nem találtak szignifikáns eltérést a két eszköz használata során [21].

A Turbuhaler gyártója által végzett in vitro tanulmányok

Az AstraZeneca kutatólaboratóriumában a Pulmicort Turbuhaler® és a Flixotide Diskus® különböző hatásereőségű kisereléseit (50, 100, 250 és 500 µg-os dózisú Flixotide Diskus® és 100, 200 és 400 µg-os dózisú Pulmicort Turbuhaler®) tesztelték. Az eszközöket elhagyó finomrészcseke-tömeg Diskusok® esetén 13,9-24,3% között, míg Turbuhalerek® esetén 45,9-43,8 % között változott [22].

A Turbuhaler gyártója által végzett in vivo tanulmányok

Egy véletlen besorolós, kettős vak, keresztezett tanulmányban 13 fiatal (átlagéletkor: 28 év) asztmás betegnél azt találták, hogy a Turbuhalerből® kiszívott gyógyszerből 3,14-szor annyi deponálódott a tüdőben, mint az azonos dózist tartalmazó spray használatát követően [23].

Egy nyílt, véletlen besorolós, keresztezett elrendezésű farmakokinetikai tanulmányban a Turbuhalerből® szívott budeszid tüdődepozíciója 2,6-szeres volt a spray-ből szívott flutikazonhoz és 3,4-szeres a Diskusból® szívott flutikazonhoz képest [24].

Cégfüggetlen in vitro tanulmányok

Egy független *in vitro* vizsgálatban nyolc, Németországban kereskedelmi forgalomban kapható porinhalációs eszközt hasonlítottak össze. A szerzők azt vizsgálták, hogy az eszközt elhagyó részecskék hány százaléka esik a hasznos (a vizsgálatban a 6,4 µm-nél kisebb átmérőjű) tartományba. Az eredmény Diskus® esetén 30%, míg a Turbuhaler® esetén 40% volt [25].

Cégfüggetlen in vivo tanulmányok

Egy független tanulmányban tizenöt 8-14 éves gyermek 800 µg budeszidot szívott be Turbuhalerből®, illetve 750 µg flutikazont inhalált Diskusból®. A budeszid tüdődepozícióját 30,8%-osnak, míg a flutikazonét 8%-osnak találták [16].

Egy másik egyszeres (vizsgáló) vak, véletlen besorolós, keresztezett elrendezésű tanulmányban nyolc fiatal egészséges felnőttnek adtak 1200 µg szalbutamolt Turbuhalerrel® és Diskus-szal®. A plazma szalbutamolszintjét 1,42-szor magasabbnak találták Turbuhaler®-használat esetén. A szívfrekvencia növekedése szintén Turbuhaler® használata esetén volt nagyobb, ugyanakkor a káliumszint csökkenése nem tért el a két eszköz használata után [26].

Bizonyítékokon alapuló orvoslás

A bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine, EBM) irodalmát áttekintve a témakörben egy asztma témájú Cochrane tanulmány lelhető fel, amelyben 84 véletlen besorolós, kontrollált vizsgálat eredményeit összesítik [27]. Mind a 84 vizsgálatban olyan stabil asztmásokat vizsgáltak, akik egyrészt spray-ből, másrészt valamilyen másik inhalációs eszközről ugyanazt a β₂-receptor-agonistát kapták. A vizsgált kimeneti paraméterek (légzésfunkció, vérnyomás, tünetek, bronchialis hiperreaktivitás, biohasznosulás, inhalációs szteroidigény, szérumkáliumszint, egyéb bronchodilatátor-igény) tekintetében nem találtak szignifikáns eltérést a különböző eszközök között.

Összegzés

A tanulmányokat összefoglalva kitűnik, hogy

- a GlaxoSmithKline *in vitro* vizsgálatai ellentmondó eredményekre jutottak. Egy tanulmány a Diskus®, egy másik a Turbuhaler® hatásfokát találta jobbnak. Az utóbbi tanulmányban hangsúlyozták, hogy a Diskusból® távozó gyógyszer mennyisége kevésbé függ a PIFR értéktől, mint Turbuhaler® esetén;
- a GlaxoSmithKline által szervezett *in vivo* vizsgálatokban nem találtak különbséget a két porinhalációs eszköz között.
- Az AstraZeneca *in vitro* vizsgálatában a Turbuhaler® hatásfokát mérték jobbnak, és azt találták, hogy a Diskusból® távozó finomrészcseke-tömeg jobban függ az inhalációs eszköz dóziskiserelésétől, mint Turbuhaler® esetén.
- Az AstraZeneca *in vivo* vizsgálatai a Turbuhaler® hatásfokát jobbnak találták, mint a Diskusét®.
- Független vizsgálatokban egészségeseknél és asztmásoknál a Turbuhalert® találták előnyösebbnek mind a tüdődepozíció mértékét, mind a leadott dózis állandóságát tekintve.

– Mindeddig nem készült annyi beteg létszámában, felépítésében és elrendezésében összevethető vizsgálat, amely az EBM módszereivel korrekt módon megítélhetővé tenné a kérdést.

Következtetés

Az asztma inhalációs kezelése speciális ismereteket igényel mind a beteg, mind az egészségügyben dolgozókról. Az inhalátorok megfelelő használata alapvető fontosságú a betegség kézbe tartásához szükséges mennyiségű gyógyszer tüdőbe juttatásához. Csak széleskörű és megfelelő tájékozottságon alapuló információ birtokában és annak maradéktalan továbbadásával lehetséges a betegeket az inhalátorok helyes alkalmazására megtanítani, és segíteni őket abban, hogy ezáltal megfelelő minőségű, teljes életet élhessenek.

IRODALOM

Az 1-27. sz. irodalom az MGYT honlapján (www.mgyt.hu) megtalálható vagy kérésre az érdeklődőknek a szerkesztőség megküldi.

L. K á d á r: *Inhalation therapy in asthma*

Bronchial asthma is a chronic disease with a high potency of worsening quality of life. According to the Hungarian and international guidelines, drug inhalation is essential for effective therapy. The author emphasizes the benefits of inhalation therapy, summarizes the basics of inhalation techniques, reviews the benefits and pitfalls of using the three basic types of inhalers, details the efficacy of two modern dry powder inhalers, the diskus, and the turbuhaler. Finally it is stressed, that without a detailed understanding of the inhalation therapy, pharmacists are not able to provide the required information on medication management for asthmatic patients.

Pest Megyei Tüdőgyógyintézet, Törökbálint, Munkácsy u. 70. – 2045.

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatók



AZ MGYT 2009 NOVEMBERÉBEN RENDEZI A CONGRESSUS PHARMACEUTICUS HUNGARICUS XIV-ET

Tisztelt Kollégák!

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság 2009 novemberében, Budapesten rendezi meg sorrendben 14. országos tudományos seregszemléjét, a Congressus Pharmaceuticus Hungaricus-t. A Kongresszuson az átfogó, kitekintő előadásokon kívül az MGYT szervezetei és szakosztályai szekcióülések keretében dolgozzák fel az aktuális témákat. 2009-ben, a hagyományokhoz igazodva a CPhH XIV-en kívül az MGYT csak a pályakezdő fiatalok részére alapított Clauder Ottó és Rozsnyay Mátyás Emlékversenyt rendezi meg az év első felében.

A Kongresszus rendhagyó novemberi időpontjának oka, hogy az MGYT tisztújítására idén ősszel kerül sor és a még funkcióban lévő elnökség kellő időt szeretne hagyni a megválasztásra kerülő szervezőknek a körültekintő előkészítéshez. Reméljük, hogy a társszervezetekkel való együttműködés is hozzájárul a CPhH célkitűzésének megvalósításához: a gyógyszerészet társadalmi megbecsülésének helyreállításához.

Dr. Erdei Otília
tudományos rendezvényi főtitkárhelyettes