

Arh.farm 2005;55: 389 – 409

Farmaceutsko-tehnološki aspekti lekova u inhalacionoj terapiji astme u dece

Snežana Savić^{1*}, Miroslav Savić², Gordana Vuleta¹

¹Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,
Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd

* e-mail: snexs@pharmacy.bg.ac.yu

²Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Beograd

Kratak sadržaj

Budući da ima niz prednosti, inhalacioni put primene lekova je prvi izbor u terapiji hronične astme: brz početak delovanja leka, a potrebne su niže doze i time manja mogućnost ispoljavanja neželjenih efekata u poređenju sa drugim putevima primene. Nažalost, pomoćni uređaji za inhalaciju češće se koriste empirijski nego na osnovu kliničkih dokaza.

Merno-dozni inhalatori (MDI), sprejevi za inhalaciju su još uvek široko rasprostranjen vid inhalacione primene lekova u terapiji astme. Praktični su, jevtini i višedozni sistemi. Međutim, postoji nekoliko problema vezano za njihovu primenu. Udahom-aktivirani MDI su jednostavni za primenu i mogu se aktivirati pri veoma slabom udahu. Nažalost, mala deca ih ne mogu koristiti efikasno. Upotrebom komora redukuje se deponovanje lekova u orofarinksu i poboljšava raspodela leka u pluća. Komore ne zahtevaju koordinaciju pokreta na relaciji raspršivanje/inhalacija od strane pacijenta, ali se neka generalna pravila moraju poštovati u cilju postizanja očekivanog terapijskog odgovora.

Praškovi za inhalaciju (DPI) su laki za primenu i prihvatljive su veličine. Indikovani su u akutnim stanjima za primenu bronhodilatatora ili za terapiju održavanja kod hronične astme, koja se tretira kortikosteroidima ili dugo-delujućim bronhodilatatorima. U terapiji astme na raspolaganju je nekoliko tipova nebulizera za primenu tečnih preparata za inhalaciju.

Izbor optimalnog uređaja uglavnom zavisi od uzrasta deteta, leka koji treba da se primeni i stanja koje treba tretirati.

Budući da efekat terapije u velikoj meri zavisi od načina upotrebe uređaja za inhalaciju, adekvatna edukacija farmaceuta i njegova obučenost i spremnost/obaveza da pacijentu demonstrira primenu preparata je od izuzetne važnosti i za decu i za roditelje.

Ključne reči: astma, bronhodilatatori, kortikosteroidi, komora, nebulizer, edukacija, inhalacija merno-dozni inhalator, prašak za inhalaciju

Uvod

Bronhijalna astma je najčešća hronična bolest u pedijatrijskoj populaciji. U razvijenim zemljama, procenjuje se da 5-10% dece ima astmu; samo u SAD 8.6 miliona dece živi sa ovom dijagnozom (1).

Astma se definiše kao hronično zapaljenjsko oboljenje disajnih puteva posredovano mastocitima, eozinofilima i T limfocitima, koje karakterišu ponavljane epizode reverzibilne opstrukcije disajnih puteva različitog intenziteta, koje se povlače spontano ili usled primene lekova. Forma astme koja pogađa decu i adolescente se najčešće povezuje sa hiperreaktivnošću bronhija koja nastaje tokom prve 2-3 godine života, prisustvom iste dijagnoze u porodičnoj anamnezi i alergijskom komponentom koja se manifestuje visokim serumskim nivoima IgE (2, 3).

Dok su genetski faktori značajni za procenu rizika od razvoja astme, smatra se da faktori okruženja primarno određuju ispoljavanje bolesti. Izloženost deteta duvanskom dimu, postnatalno ali i prenatalno, povećava ne samo rizik od razvoja astme, već i intenzitet respiratornih simptoma. Razvoj astme se povezuje i sa urbanim okruženjem i nedostatkom fizičke aktivnosti (3).

Terapijski pristup

U terapiji astme primenjuju se dve grupe lekova: bronhodilatatori (agonisti β_2 adrenergičkih receptora, ksantini, antagonisti cisteinil-leukotrienskih receptora i antagonisti muskarinskih receptora) i antiinflamatorni lekovi (glukokortikoidi i natrijum kromoglikat) (1-4).

Bronhodilatatori efikasno suzbijaju bronhospazam rane faze astmatičnog napada, tako da se β_2 -agonisti kratkog delovanja uvode u prvom koraku lečenja astme. Antiinflamatorni lekovi sprečavaju ili suzbijaju zapaljenjski odgovor kako u ranoj tako i u kasnoj fazi astmatičnog napada, i stoga se glukokortikoidi uvode u terapiju već u slučaju neophodnosti simptomatske primene bronhodilatatora češće nego jedanput dnevno (4). Osnovne postavke stepenastog pristupa lečenju astme u dece prikazane su u Tabeli I, preuzetoj iz Nacionalnog vodiča kliničke prakse u Srbiji za dijagnostikovanje, lečenje i praćenje astme u dečjem uzrastu (5).

Tabela I

Shematski prikaz stepenaste profilakse astme

Table I

Schematic presentation of stepwise asthma prevention

<i>Stepen težine bolesti</i>	<i>Terapija</i>	<i>Primedba</i>
Intermitenta (povremena)	Beta-2 agonisti po potrebi (kada se jave opstrukcije ili kao preventiva nastajanja napada)	
Blaga perzistentna *	Niske doze inhaliranih steroida (beklometazon 200-400 mcg/dan u dve dnevne doze) **	Kod dece u koje dominira suv kašalj, može se pokušati sa nedokromilom 2 x dnevno po 2 doze MDI. U nealergijskoj astmi, kod dece ispod 2 godine, može se pokušati sa ketotifenom 6 nedelja
Umereno teška perzistentna ***	Budezonid (400-600 mcg/dan) ili flutikazon (250 mcg/dan) u dve dnevne doze, sporooslobadajući teofilin, beta-2 agonisti po potrebi ili Niske doze inhaliranih steroida (kao na prethodnoj stepenici) uz teofilinizaciju (kod dece do 2 godine ketotifen)	Ukoliko nema poboljšavanja, razmisliti o uvođenju u prethodni režim dugodelujućih beta-2 agonista (salmeterol, formoterol)
Teška perzistentna ****	Visoke doze budezonida (1000 mc/dan) u 2-4 dnevne doze, sporo oslobadajući teofilin, beta-2 agonisti po potrebi, povremeno uvoditi oralne steroide 5-7 dana (u pogoršavanjima)	Ukoliko nema efekta, uvesti 3-4 nedelje oralne steroide (na drugo jutro, dodati teofilin, dugodelujuće beta-2 agoniste, ketotifen, antagoniste leukotriena)

* Domen lečenja lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

** Alternativa budezonid u istoj dozi ili flutikazon 100 mcg/dan, ovakva terapija je značajno skuplja. Pojedine studije pokazuju da primena teofilina može da ima ekvivalentan efekat kao niske doze inhaliranih steroida.

*** Domen lekara u regionalnom zdravstvenom centru

**** Tercijarne i visoko specijalizovane ustanove.

Uspešna terapija astme, posebno kod dece, najčešće je rezultat kompromisnog izbora između nekoliko mogućih pristupa. Zavisno od oblika oboljenja (akutni napadi, hronična opstrukcija) i stanja pacijenta, bira se između oralnog, inhalacionog, rektalnog i parenteralnog puta primene (6). Ipak, budući da omogućuje direktno deponovanje leka u respiratornom stablu, inhalaciona primena je put izbora u terapiji hronične astme. Inhaliranjem leka postiže se brz početak delovanja, potrebne su manje doze, a sistemski efekti su svedeni na minimum u poređenju sa oralnom primenom (7). U Tabeli II prikazani su preparati za inhalacionu primenu registrovani u Srbiji (8).

Tabela II

Lekovi u terapiji astme za inhalacionu primenu registrovani u Srbiji (8)

Table II

Drugs in asthma therapy intended for inhalation administration registered in Serbia (8)

R03 Antiastmatici

R03A Adrenergici, inhalacioni

R03AC Selektivni agonisti beta 2-adrenoceptora

R03AC02 salbutamol (u obliku sulfata)

Aloprol, Panfarma	rastvor za inhalaciju 5 mg/ml
Ecosal, Ivax	sprej za inhalaciju 0,1 mg/dozi
Ecosal Easi Breathe, Ivax	sprej za inhalaciju 0,1 mg/dozi
Salbutamol, Jugoremedija	sprej za inhalaciju 0,1 mg/dozi
Spalmotil, Galenika	rastvor za inhalaciju 5 mg/ml
Ventolin, GlaxoSmithKline	sprej za inhalaciju 0,1 mg/dozi
	rastvor za inhalaciju 5 mg/ml

R03AC12 salmeterol (u obliku ksinafoata)

Serevent, GlaxoSmithKline	sprej za inhalaciju 25 µg/dozi
---------------------------	--------------------------------

R03AK Adrenergici i drugi lekovi za opstruktivne plućne bolesti

R03AK07 budesonid + formoterol

Symbicort, AstraZeneca	sprej za inhalaciju (80 µg+4,5 µg) /dozi, (160 µg+4,5 µg)/dozi, (320 µg+9 µg)/dozi
------------------------	--

R03AK fenoterol bromid + ipratropium bromid

Berodual N, Boehringer	sprej za inhalaciju (0,05 mg+0,02 mg /dozi)
------------------------	---

R03B Ostali lekovi za opstruktivne plućne bolesti, inhalacioni

R03BA Glukokortikoidi

R03BA01 beklometazon dipropionat

Becotide, GlaxoSmithKline	sprej za inhalaciju 50 µg/dozi
Becloforte, GlaxoSmithKline	sprej za inhalaciju 250 µg/dozi
Ecobec, Ivax	sprej za inhalaciju 100 µg/dozi, 250 µg/dozi
Ecobec Easi Breathe, Ivax	sprej za inhalaciju 100 µg/dozi, 250 µg/dozi

R03BA02 budesonid

Budesonid mite, GlaxoSmithKline	sprej za inhalaciju 50 µg/dozi
Budesonid forte, GlaxoSmithKline	sprej za inhalaciju 200 µg/dozi
Pulmicort, AstraZeneca	prašak za inhalaciju 200 µg/dozi, 400 µg/dozi
Pulmovent, Medis	sprej za inhalaciju 200 µg/dozi

R03BA05 flutikazon propionat

Flixotide, GlaxoSmithKline	sprej za inhalaciju 50 µg/dozi, 125 µg/dozi, 250 µg/dozi
----------------------------	---

R03BA.. flutikazon propionat + salmeterol (u obliku ksinafoata)

Seretide Diskus, GlaxoSmithKline	prašak za inhalaciju (100 µg+50 µg), (250 µg+50 µg), (500 µg+50 µg) /dozi
----------------------------------	---

R03BB Antiholinergici

R03BB04 tiotropium (u obliku bromida)

Spiriva, Boehringer	prašak za inhalaciju 18 µg
---------------------	----------------------------

Farmaceutsko – tehnološki aspekti

Prema V Jugoslovenskoj farmakopeji (Ph Jug V) preparati za inhalaciju definišu se kao tečni ili čvrsti preparati u obliku pare, aerosola ili praškova, namenjeni za primenu u donjem delu respiratornog trakta sa ciljem postizanja lokalnog ili sistemskog efekta. Sadrže jednu ili više lekovitih supstanci koje su rastvorene ili dispergovane u odgovarajućem vehikulumu. Preparati za inhalaciju mogu, zavisno od tipa preparata, da sadrže potisne gasove (propelente), korastvarače, konzervanse, kao i sredstva za solubilizaciju i stabilizaciju sistema (9).

Uvažavajući farmaceutsko-tehnološke aspekte preparati za inhalaciju dele se u nekoliko kategorija (Ph Jug V) (9):

1. Tečni preparati za inhalaciju
2. Tečni preparati za raspršivanje (nebulizaciju)
3. Preparati za inhalaciju u inhalatorima pod pritiskom, sa dozatorom
4. Praškovi za inhalaciju

Ph Jug V navodi da se preparati za inhalaciju namenjeni za primenu u obliku aerosola (disperzije čvrstih ili tečnih čestica u gasu), zavisno od tipa preparata, aplikuju korišćenjem jednog od podesnih pomoćnih uređaja (9):

- ❖ raspršivača
- ❖ inhalatora pod pritiskom, sa dozatorom
- ❖ inhalatora za suvi prašak

S druge strane, klinička praksa i relevantna literatura koja razmatra ovu temu, kategorišu preparate za inhalacioni tretman astme uglavnom prema tipu uređaja za primenu leka i svrstavaju ih u tri osnovne grupe (6, 7, 10-12):

1. Sprejevi za inhalaciju - "Metered-dose" inhaleri (MDI)
2. Praškovi za inhalaciju - "Dry powder" inhaleri (DPI)
3. Nebulizeri

Raspodela i deponovanje aerosola u respiratornom traktu u najvećem obimu zavisi od veličine čestica leka. Tradicionalno je prihvaćeno da se čestice veće od 5 μ m uglavnom deponuju u orofarinksu i gornjim partijama respiratornog stabla, dok se čestice promera 1-5 μ m efikasno deponuju u donjem delu ovih puteva ("respirabilna" frakcija); čestice manje od 1 μ m se udišu i izdišu, bez zadržavanja. Međutim, optimalna veličina čestica pogodna za inhalacionu terapiju astme u dece trebalo bi da bude manja nego u preparatima namenjenim za odrasle, posebno za decu sa bronhokonstrikcijom. Raspodela veličine čestica leka je od velikog značaja jer utiče na sudbinu aerosola i stoga na kliničku efikasnost leka. Kako je masa čestica leka proporcionalna trećini njihovog prečnika, tako se najveći procenat leka nalazi u obliku prilično nehomogenog aerosola. Zapravo, jedan aerosol trebalo bi da ima srednji maseni aerodinamični dijametar u opsegu promera puteva duž respiratornog stabla, kako bi čestice leka dospele do nižih partija. Domet čestica inhaliranog leka i njihova distribucija duž respiratornih puteva u mnogome zavisi od tipa pomoćnog uređaja za inhalaciju, kao i načina rukovanja. U tom lancu, između pedijatra koji je propisao određenu terapiju i izabrao adekvatan preparat/uređaj za inhalaciju i deteta, češće roditelja, koji terapiju primenjuje, farmaceut predstavlja kariku od koje zavisi pravilna upotreba leka (6, 7, 10-12).

Savetom o načinu primene, i ako je potrebno adekvatnom prezentacijom, dodatnim informacijama o samom preparatu i načinu održavanja pomoćnih uređaja za inhalaciju, u mnogome se mogu izbeći strah i konfuzija, posebno u akutnim stanjima, i pomoći kako pacijentima (deci), tako i roditeljima.

Idelani uređaj za inhalacionu raspodelu leka treba da pri minimalnom protoku vazduha obezbedi raspodelu što većeg procenta leka u donje partije respiratornog trakta (traheje, bronhije, bronhiole i alveolarne regione), uz istovremeno minimalno deponovanje u gornjem delu ovih puteva (nos, grkljan, farinks i larinks), da bi se izbegli potencijalni neželjeni efekti. Prihvatljiv uređaj treba da bude jednostavan za primenu, da se može primenjivati bez saradnje, i da je pogodan za pacijente svih uzrasta. Treba da obezbedi raspodelu ujednačenih – konstantnih doza, kao i uniformnost frakcije respirabilnih čestica leka, da je otporan na toplotu i vlagu i prihvatljiv po ceni. Takođe, raspodela leka u plućima ne bi trebalo da zavisi od kapaciteta inspirijuma. Na žalost, takav uređaj ne postoji i u realnim situacijama, pri izboru preparata za inhalaciju, mora se pronaći najbolje, ali istina kompromisno rešenje (6, 7).

Sprejevi za inhalaciju sa dozatorom (eng. *Metered-dose inhaler* – MDI)

(Preparati za inhalaciju pod pritiskom i sa dozatorom, Ph Jug V)

Merno dozni inhalatori (MDI) (5) su uvedeni u terapiju astme sredinom 50-tih godina prošlog veka i najčešće su primenjivani uređaji u inhalacionoj terapiji. Kod MDI uređaja lekovita supstanca je rastvorena ili suspendovana u jednom ili smeši tečnih potisnih gasova (propelenata), zajedno sa ostalim ekscipijensima, uključujući površinski aktivne materije (PAM). Ovako pripremljena formulacija leka smešta se u kontejner, koji se nalazi pod pritiskom, i povezan je sa ventilom za doziranje leka – dozatorom (eng. *metering valve*). Odgovarajuća doza leka oslobađa se kao sprej, pritiskom na raspršivač (eng. *spray actuator*). Kada se lek oslobodi iz kontejnera, dolazi do povećanja volumena prolaskom kroz ventil/dozator, tako da se formira smeša gasa i tečnosti pre nego se sadržaj potisne kroz otvor ventila. Velika brzina protoka gasa pomaže raspršivanje tečnosti u vidu finog spreja (10, 13).

Bez obzira na vrstu, potisni gas ima ulogu izvora energije koji treba da obezbedi izbacivanje doze leka iz ventila i obrazovanje kapi uniformne veličine koje brzo isparavaju. Uloga PAM u formulaciji je da omogući homogeno dispergovanje suspendovanih čestica leka ili da obezbedi rastvaranje dela leka, kao i da podmazuje mehanizam ventila (lubrikans) (10, 13).

Prema vrsti korišćenih potisnih gasova razlikuju se dve osnovne kategorije MDI (10):

- ❖ Tradicionalni MDI - punjeni hlorofluorougļjovodonicima (eng. *CFCs*)
- ❖ MDI punjeni hidrofluoroalkanima (HFAs) koji se označavaju kao MDI bez CFC (eng. *CFC-free*)

Druga grupa MDI je u naglom porastu u poslednjoj deceniji, što je u vezi sa Montrealskim protokolom iz 1987. godine i opštom zabranom upotrebe freona kao potisnih gasova u formulisanju aerosol proizvoda za bilo koju namenu. Uvođenje HFAs – propelenata donelo je i određene izmene u formulacijama koncentrata za sprejeve za inhalaciju (MDI). Zapravo, HFA – propelenti obezbeđuju proizvodnju "mekših" sprejeva i takođe menjaju ukus leka. Upotreba HFAs eliminiše neprijatan efekat hlađenja koji se javljao u slučaju freona (zaustavljanje inhalacije kada su hladne čestice aerosola dosezale do mekog nepca), kao i neke druge tipične probleme vezane za primenu sprejeva za inhalaciju punjenih freonima. Ono što se ne sme prenebrežniti je činjenica da promena tipa formulacije leka dovodi do varijacija u deponovanju leka u plućima (10, 14).

Formulisanje sprejeva za inhalaciju sa dozatorom (MDI)

Sprejevi za inhalaciju mogu se formulirati kao rastvori ili suspenzije lekovite supstance u rastečnjem propelentu. Sprejevi sa koncentratom u obliku rastvora su retki, pošto su propelenti veoma loši rastvarači za većinu lekovitih supstanci. Mogu se koristiti kosolventi (etanol ili izopropanol), mada oni mogu da smanje isparljivost propelenata. U praksi, preparati za inhalaciju pod pritiskom, do nedavno, uglavnom su formulirani kao trofazni sistemi, tj. suspenzije. U tom smislu, svi problemi vezani za formulisanje konvencionalnih suspenzija sreću se i kod ove vrste preparata: keikovanje, aglomeracija, rast čestica, i moraju se razmotriti prilikom formulisanja preparata, posebno sa aspekta pravilne primene i adekvatnog doziranja leka.

Posebna pažnja mora se posvetiti veličini čestica čvrste faze (uobičajeno 2 – 5 μm), začepļjenju ventila/dozatora, sadržaju vlage, rastvorļljivosti lekovite supstance (poželjan je oblik soli) u propelentu odnosu relativnih gustina potisnog gasa i leka i upotrebi PAM. Kao PAM koriste se suspendujuća sredstva, (lecitin, oleinska kiselina i sorbitan trioleat), a uobičajene koncentracije su od 0.1 – 2%. Kako su ove PAM veoma slabo rastvorne u ugljovodoničnim propelentima (HFAs), moraju se koristiti ili etanol (kao korastvarač), ili nove generacije PAM (fluorirani polimeri).

Odnedavno se, na tržištu kao sprej za inhalaciju (MDI) nalazi nova formulacija beklometazon dipropionata u obliku rastvora, sa ugljovodoničnim potisnim gasovima (HFAs). U odnosu na prethodno najzastupljeniji oblik suspenzije istog leka, novi preparat se odlikuje manjom veličinom čestica (finije kapi), što donosi značajne promene u distribuciji u plućima i biorapoloživosti leka (6, 7, 10, 14).

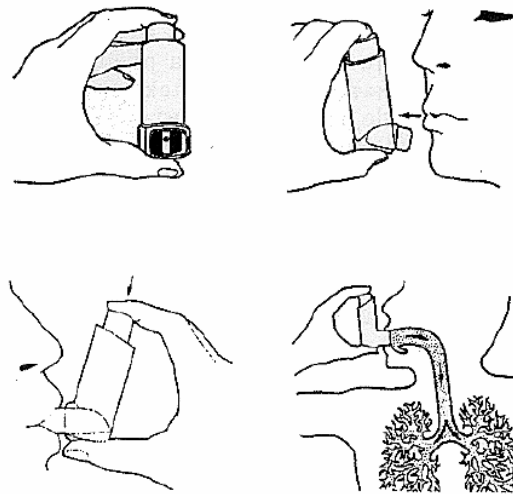
Prednosti i nedostaci sprejeva za inhalaciju (MDI)

Sprejevi za inhalaciju (MDI) su višedozni preparati, praktični za primenu. Veći broj doza (do 200) smešten je u malom kontejneru i raspodela doza je prilično reproduktivna. Budući da je hermetički zatvoren, lek je zaštićen od oksidativne degradacije i mikrobiološke kontaminacije (5-7, 10, 13).

Međutim, MDI imaju i neke nedostatke. Nisu efikasni pri raspodeli leka, pritiskom na raspršivač, prve kapi propelenta izlaze velikom brzinom (više od 30 m/s), pa usled toga veći deo leka se gubi u orofarinksu. Srednja veličina raspršenih kapi često prelazi 40 μ m, a propelenti ne isparavaju dovoljno brzo da bi veličina kapi bila smanjena na onu pogodnu za deponovanje leka dublje u plućima. Dodatni problem sa sprejevima za inhalaciju, a koji je van kontrole proizvođača ili pedijatra, je neadekvatna upotreba MDI od strane pacijenta/roditelja (5-7, 10, 13).

Najčešći su sledeći problemi: *ne uklanja se zaštitna kapa koja pokriva otvor za usta; inhaler se koristi pogrešno okrenut; pacijent ne mućka sadržaj kontejnera pre upotrebe (smanjenje doze leka i do 25%); sprej se ne inhalira lagano i duboko; neadekvatno zadržavanje daha; loša sinhronizacija inhalacije/raspršivanja* (6, 10, 13).

Korektna primena spreja za inhalaciju je od vitalnog značaja za efikasno deponovanje i efekat leka u respiratornom traktu. Optimalni metod primene MDI još uvek je predmet diskusije, ali se preporučuju spor, dubok udah i zadržavanje daha od 10-tak sekundi (Slika 1). Kada se primenjuje optimalna tehnika inhalacije oko 10-20% doze se zadržava u inhaleru, 80% doze se nalazi u orofarinksu, a 10% leka se deponuje u donjim partijama respiratornog trakta. Međutim, mnogi pacijenti, posebno deca navode da im je primena MDI komplikovana, što se najviše odnosi na usklađivanje inhalacije i raspršivanja spreja (6, 10, 13).



Upotreba lekova u vidu aerosola (spreja). Staviti sprej iznad jezika i duboko u usta. Sklopiti usne oko nastavka. Istovremeno pritisnuti sprej i duboko i jako udahnuti vazduh. Udah mora biti dovoljno dug da čestice leka dodju što dublje u pluća. Zadržati dah što duže (bar 5-10 sekundi). Izvaditi sprej i lagano izdahnuti.

Slika 1.

Preporuka o pravilnoj upotrebi spreja za inhalaciju (MDI) (preuzeto iz ref. 5)

Figure 1.

Recommendation on correct use of metered-dose inhalers (MDI) (undertaken from ref. 5)

Ovde treba naglasiti značaj ispravne instrukcije i savetovanja, što je, kako se navodi u relevantnoj literaturi, u velikoj meri uloga farmaceuta. U tom smislu, farmaceut treba da poznaje činjenice vezane za farmakološki i farmaceutsko-tehnološki aspekt ovakve vrste terapije i da adekvatnim tehnikama komunikacije sa pacijentom, ako je u pitanju starije dete, ili roditeljima deteta, ukaže na moguće probleme i način na koji se oni mogu rešiti da bi terapija dala očekivane rezultate. Ukoliko terapija MDI ne daje zadovoljavajuće rezultate, farmaceut, direktno ili preko roditelja, treba da stupi i u komunikaciju sa pedijatrom, u cilju razmatranja moguće promene terapijskog pristupa. Naime, poznato je da i pri ispravnoj tehnici inhalacije svega 10-20% emitovane doze leka biva raspodeljeno na mesto delovanja (5-7, 10).

Koja su moguća rešenja da bi se poboljšala terapija sprejevima za inhalaciju?

Komore (eng. *Spacers*) i sprejevi za inhalaciju aktivirani udahom (eng. *Breath-actuated, baMDI*)

Neki od nedostataka MDI, najviše nekoordiniranost između raspršivanja i udisanja doze leka, kao i pre vremena deponovanje velikih kapi propelenata u gornjim disajnim putevima, mogu se prevazići primenom dodatnih uređaja, tzv. komora – "spacers-a", koje se postavljaju između MDI i pacijenta. Doza se iz MDI izbacuje direktno u rezervoar, pre inhalacije. Ovim se smanjuje početna brzina kapi, omogućuje efikasno isparavanje potisnog gasa i ne zahteva obavezna koordinacija između rukovanja raspršivačem i inhaliranja doze leka. Rezultat primene ovakvih komora je smanjeno deponovanje leka u gornjim disajnim putevima (orofarinks) za 10-20%, dok se raspodela leka u plućima dvostruko povećava u poređenju sa običnim MDI (6, 10, 13, 15).

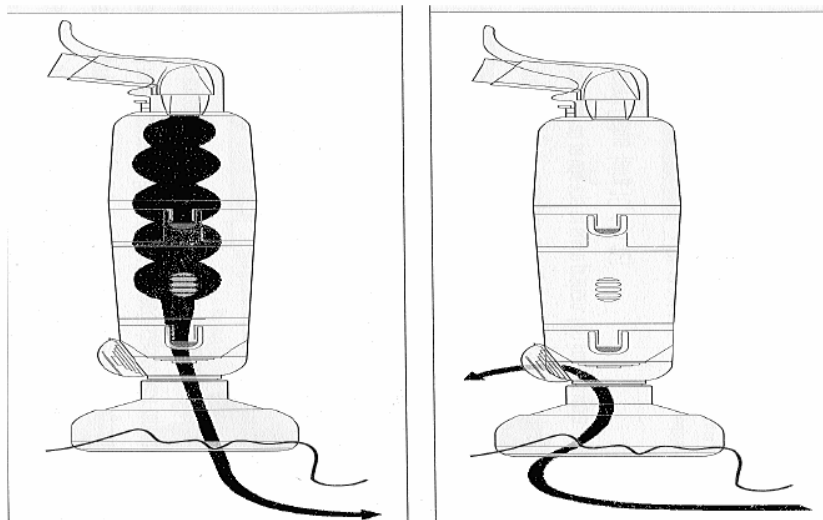
Ipak, treba poštovati pravila o optimalnoj primeni komora (Slika 2). U komoru bi trebalo potisnuti samo jednu dozu leka, a dete mora da je inhalira odmah po aktiviranju raspršivača, inače se efikasnost primene smanjuje. Zaista, ukoliko se raspršivač aktivira više puta, ili inhaliranje obavi 20 s kasnije, smanjuje se količina raspoloživog leka za 47% u prvom i 81% u drugom slučaju neadekvatne primene (6, 15).

Tipovi raspoloživih komora su različiti. Raspodela leka u formi respirabilnih čestica jako varira, zavisno od upotrebene komore. Sem toga, procenat respirabilnih čestica se može jako smanjiti, usled elektrostatičkog naelektrisanja i njihovog zadržavanja na zidovima komore, tako da lek uopšte ne biva inhaliran. Iz tog razloga, farmaceut treba da skrene pažnju roditeljima o pravilnom održavanju komore. Pranje rastvorima blagih deterdženata i pravilno sušenje smanjuje fenomen zadržavanja leka na plastičnim zidovima komore i tako poboljšava raspodelu leka. Ovaj efekat tzv. "oblaganja" komore rastvorima PAM se postepeno smanjuje u toku jedne nedelje svakodnevne primene. Savetuje se da novu, nekorišćenu komoru treba primarno tretirati rastvorom benzalkonijum hlorida ili nekim praškovima koji su u sastavu MDI. Pokazalo se da je u ovom slučaju poboljšana raspodela leka i njegovo deponovanje u plućima. Primena metalnih komora u potpunosti eliminiše problem elektrostatičkog naelektrisanja, povećavajući tako polu-život leka i njegovo deponovanje u plućima. Pokazalo se da je deponovanje leka u plućima kod beba manje ako se koriste klasične plastične komore, ali se situacija značajno popravlja upotrebom metalnih ili komora obloženih sa PAM (6, 10, 15).

Nedostatak komora je njihova veličina, ali je poznato da veličina komora jako utiče na količinu leka koja je na raspolaganju za inhalaciju. Generalno, što je komora veća, veća je količina leka koja se zadržava u struji vazduha i na kraju dospeva do pacijenta. Teorijski, starost deteta je važan diskriminišući faktor u pogledu izbora adekvatne komore. Komore manjeg volumena su pogodnije za malu decu, jer manji kapacitet udaha kod ove populacije neće dozvoliti potpuno pražnjenje aerosola koji se nalazi u komori veće zapremine. Broj udisaja koji je potreban da bi se ispraznila komora zavisi od starosti deteta i veličine komore. Opšte je pravilo da je to 10 udisaja kod bebe, pet udisaja kod manje dece i dva lagana, duboka udisaja kod starije dece. Mada je komora sa otvorom za usta poželjna kod starije dece, pokazalo se da je upotreba maske za lice efikasan metod raspodele leka u bilo kom uzrastu (6, 13, 15).

Komore za MDI se preporučuju za kućnu primenu. Bez obzira na starost deteta, smatraju se sistemom izbora za primenu velikih doza kortikosteroida i β_2 – agonista, u svim, pa i veoma teškim astmatičnim napadima (6, 15, 16).

Druga alternativa klasičnim sprejevima za inhalaciju (MDI) su sprejevi koji se aktiviraju udahom (baMDI). Pošto se aktiviraju udahom, nije neophodna precizna koordinacija između rukovanja raspršivačem i inhaliranja leka, a prihvaćeno je da se mogu aktivirati i slabim udahom. U tom smislu, raspodela leka u donje partije disajnih puteva je bolja nego kod klasičnih MDI, ali ima i nedostataka. To je, takođe, problem hladećeg efekta freona i komplikacija sa neželjenom nazalnom inhalacijom. Pošto je i ovde procenat leka deponovanog u orofarinsku visok, mogu se koristiti samo u slučaju da su propisane veoma niske doze kortikosteroida. Oni su skupi, broj komercijalnih formulacija je ograničen, a iskustva sa dečijom populacijom su slaba. Pokazalo se da deca mlađa od 6 godina nisu u stanju da efikasno koriste ovaj tip uređaja (6, 10, 17).



Princip inhalacija preko Babyhalera. Lek se raspršuje u komoru, odakle se pri udahu uvlači u disajne puteve kroz inspirijumski ventil. Tokom ekspirijuma, vazduh zatvara inspirijumski ventil i izlazi kroz ekspirijumski (koji je smešten na gornjem delu komore).

Slika 2.

Princip upotrebe komore za decu ispod tri godine (eng. Babyhaler);
(preuzeto iz ref. 5)

Figure 2.

Principle of spacer use for children under 3 years old (Babyhaler);
(undertaken from ref. 5)

Praškovi za inhalaciju (eng. *Dry powder inhalers – DPI*)

Prema Ph Jug V praškovi za inhalaciju su zastupljeni kao praškovi za jednokratnu primenu, praškovi za višekratnu primenu ili praškovi koji se dobijaju iz kompaktnih čvrstih oblika. U cilju pogodnije primene, lekovite supstance se mogu kombinovati sa odgovarajućim nosačem. Uopšteno se primenjuju putem inhalatora za suvi prašak (DPI sistemi). U slučaju praškova za jednokratnu primenu, u sam inhalator se prethodno postavlja prašak u kapsuli ili drugom pogodnom farmaceutskom obliku. Kod praškova za višekratnu primenu, dozu određuje merna jedinica u inhalatoru (dozator) ili se koristi sistem prethodno podeljenih praškova (5-7, 10, 18).

Kod DPI sistema, lek se inhalira u oblaku finih čestica. Lek je prethodno smešten, bilo u pogodnom uređaju za inhaliranje, ili u tvrdim želatinskim kapsulama, odnosno u diskovima načinjenim od blister folije, kojima se pre upotrebe puni odgovarajući uređaj za aplikaciju leka inhalacijom.

DPI imaju neke prednosti nad klasičnim sprejevima za inhalaciju (MDI), jer ne sadrže potisne gasove, ili druge ekscipijense, izuzev (obično) laktoze, kao nosača za lekovitu supstancu. Aktiviraju se udahom, i time se izbegava već pominjana nekoordinacija na relaciji raspršivanje/inhaliranje. Nije neophodno zadržavanje daha nakon inhaliranja doze leka. Zbog ovoga su posebno podnesni za primenu kod dece. Takođe, njima je moguće raspodeliti veće doze lekova nego kod MDI, zbog malog volumena ventila/dozatora i maksimalne količine suspendovanog leka koja može proći kroz otvor ventila, a da se on ne zapuši (5-7, 10, 18).

Međutim, DPI imaju i neke mane. Oslobođanje praškova iz uređaja i deagregacija čestica su ograničeni sposobnošću pacijenta da inhalira/udiše, koja je u slučaju astme obično smanjena. Osim toga, ovde se, usled turbulentnog kretanja, javlja mogućnost da se čestice leka zadrže na zidovima grkljana. Zbog toga se roditeljima mora skrenuti pažnja da je neophodno da deca isperu usta posle inhaliranja kortikosteroida. Ovo je značajno zbog izražene mogućnosti kandidijaze, koja zahvata zadnji svod grkljana, usled zadržavanja čestica kortikosteroida i promena saprofitne bakterijske i gljivične flore. Takođe, za razliku od MDI, praškovi su izloženi ambijentalnim uslovima, a posebno vlaga može dovesti do neželjenog agregiranja praška. Oni su manje efikasni od MDI pri raspodeli leka, zbog čega za isti lek obično treba koristiti dva puta veću dozu nego u slučaju MDI (10, 18).

Formulisanje DPI sistema

Uspešnost formulacije DPI sistema zavisi od adhezije leka i nosača (laktoze) tokom mešanja praškova i punjenja bilo direktno u uređaj za inhaliranje ili u tvrde želatinske kapsule, za čim sledi sposobnost čestica leka da se desorbuju sa površine nosača tokom inhalacije, tako da je lek slobodan za raspodelu. Adhezija i desorpcija zavise od morfologije površine čestica i površinske energije, što u mnogome zavisi od prirode korišćenih ekscipijenasa i faza tehnološkog postupka pripreme praška/koncentrata (mlevenje/mikroniziranje, mešanje, punjenje...). Iz tog razloga, uspešnost terapije DPI sistemima veoma zavisi od faktora formulacije, kao i od konstrukcije uređaja za raspodelu i tehnike inhalacije (10).

Najšire korišćeni DPI sistemi su Spinhaler® (Aventis), Rotahaler® (GlaxoSmithKline), Diskhaler® (GlaxoSmithKline), Aerohaler® (Boehringer Ingelheim) i Cyclohaler® (DuPont) (tzv. prva generacija, nisko-otporni DPI), zatim Turbohaler® (AstraZeneca), Accuhaler® ili Diskus® (GlaxoSmithKline) i dr. (tzv. druga generacija, visoko-otporni DPI) (10).

Razlikuju se u osnovi i mogu da budu (6, 10, 18):

- ❖ jednodozni uređaji sa lekom u tvrdim želatinskim kapsulama (npr. Spinhaler®, Rotahaler®...)
- ❖ višedozni uređaji sa lekom u disk-blisetrima (npr. Diskhaler®)
- ❖ višedozni uređaji sa lekom prethodno napunjenim u inhaler (npr. Accuhaler® ili Diskus®)
- ❖ i najnovija generacija uređaja koje nije potrebno aktivirati udahom, zapravo deagregacija praškova se obavlja pomoću ugrađenog propelera koji pokreće instalirana baterija (npr. Spiros®).

Kod Spinhaler®-a kapsula punjena dozom leka (Natrijum kromoglikat) biva probijena sa dve metalne igle, a vazduh inhaliran kroz uređaj dovodi do pokretanja krilaca ugrađenog rotora i dispergovanja praška u vazдушnu struju (10, 18).

Rotahaler® je jednostavan dvodelni uređaj kod koga se kapsula ubacuje u zadnji deo uređaja. Kada se ova dva dela zarotiraju, dolazi do razdvajanja dve polovine kapsule. Pri inhaliranju, prahom napunjena polovina kapsule se zavrti i dolazi do dispergovanja njenog sadržaja, koji se inhalira preko otvora za usta. Otpor prema protoku vazduha je manji nego kod Spinhaler®-a i zbog toga je potrebna manja brzina/snaga udaha (10, 18).

Kod Diskhaler® sistema, lek je pomešan sa grubo usitnjenom laktosom kao nosačem i napunjen u diskove od aluminijumske blister folije. Svaki disk sadrži 4 – 8 doza leka. Pacijent sam postavlja diskove na odgovarajući kružni nosač ("točak"). Mehaničkim pritiskom na poklopac uređaja igla probija blister, a protok vazduha kroz blister dovodi do dispergovanja praška, koji pacijent inhalira preko podesnog otvora za usta. Blisteri su označeni brojevima, tako da pacijent zna koliko doza mu je preostalo (10, 18).

Accuhaler®/Diskus® Inhaler je nastao usavršavanjem Diskhaler®-a. Ovde je mešavina lek/laktoza prethodno napunjena u uređaj, u obliku džepova pokrivenih folijom, najčešće 60 doza leka. Folija se odvaja od svakog džepa posebno i doza inhalira. Kako je svaka doza posebno pakovana, to je zaštita od vlage i temperaturnih promena daleko bolje rešena nego kod inhalera sa tvrdim želatinskim kapsulama (10, 18).

Primenom Turbohaler®-a (Slika 3) prevazilazi se potreba za korišćenjem nosača i punjenjem pojedinačnih doza. Uređaj sadrži veliki broj doza (do 200), nerazblaženog, slabo agregiranog mikroniziranog leka, koji se smešta u rezervoar, iz koga se na rotacioni disk potiskuje samo jedna doza leka. Fine rupice u disku su napunjene lekom, a višak praška se uklanja ugrađenim strugačem. Kako se rotirajući disk okrene, jedna doza leka je spremna za inhalaciju, a turbulencija vazduha unutar uređaja je takva da dolazi do

razdvajanja agregiranih čestica leka. Turbohaler® zahteva veći napor pri udahu od Diskhaler®-a, usled većeg unutrašnjeg otpora protoku vazduha i mnogo je osetljiviji na vlagu, ukoliko se ne zatvori brzo posle upotrebe (10, 18).

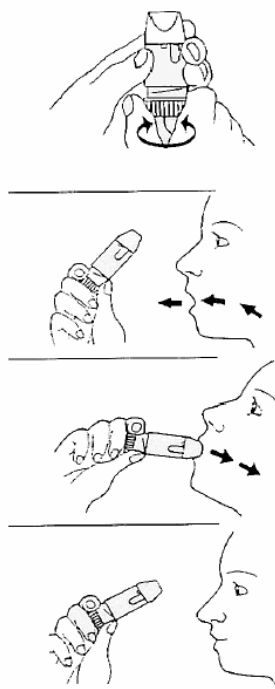
Kod ovakvih uređaja uvek je naglašena potreba za demonstracijom primene od strane farmaceuta, budući da su uputstva za upotrebu komplikovana i mogu dovesti do konfuzije kod dece ili roditelja.

Slika 3.

Princip upotrebe Turbohaler®-a; (preuzeto iz ref. 5)

Figure 3.

Principal of Turbohaler® use (undertaken from ref. 5)



Upotreba Turbohalera. Pošto se skine zaštitna kapa, zavrtanj na dnu se okrene do kraja, a potom natrag (pri tome se čuje kako aparat škljocne). Izdahne se vazduh, a potom se aparat stavi u usta i udahne punim plućima. Potom se dah drži oko 10 sekundi. Ovo sve ponoviti još jednom do dva puta.

Nebulizeri

(Tečni preparati za raspršivanje, Ph Jug V)

Nebulizeri su uređaji relativno velikog volumena za lekove u obliku rastvora ili suspenzija/emulzija onih grupa lekovitih supstanci koje se ne mogu pogodno formulirati u formi MDI i DPI sistema, ili je doza leka suviše velika za raspodelu ovim alternativnim sistemima. Nebulizeri (raspršivači) imaju prednost nad MDI i DPI sistemima, pošto lek može biti inhaliran tokom normalne respiracije kroz otvor za usta ili preko maske za lice, i zbog toga su korisni za pacijente kao što su deca, starije osobe ili pacijenti sa artritisom, koji imaju teškoća sa rukovanjem sprejevima za inhaliranje (6, 10, 19).

Razlikuju se dve kategorije komercijalno dostupnih nebulizera (10, 19):

1. "džet" nebulizeri (eng. *jet*)
2. ultrasonični nebulizeri

Kod konvencionalnih džet nebulizera, vazduh ili kiseonik iz električnog kompresora, bolničke linije ili cilindra punjenih vazduhom, prolazi kroz uzan otvor komore nebulizera. Usled pada pritiska, tečnost iz rezervoara biva povučena kroz cevčicu za napajanje i razbijena u kapi. Svega nekoliko primarnih kapi napušta raspršivač, dok većina njih biva povučena nazad u komoru, vraćena u rezervoar i potom ponovo raspršena, proizvodeći na taj način fini, ujednačen aerosol. Nedostatak je što se ne može ostvariti potpuna raspodela tečnosti, jer zaostaje rezidualni volumen unutar komore, pa se iz tog razloga smatraju neefikasnim (6, 10, 19).

Ugradnjom dodatnog otvorenog ventila u ovaj sistem dobijeni su tzv. nebulizeri sa otvorenim sistemom, kod kojih se ostvaruje kontinualni protok vazduha kroz komoru. Na taj način dobija se veći broj malih kapi, koje mogu biti udahnute u pogodnom vremenskom trenutku, tj. vreme raspršivanja je znatno kraće. Međutim, i ovde se javlja problem sa gubitkom aerosola tokom izdisanja (6, 10, 19).

Da bi se prevazišao ovaj problem, razvijeni su nebulizeri sa otvorenim ventilom, koji se aktivira udisajem. Tokom udisaja, ventil smešten na vrhu uređaja otvara se, omogućujući prolaz dodatne količine vazduha kroz komoru i porast iskorišćenja leka. Ipak, zbog zavisnosti od kapaciteta udaha, ne mogu se sa sigurnošću preporučiti za primenu kod beba i male dece (6, 10, 19).

Ultrasonični nebulizeri koriste visokofrekventne vibracije piezo-električnih kristala da proizvedu aerosol kapi. Ne stvaraju buku pri radu, imaju veliki kapacitet iskorišćenja doze leka i kratko vreme nebulizacije, ali su proizvedene kapi krupnije nego kod džet nebulizera (6, 10).

Treba naglasiti da je, u visokom procentu, upotreba nebulizera povezana sa primenom u zdravstvenim ustanovama, pod kontrolom obučenog zdravstvenog radnika.

Izbor inhalatora

Izbor preparata/uređaja za inhalacionu terapiju astme zavisi od uzrasta deteta, leka čija je primena indikovana i kliničke slike bolesti. Pri izboru, takođe, treba razmotriti realnu korist od terapije, neželjene efekte, jednostavnost primene i cenu (6).

U Tabeli III dat je prikaz preporuka Nacionalnog instituta za zdravlje SAD i Nacionalnog instituta za dobru kliničku praksu Velike Britanije, kao i domaćeg - nacionalnog vodiča, vezano za optimalan izbor preparata za inhalaciju, zavisno od uzrasta deteta (5-7, 20-22).

Tabela III

Izbor uređaja za inhalaciju za terapiju astme u dece

Table III

Choice of drug delivery devices for asthma therapy in children population

Uzrast (godine)	Prvi izbor	Drugi izbor
0-3	Sprej za inhalaciju (MDI) + komora (maska)	Nebulizer
3-6	Sprej za inhalaciju + komora	Nebulizer
6-12 (β_2 – agonisti)	Sprej za inhalaciju + komora Prašak za inhalaciju (DPI) baMDI	
6-12 (kortikosteroidi)	Sprej za inhalaciju + komora	Prašak za inhalaciju (DPI) baMDI
> 12 (β_2 – agonisti)	Prašak za inhalaciju (DPI) baMDI	
> 12 (kortikosteroidi)	Sprej za inhalaciju + komora	Prašak za inhalaciju (DPI) baMDI
Akutna astma	Sprej za inhalaciju + komora	Nebulizer

Zaključak

Značajno je naglasiti da svi relevantni vodiči, američki, engleski i nacionalni (5, 20, 21), daju preporuku roditeljima za terapiju astme u dece da provere i budu sigurni u ispravnost saveta o upotrebi preparata za inhalaciju, koje daju pedijatri, medicinsko osoblje i farmaceuti. Time se svakako ističe uloga farmaceuta u edukaciji pacijenata ili roditelja dece astmatičara, ali i njegova odgovornost i obaveza da pacijenta/roditelje ispravno informiše o svim aspektima terapije koja se primenjuje.

Literatura:

1. Myers TR. Pediatric asthma epidemiology: incidence, morbidity, and mortality. *Respir Care Clin N Am* 2000; 6: 1-14.
2. Keeley D, McKean M. Asthma and other wheezing disorders in infants and children. *Clin Evid* 2004; (11): 328-59.
3. Johnson CC, Ownby DR, Zoratti EM, Alford SH, Williams LK, Joseph CL. Environmental epidemiology of pediatric asthma and allergy. *Epidemiol Rev* 2002; 24: 154-75.
4. Szeffler SJ. Current concepts in asthma treatment in children. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 299-304.
5. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji, Radna grupa za astmu. Vodič kliničke prakse za dijagnostikovanje, lečenje i praćenje astme u dečjem uzrastu, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, septembar 2002.
6. De Benedictis FM, Sevaggiv D. Use of inhaler devices in pediatric asthma. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 629-38.
7. Biggart E, Bush A. Antiasthmatic drug delivery in children. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 85-93.
8. Ivanović Lj (urednik). Registar lekova 2005. Farmaceutsko društvo Srbije.
9. Jugoslovenska Farmakopeja 2000, peto izdanje Ph Jug V, Knjiga 1, Beograd: Savremena administracija, 2000.
10. Taylor K. Pulmonary drug delivery. In: Aulton ME. ed. *Pharmaceutics – The Science of Dosage Form Design*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002: 473-88.
11. Canny GJ, Levison H. Aerosols: therapeutic use and delivery in childhood asthma. *Ann Allergy* 1998; 60: 11-9.
12. Janssens HM, De Jongste JC, Hop WC, et al. Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants: a study in an upper airway model. *Chest* 2003; 123 (6): 2083-8.

13. O'Callaghan C, Wright P. The metered-dose inhaler. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, eds. Lung biology in health and disease: drug delivery to the lung. New York: Marcel Dekker, 2002: 337-70.
14. Goldin JG, Tashkin DP, Kleerup EC, et al. Comparative effect of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon becomethasone dipropionate inhalation on small airways assessment with functional helical thin-section computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S258-67.
15. Bisgaard H, Anhøj J, Wildhaber JH. Spacer devices. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, eds. Lung biology in health and disease: drug delivery to the lung. New York: Marcel Dekker, 2002: 389-420.
16. Thorsson L, Edsbacker S. Lung deposition of budesonide from a pressurized metered-dose inhaler attached to a spacer. *Eur Respir J* 1998; 12: 1340-5.
17. Anderson PJ. Delivery options and devices for aerosolized therapeutics. *Chest* 2001; 120: S89-93.
18. Borgström L, Bisgaard H, O'Callaghan C, et al. Dry powder inhalers. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, eds. Lung biology in health and disease: drug delivery to the lung. New York: Marcel Dekker, 2002: 421-48.
19. Smaldone GC, LeSoeuf PN. Nebulization: the device and clinical consideration. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, eds. Lung biology in health and disease: drug delivery to the lung. New York: Marcel Dekker, 2002: 269-302.
20. Guidance on use of inhalers for Under 5s with Asthma. National Institute for Clinical Excellence – UK, avgust 2000; preuzeto sa sajta <http://www.nice.org.uk> (poslednji pristup 27.9.2005.)
21. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). 2003. Expert panel report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma: Update on selected topics 2002 (NIH Publication No. 02-5074). Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services.
22. Swartz MK, Banasiak NC, Meadows-Oliver M. Barriers to effective pediatric asthma care. *J Pediatr Health Care* March/April 2005: 71-79. preuzeto sa sajta <http://www.jpeds.org> (poslednji pristup 27.9.2005.)

Pharmaceutical-technological aspects of drugs in inhalation therapy of asthma in children population

Snežana Savić^{1*}, Miroslav Savić², Gordana Vuleta¹

¹Institute of pharmaceutical technology and cosmetology,
Faculty of Pharmacy, Belgrade

²Institute of pharmacology, Faculty of Pharmacy, Belgrade

Summary

Inhalation is the preferred route for asthma therapy, since it offers a rapid onset of drug action, requires smaller doses, and reduces systemic effects compared with other routes of administration. Unfortunately, inhalation devices are frequently used in an empirical manner rather than on evidence-based awareness.

Metered-dose inhalers (MDI) are practical, cheap and multidose. However, there are several problems with their use. Breath-actuated MDI are easy to use and can be activated by very low flow. However, young children may not be able to use them efficiently. The use of spacers reduces oropharyngeal deposition and improves drug delivery to the lung. Spacers do not require patient coordination, but some general rules must be followed for their optimal use.

Dry powder inhalers (DPI) are portable and easy to use. They are indicated either for rescue bronchodilators therapy or for regular treatment with inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators. For the application of liquid preparation for inhalation a wide variety of nebulizers are available in asthma therapy.

The choice of a delivery device mainly depends on the age of the patient, the drug to be administered and the condition to be treated.

As the therapy efficacy mainly depends on drug device optimal use, proper education of pharmacist and his rediness/duty to demonstrate the device usage is also essential for children and parents, too.

Key words: asthma, bronchodilators, corticosteroid, inhalation, spacer, nebulizer, education, metered-dose inhalers, dry powder inhalers
