

Małgorzata Krajnik¹, Zbigniew Żylicz^{1,2}

¹Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Dove House Hospice w Hull, Wielka Brytania

Czy pacjenci w zaawansowanych stanach chorobowych mogą skutecznie przyjmować lek przez inhalator proszkowy?

Wieloośrodkowe pilotowe badanie otwarte obejmujące chorych cierpiących z powodu duszności spoczynkowej

Are patients with advanced diseases capable of inhaling drugs by dry powder inhaler? Multicenter, open pilot study of patients suffering from dyspnoea at rest

Streszczenie

Wstęp. W otwartym badaniu wieloośrodkowym oceniano zdolność pacjentów w zaawansowanych stanach chorobowych do inhalowania leku w postaci proszku.

Materiał i metody. Badaniem objęto chorych z niewielką lub umiarkowaną dusznością spoczynkową, której nie można było złagodzić za pomocą rutynowo stosowanych metod i u których spodziewano się dobrych efektów po zastosowaniu wziewnej morfiny. Analizę oparto na ocenie rotacji kapsułki z proszkiem placebo w czasie wdechu przy użyciu inhalatora typu Cyclohaler oraz stopnia opróżnienia kapsułek po inhalacji, a także na monitorowaniu działań niepożądanych.

Wyniki. Spośród 29 pacjentów 28 wykonało wdech w sposób wystarczający do rotacji kapsułki, a 27 wykonało inhalację placebo z inhalatora proszkowego. W czasie próby nie obserwowano żadnych działań niepożądanych.

Wnioski. Rezultaty badania wskazują, że pacjenci z zaawansowaną chorobą nowotworową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc cierpiący z powodu duszności mogą używać inhalatora proszkowego. Tę wziewną metodę podawania leków można zatem uwzględnić w objawowym leczeniu duszności.

Słowa kluczowe: morfina wziewna, inhalator proszkowy, duszność

Abstract

Background. In an exploratory, open multicenter study we investigated the inhaling capacity of patients with advanced diseases.

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Krajnik

Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej CM UMK

ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

e-mail: kizoppal@cm.umk.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2006, 5, 4, 162–166

Copyright © Via Medica, ISSN 1644–115X

Material and methods. Patients included in the study suffered from mild to moderate breathlessness for whom no standard treatment was available and who may benefit from symptomatic treatment with inhaled morphine. An assessment of hearing the capsule rotation, a visual inspection of placebo capsule after inhalation and adverse event monitoring were performed.

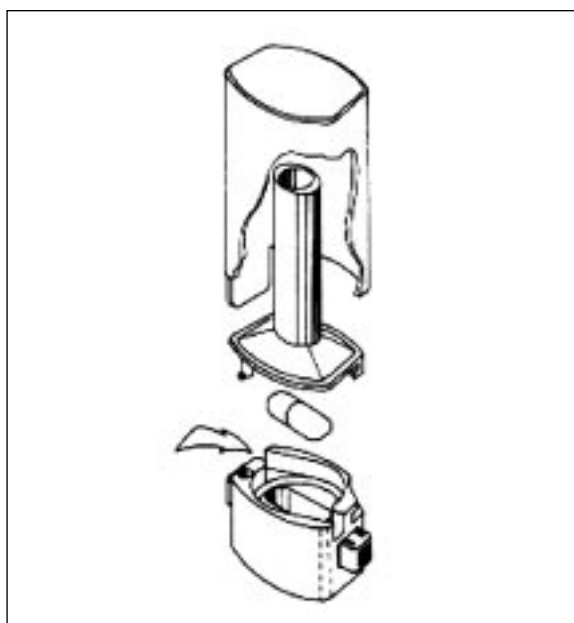
Results. The results from the study indicated that 28/29 patients were capable of rotating the capsule and 27/29 of inhaling Placebocaps through the Cyclohaler. No adverse events occurred during the performance of the study.

Conclusion. It was concluded that breathless patients with advanced cancer or COPD appear to be able to use a dry powder inhaler. This method may provide a suitable technique in the symptomatic treatment of breathlessness.

Key words: inhaled morphine, dry powder inhaler, dyspnoea, breathlessness

Wstęp

Leki stosowane wziewnie występują pod postacią suchego proszku albo jako rozpuszczone lub zawieszone w fazie płynnej [1, 2]. W medycynie paliatywnej w leczeniu kaszlu i duszności czasami morfinę podaje się za pomocą nebulizacji [3]. Ograniczeniem tej metody u osłabionych chorych na nowotwory jest dość długi czas podawania leku. W nebulizatorze wytwarza się aerozol zawierający krople roztworu morfiny zawieszone w powietrzu lub w tlenie, w zależności od rodzaju gazu użytego do rozpraszania. Dotychczas nie wykorzystywano innych urządzeń do podawania opioidów wziewnie, takich jak inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (MDI, *metered dose inhaler*) albo proszkowe (DPI, *dry powder inhaler*). W MDI lek jest zawieszony w płynnej postaci freonu lub nośnika bezfreonowego, natomiast w DPI nośnikiem leku są cząsteczki glukozy lub laktozy, a rolę fazy gazowej odgrywa powietrze wdychane przez chorego podczas inhalacji [4]. W inhalatorach proszkowych wielodawkowych lek znajduje się w zbiorniku (turbuhaler) lub w formie zafoliowanej na taśmie (dysk). Istnieją także inhalatory proszkowe jednodawkowe — lek może być wówczas przygotowany w pojedynczej dawce w kapsułkach, każdorazowo aplikowanych i nakłuwanych przed inhalacją [1]. W wyniku dysocjacji kompleksu nośnik–lek cząsteczki laktozy lub glukozy pozostają w górnych drogach oddechowych, a preparat może przedostać się głębiej do drzewa oskrzelowego. W przeciwieństwie do innych metod wziewnych w DPI do dróg oddechowych trafia czysty lek. Jednak chory musi wykonać silny, a przy tym głęboki wdech o określonym przepływie szczytowym, tak aby zapobiec agregacji cząstek i uzyskać zadowalającą depozycję w drobnych drogach oddechowych. Technika inhalacji za pomocą DPI może więc być zbyt trudna w przypadku pacjentów niewspółpracujących albo bardzo osłabionych.



Rycina 1. Schemat budowy inhalatora proszkowego typu Cyclohaler. Strzałka wskazuje miejsce umieszczenia kapsułki

Figure 1. The scheme of dry powder inhaler Cyclohaler. Arrow is directed to the capsule chamber

Celem niniejszego badania było sprawdzenie, czy pacjent z zaawansowaną chorobą nowotworową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc jest w stanie prawidłowo przyjąć lek przy użyciu inhalatora proszkowego.

Materiał i metody

Badanie miało charakter otwarty i ukierunkowane było na ocenę możliwości wyinalowania placebo, czyli laktozy w kapsułkach (Placebocaps, Farmachemie BV) przy użyciu inhalatora proszkowego typu Cyclohaler (Farmachemie BV) (ryc. 1). Próbę kliniczną rozpoczęto po uzyskaniu zgody Komisji Etycznej Rijnstate Hospital, Arnhem w Holandii.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania**Table 1. Inclusion and exclusion criteria**

Kryteria włączenia do badania	Kryteria wyłączenia z badania
Niewielka lub umiarkowana duszność	Wyczerpanie organizmu lub ciężka duszność
Brak możliwości łagodzenia duszności za pomocą standardowych metod	Brak możliwości przeprowadzenia inhalacji (np. brak współpracy z chorym)
Prawdopodobieństwo korzyści z zastosowania wziewnej morfiny	Nadwrażliwość na laktozę
Podpisana świadoma zgoda chorego na udział w badaniu	

Tabela 2. Dane demograficzne pacjentów**Table 2. Demographic characteristic of patients**

Pacjenci	N-in	N-s	F	M	Wiek (lata)	Wzrost [cm]	Masa ciała [kg]	Choroba jako przyczyna duszności
Hospice Rozenheuvel	15	15	8	7	73 (53–82)	168 (155–184)	58 (37–82)	Nowotwór (n = 11) POChP (n = 2) RZS (n = 1) Zapalenie płuc (n = 1)
Szpital Rijnstate	15	14	5	10	70 (38–88)	170 (150–191)	74 (49–100)	POChP (n = 14) Nowotwór (n = 1)
Wszyscy	30	29	13	7	72 (38–88)	170 (150–191)	69 (37–100)	POChP (n = 16) Nowotwór (n = 12) Zapalenie płuc (n = 1) RZS (n = 1)

Wiek, wzrost i masę ciała podano jako medianę oraz przedział; N-in — liczba chorych zakwalifikowanych do badania; N-s — liczba chorych biorących udział w badaniu; F — kobiety; M — mężczyźni; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc, RZS — reumatoidalne zapalenie stawów

Pacjenci

Do badania włączono pacjentów hospitalizowanych w Hospice Rozenheuvel, Rozendaal lub w Klinice Chorób Płuc, Rijnstate Hospital, Arnhem w Holandii (tab. 1). Chorzy ci skarżyli się na niewielką lub umiarkowaną duszność, której nie udawało się załagodzić za pomocą rutynowo stosowanych metod. Przypuszczano natomiast, że w tych przypadkach efektywna mogłaby być morfina wziewna. Po odpowiednim wyjaśnieniu założeń, przebiegu, spodziewanych korzyści i zagrożeń badania pacjenci podpisali zgodę na udział w próbie.

Schemat badania

Chorych proszono o wykonanie wdechu przy użyciu Cyclohalera z założoną kapsułką Placebocaps. Lekarz prowadzący badanie zapisywał, czy podczas inhalacji wystąpił dźwięk rotacji kapsułki. Następnie oglądał kapsułkę po inhalacji i notował, czy jest ona pusta, czyli czy oprócz delikatnego pokrycia wewnętrznej ścianki kapsułka nie zawiera proszku. Jeśli kapsułka nie była pusta, powtarzano inhalację. Jeśli ponownie nie udało się opróżnić pierwszej kapsułki, zakładano

drugą i test opróżniania przeprowadzano ponownie. Monitorowano także wszelkie działania niepożądane.

W przypadku nasilenia duszności każdy chory mógł zastosować salbutamol.

Wyniki

Badaniem objęto 30 pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową (n = 12), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (n = 16), reumatoidalnym zapaleniem stawów (n = 1) i zapaleniem płuc (n = 1) (tab. 2). Mediana wieku wynosiła 72 lata (przedział: 38–88 lat). Jednego chorego wykluczono przed rozpoczęciem testu z powodu awarii sprzętu i niemożności wykonania diagnostyki spirometrycznej, niezbędnej do innej analizy.

U 24 spośród 29 (82,8%) pacjentów usłyszano dźwięk rotacji kapsułki już przy pierwszej próbie, a 21 (72,4%) osób wykonało inhalację proszku z kapsułki za pierwszym razem (tab. 3). Ponadto 4 spośród 8 chorych opróżniło pierwszą kapsułkę przy drugiej próbie. U wszystkich 4 pacjentów, u których powtórzono test z drugą kapsułką, usłyszano

Tabela 3. Wyniki testu rotacji i opróżniania kapsułki przez pacjentów**Table 3. Results of the rotation and emptying test**

Pacjenci	Pierwsza kapsułka						Druga kapsułka					
	Rotacja		Pusta po 1. wdechu		Pusta po 2. wdechu		Rotacja		Pusta po 1. wdechu		Pusta po 2. wdechu	
	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie
Hospice Rozenheuvel	13/15	2/15	11/15	4/15	2/4	2/4	1/1*	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
Rijnstate Hospital	11/14	3/14	10/14	4/14	2/4	2/4	3/3	0/3	3/3	0/3		
Wszyscy	24/29	5/29	21/29	8/29	4/8	4/8	4/4	0/4	3/4	1/4	0/1	1/1

*U drugiego chorego nie przeprowadzono próby z drugą kapsułką z powodu niemożności wykonywania poleceń przez pacjenta (szczegóły w tekście)

dźwięk rotacji, a 3 osoby opróżniły kapsułkę już za pierwszym razem. Dwóch chorych nie było w stanie opróżnić kapsułki z powodu nieumiejętności wykonania właściwego wdechu. Pierwszy uczestniczył w teście do końca (tzn. łącznie z drugą próbą opróżniania drugiej kapsułki), natomiast drugiego nie poddano testowi z użyciem drugiej kapsułki, ponieważ zatykał językiem ustnik podczas pierwszej części badania i nie był w stanie wykonywać poleceń.

W sumie 27 spośród 29 chorych opróżniło kapsułkę z proszku, stosując Cyclohaler, a 28 osób wykonało wdech w sposób wystarczający do rotacji kapsułki. W czasie testu nie obserwowano działań niepożądanych.

Dyskusja

W celu oceny możliwości przyjmowania leku przez chorych wybrano Cyclohaler, jeden z bardziej rozpowszechnionych w Holandii inhalatorów proszkowych o średnim oporze dla wdychanego powietrza [4–6]. Ten ostatni parametr zależy od budowy wewnętrznej inhalatora i ma ułatwiać powstawanie turbulencji przepływu w czasie wdechu, co umożliwia łatwiejsze oddzielenie leku od nośnika i zapobiega jego powtórnej agregacji.

Prawie wszyscy chorzy potrafili odpowiednio wykonać wdech, tak aby obrócić kapsułkę i opróżnić z proszku. Oba testy (słyszenia dźwięku rotacji w czasie wdechu oraz oceny opróżnienia kapsułki) służyły do określenia, czy wdech jest odpowiednio silny i głęboki, czyli aby nie tylko proszek został uwolniony z kapsułki, ale by lek był odpowiednio zdeponowany w drogach oddechowych. Oba testy pozwalają jedynie na pośrednią i w pewnym sensie hipotetyczną ocenę docierania leku do płuc. W tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu zastosowanej w celu oceny depozycji znakowanego mannitolu inhalowanego przy użyciu DPI potwierdzono dodatnią korelację szczytowego przepływu powietrza wdy-

chanego z wielkością dawki umieszczonej w drogach oddechowych [7].

W niniejszym badaniu tylko 2 chorych nie potrafiło opróżnić kapsułki z proszku, jednak nie wiązało się to z ich stanem klinicznym, lecz z brakiem rozumienia sposobu użycia inhalatora. Nie stwierdzono także istotnych różnic między pacjentami z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, charakteryzujących się lepszą umiejętnością wykonywania inhalacji z różnych leków, a chorymi z hospicjum, którzy najczęściej nigdy przedtem takiej metody nie stosowali.

Choć przypuszczano, że pacjenci mogą zgłaszać zmęczenie pod wpływem wysiłku nasilonego wdychania, suchość, drapanie w gardle albo też kaszel na skutek drażnienia śluzówek przez laktozę, jednak w trakcie próby nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych.

U chorych na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc wziewne stosowanie leków może być bardzo skuteczne, ponieważ — w porównaniu z drogą doustną — pozwala na bezpośrednie zdeponowanie preparatu w drogach oddechowych, szybkie działanie (minuty po inhalacji z β_2 -mimetykiem) i ograniczenie układowych działań niepożądanych (steroidy). Może to tłumaczyć, dlaczego w ostatnich latach opublikowano tak wiele badań dotyczących opracowywania „idealnego” proszkowego aerozolu o odpowiedniej strukturze aerodynamicznej i nośniku ograniczającym depozycję w jamie ustnej a zwiększającym docieralność do obwodowych dróg oddechowych [8–10]. W przypadku opioidów należy przede wszystkim ustalić docelowe miejsce ich działania. W dooskrzelowym systemie podawania AERx w leczeniu bólów epizodycznych płuca traktuje się jako miejsce szybkiego wchłaniania opioidów do krwi, która dostarcza je do mózgu. Dlatego stosując AERx, dąży się do jak najlepszej depozycji w drogach obwodowych [11]. Prawdopodobnie w przypadku kaszlu i duszności ważne będzie miejscowe działa-

nie morfiny na jej receptory w oskrzelach. Wydaje się, że najlepszą metodą podawania morfiny wziewnie byłaby nebulizacja pneumodozymetryczna pozwalająca na zmniejszenie utraty dawki opioidu w jamie ustnej oraz zaplanowanie rozkładu wielkości cząsteczek podawanych w określonej fazie wdechu [12].

Wnioski

Celem niniejszego badania nie była ocena przydatności DPI jako sposobu przyjmowania opioidów, ale określenie, czy pacjenci z zaawansowanymi nowotworami i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc cierpiący z powodu duszności spoczynkowej są w stanie prawidłowo wykonać inhalację. Wybierając wziewną metodę stosowania opioidów, należy uwzględnić nie tylko wygodę i dostępność dla chorego, ale również uwarunkowanie farmakokinetyczne.

Piśmiennictwo

1. Górecka D. Leczenie rozszerzające oskrzela. W: Jassem E. (red.). *Duszność w zaawansowanych stanach chorobowych — przyczyny i postępowanie*. Wyd. I. Via Medica, Gdańsk 2003: 127–139.
2. Alkiewicz J., Bręborowicz A. Wziewne stosowanie leków w chorobach układu oddechowego. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Tom I. Wyd. I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 679–682.*
3. Bruera E., Sala R., Spruyt O., Palmer J.L., Zhang T., Willey J. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *J. Pain Symptom Manage.* 2005; 29: 613–618.
4. De Koning J.P., Tromp Th.F.J., Lerk C.F. Poederinhalatoren in de praktijk. Instructie voor gebruik (The use of dry powder inhalers). *Medisch Contact (Themabijlage, April)* 1999: 10–15.
5. Hesselink A.E., Penninx B.W.J.H., Wijnhoven H.A.H., Kriegsman D.M.W., van Eijk J.Th.M. Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD. *Scand. J. Prim. Health Care* 2001; 19: 255–260.
6. Gilani K., Najafabadi A.R., Darabi M., Barghi M., Rafiee-Tehrani M. Influence of formulation variables and inhalation device on the deposition profiles of cromolyn sodium dry powder aerosols. *Daru* 2004; 12: 123–130.
7. Gloger W., Chan H.K., Ebert S., Daviskas E., Anderson S. Lung deposition of mannitol powder aerosol in healthy subjects. *J. Aerosol. Med.* 2006; 19: 522–532.
8. Chan H.K. Dry powder aerosol delivery systems: current and future research directions. *J. Aerosol. Med.* 2006; 19: 21–27.
9. Sebdi T., Pilcer G., Van Gansbeke B. i wsp. Pharmacoscintigraphic evaluation of lipid dry powder budesonide formulations for inhalation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006; 64: 26–32.
10. Wang Z.L., Grgic B., Finlay W.H. A dry powder inhaler with reduced mouth-throat deposition. *J. Aerosol. Med.* 2006; 19: 168–174.
11. Farr S.J., Warren S.J., Lloyd P. i wsp. Comparison of in vitro and in vivo efficiencies of a novel unit-dose liquid aerosol generator and a pressurized metered dose inhaler. *Int. J. Pharm.* 2000; 198: 63–70.
12. Krajnik M., Podolec Z. Porównanie sposobów inhalacji morfiny podawanej w duszności i kaszlu. *Polska Medycyna Paliatywna* 2007; 5: 145–153.