

Racjonalne wybory podstawą skutecznej nebulizacji

dr n. med. **Kamil Janeczek**, prof. dr hab. n. med. **Andrzej Emeryk**

Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Nebulizacja, zwana przez niektórych królową terapii inhalacyjnej, jest metodą dostarczania leku w postaci aerozolu do układu oddechowego w celu działania miejscowego, jak również systemowego. Metoda ta nie wymaga od chorego koordynacji manewrów oddechowych (jak w przypadku inhalatorów ciśnieniowych dozujących) ani wkładu wysiłkowego w fazie wdechowej (jak w przypadku inhalatorów suchego proszku), dlatego też znajduje zastosowanie w takich grupach chorych, jak: dzieci, osoby starsze, niewspółpracujące czy ze złą koordynacją ruchową (1). Nebulizacja jest jedną z najbezpieczniejszych metod podawania leków bezpośrednio do miejsca objętego procesem chorobowym (układu oddechowego) – umożliwia precyzyjne obliczenie właściwej dawki leku. Poza przeciwwskazaniami dotyczącymi samych leków (nadwrażliwość na lek) nie istnieją bezwzględne przeciwwskazania dla nebulizacji (2).

Nebulizator to inhalator generujący aerozol w wyniku mechanicznego rozproszenia leku znajdującego się w fazie ciekłej (zawiesina, roztwór). Najczęściej wykorzystywanymi w praktyce nebulizatorami są nebulizatory pneumatyczne oraz siateczkowe pracy ciągłej (rycina 1).

Chmurę aerozolową wychodzącą z nebulizatora opisuje kilka parametrów, dających lekarzowi istotną informację o rodzaju i jakości aerozolu leczniczego:

- **MMAD** – średnica aerodynamiczna cząstki odpowiadająca medianie rozkładu masowego, tj. parametr informujący o średniej wielkości cząstek w danym aerozolu. Im mniejsza MMAD, tym drobniejszy aerozol, a tym samym większa szansa na zdeponowanie leku w dolnych drogach oddechowych (rycina 2);
- **FPF** – frakcja cząstek drobnych, tj. mniejszych od 5 μm . Im większa FPF, tym więcej leku osiąga dolne drogi oddechowe;
- **GSD** – geometryczne odchylenie standardowe, tj. miara rozkładu wielkości cząstek w danym aerozolu. Im mniejsze GSD, tym mniejsze ryzyko wzajemnego przyciągania się cząstek i tworzenia agregatów. Wyróżniamy aerozole monodispersyjne, czyli składające się z cząstek o podobnych wymiarach (mała wartość GSD) oraz polidispersyjne, które zawierają cząstki o różnych rozmiarach (duża wartość GSD) (3).

W celu lepszego zrozumienia powyższych pojęć zostały one przedstawione graficznie na rycinie 3.

Budezonid to jeden z najczęściej i najdłużej stosowanych glikokortykosteroidów wziewnych. Jest dostępny od lat 90. ubiegłego wieku w kilku formach inhalacyjnych, w tym jako

zawiesina do nebulizacji, zarejestrowana do terapii astmy, zespołu krupu oraz zaostrzeń POChP (4). Jego mechanizm działania w głównej mierze wynika z supresji odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin. Właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne budezonidu przedstawiono na rycinie 4.

Zalecając choremu terapię nebulizacyjną lekarz musi wykażać się znajomością podstawowych parametrów nebulizatora i preparatu do nebulizacji oraz przeprowadzić właściwą edukację z zakresu terapii inhalacyjnej.

Racjonalny wybór nebulizatora

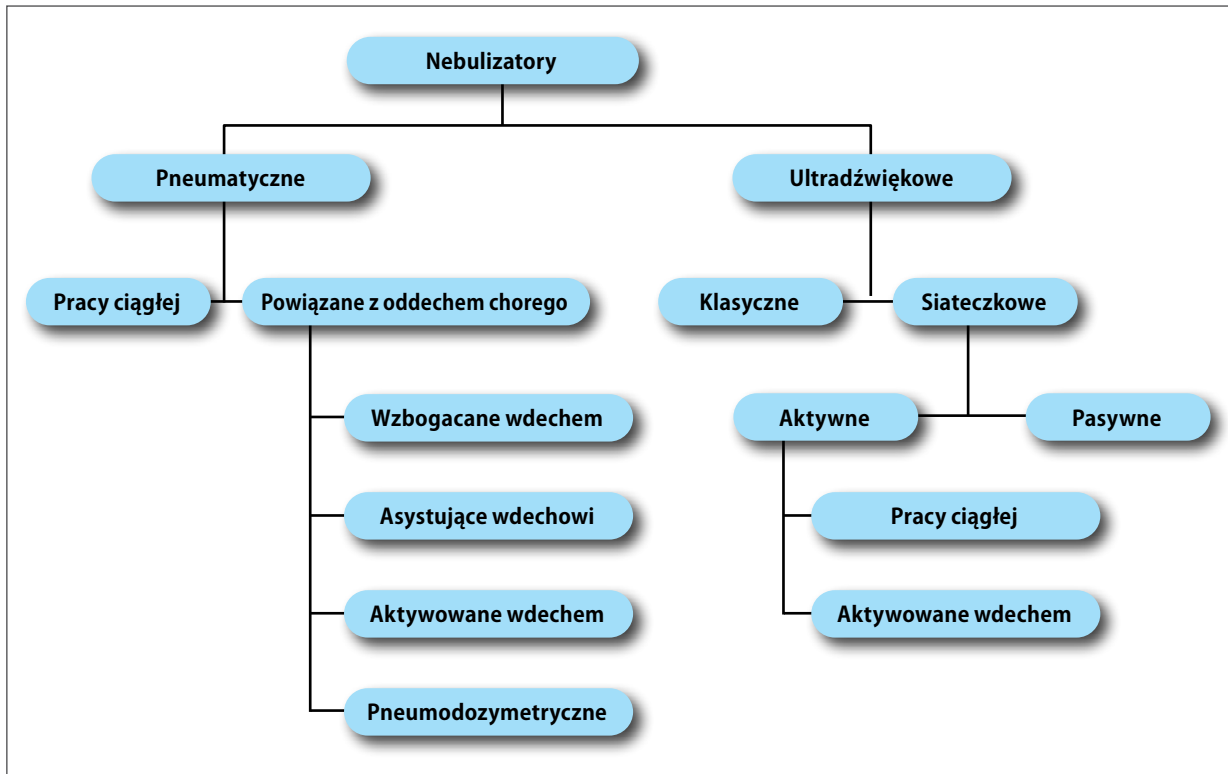
Dysponujemy szeroką gamą nebulizatorów (rycina 1), jednak należy pamiętać, że urządzenia te nie są zamienne w prosty sposób. Zamiana jednego nebulizatora na inny może skutkować mniejszą dawką leku opuszczającą komorę nebulizacyjną, mniej korzystną charakterystyką produkowanego aerozolu, mniejszą depozycją leku w dolnych drogach oddechowych, a tym samym gorszym efektem klinicznym (2).

W ostatnich 20 latach obserwuje się dynamiczny rozwój różnych grup nebulizatorów, w tym szczególnie inhalatorów siateczkowych (6). Nebulizatory siateczkowe wytwarzają aerozol na skutek wyciskania roztworu lub zawiesiny leku przez kalibrowane otwory siatki, wymuszonego drganiem o niskiej częstotliwości (20-krotnie mniejszej niż w klasycznych nebulizatorach ultradźwiękowych) (7). Najważniejsze zalety nebulizatorów siateczkowych to:

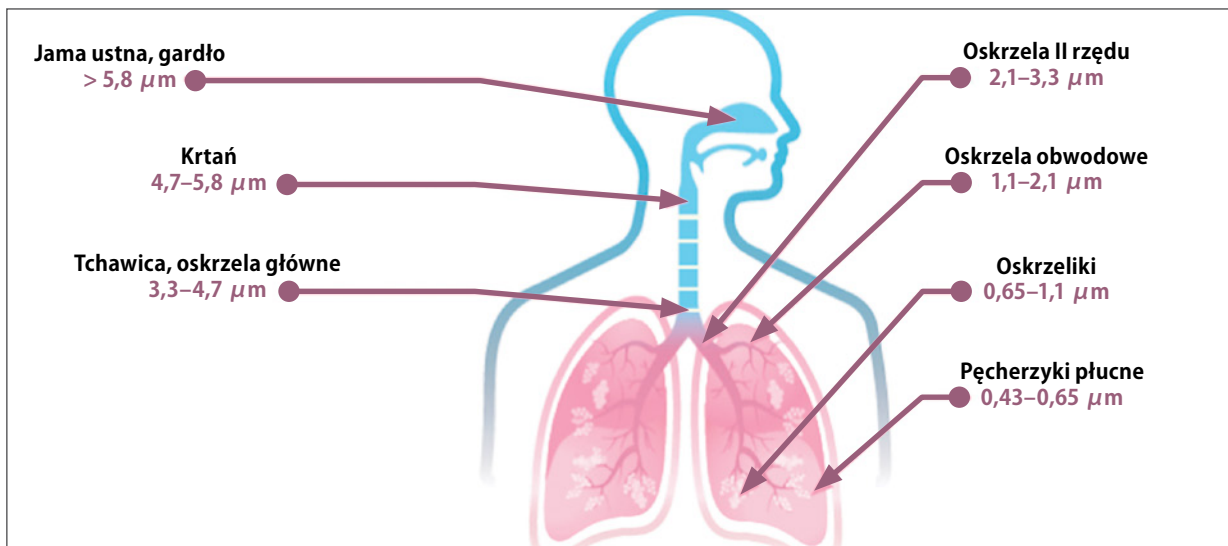
- prawie monodispersyjny charakter produkowanego aerozolu → aerozol stabilny i przewidywalny, jeżeli chodzi o jego depozycję w układzie oddechowym (wysoka powtarzalność depozycji);
- wysoka depozycja płucna → pozwalają na dostarczenie do dolnych dróg oddechowych ok. 40% dawki nominalnej (dawka leku wlana do komory nebulizacyjnej), tj. nawet 5 razy więcej niż w przypadku nebulizatorów pneumatycznych pracy ciągłej (rycina 5) (8);
- małe rozmiary, cicha praca, nie wymagają zewnętrznego zasilania → łatwość w codziennym użytkowaniu oraz transporcie;
- stosowanie mniejszych dawek leków (mniejsze straty leków) oraz uzyskiwanie lepszych efektów terapeutycznych w porównaniu do nebulizatorów pneumatycznych pracy ciągłej (9).

Podczas procesu nebulizacji dochodzi do strat nebulizowanej substancji leczniczej, niezależnie od tego, czy jest ona

Rycina 1. Podział nebulizatorów (1)



Rycina 2. Miejsce depozycji cząstek aerozoli medycznych w zależności od ich wielkości



w formie zawiesiny, czy roztworu. Część leku pozostaje bowiem w komorze nebulizacyjnej i tworzy tzw. objętość zalegającą (*residual volume*, RV). W najnowszych inhalatorach siateczkowych objętość zalegająca wynosi znacznie poniżej 0,5 ml i jest nawet 10–15 razy mniejsza niż w klasycznych nebulizatorach pneumatycznych (rycina 6) (10).

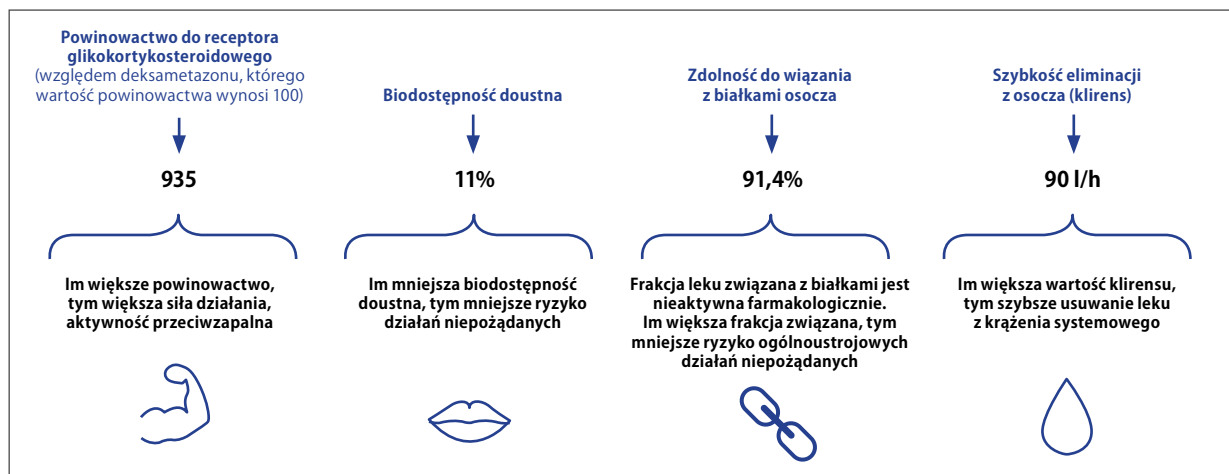
W przypadku nebulizatorów pneumatycznych czy też siateczkowych pracy ciągłej jedynie aerozol powstający w trakcie

wdechu ma możliwość dotarcia do układu oddechowego, podczas gdy aerozol emitowany z nebulizatora podczas wydechu jest tracony do otoczenia. Niedawno przeprowadzone badania pokazały, że dzięki dołączeniu do nebulizatora siateczkowego pracy ciągłej komory inhalacyjnej z zastawkami, straty aerozolu wynoszą do 25%. Pozornie wydaje się to być dużą stratą, jednak należy zaznaczyć, że bez zastosowania komory inhalacyjnej aż 60% wytwarzanego aerozolu jest tracone. Ponadto zastosowa-

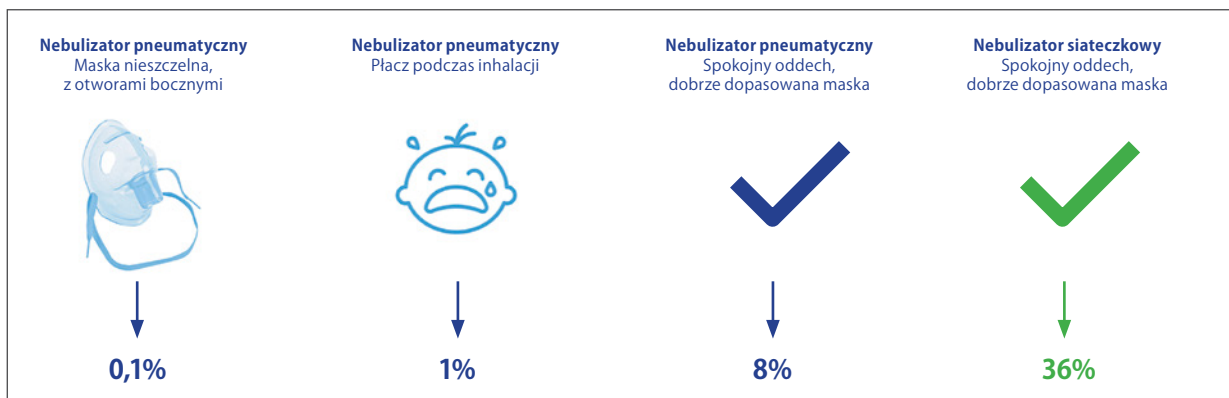
Rycina 3. Graficzne wyjaśnienie parametrów opisujących chmurę aerozolową (MMAD, FPF, GSD). Przygotowane przez K.J.



Rycina 4. Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne budezonidu. Przygotowane przez K.J. (5)



Rycina 5. Depozycja płucna budezonidu w zależności od typu nebulizatora oraz techniki inhalacji. Przygotowane przez K.J. na podstawie (8)



nie komory inhalacyjnej poprawia jakość produkowanego aerozolu – wpływa na wzrost frakcji cząstek drobnych, w efekcie chory inhaluje aerozol, który może docierać do peryferyjnego obszaru dolnych dróg oddechowych (11).

Racjonalny wybór techniki inhalacji

Chory jest nie tylko biernym uczestnikiem inhalacji, ale również na nią wpływa, dlatego zalecając nebulizację należy poświęcić ok. 5 minut na przeprowadzenie właściwej, dostosowanej do danego pacjenta edukacji (tabela 1) (12).

Jeśli to możliwe, pacjent powinien wykonywać nebulizację przez ustnik, ponieważ taka terapia wiąże się z większą efektywnością kliniczną w porównaniu do inhalacji przez maskę. Jeśli decydujemy się na zastosowanie maski (małe dzieci, osoby niewspółpracujące), musi być ona dobrze dopasowana do twarzy oraz wyposażona w zastawki wydechowe. Niestety większość zestawów nebulizacyjnych sprzedawana jest z maskami posiadającymi otwory boczne, przez które podczas inhalacji tracona jest znaczna część leku. W takim przypadku dobrym rozwiązaniem może być zaklejenie otworów bocznych na czas nebulizacji (2).

Tabela 1. Etapy edukacji w zakresie nebulizacji. Modyfikacja własna na podstawie (12)

Etapy edukacji	Omówienie etapu	Czas trwania	Metody
1) Wprowadzenie do terapii nebulizacyjnej	Wyjaśnij pacjentowi: <ul style="list-style-type: none"> czym jest nebulizacja z jakiego nebulizatora oraz leku będzie korzystał 	59 sekund	<ul style="list-style-type: none"> Wyjaśnienie słowne Materiały graficzne Demonstracja
2) Nauka właściwej techniki inhalacji	Wyjaśnij pacjentowi: <ul style="list-style-type: none"> jaka powinna być pozycja ciała podczas nebulizacji jak powinien trzymać nebulizator jak powinien oddychać 	57 sekund	<ul style="list-style-type: none"> Demonstracja Instrukcja wideo
3) Punkty kluczowe	Wyjaśnij pacjentowi: <ul style="list-style-type: none"> dlaczego taki rodzaj terapii został dla niego wybrany jakie korzyści może odnieść z terapii nebulizacyjnej vs inne terapie jakich błędów powinien się wystrzegać 	49 sekund	<ul style="list-style-type: none"> Wyjaśnienie słowne Materiały graficzne
4) Pytania i odpowiedzi	Nie ma jednej, uniwersalnej strategii na udzielanie odpowiedzi. Zawsze dostosuj sposób komunikacji do odbiorcy	50 sekund	<ul style="list-style-type: none"> Wyjaśnienie słowne Materiały graficzne
5) Podsumowanie	Podsumuj w punktach najważniejsze informacje, upewnij się, że pacjent wszystko zrozumiał	17 sekund	<ul style="list-style-type: none"> Wyjaśnienie słowne Materiały graficzne

Poniżej w punktach omówiono technikę nebulizacji oraz najważniejsze zalecenia dla pacjentów:

- Połącz wszystkie elementy nebulizatora (dren, sprężarka, komora nebulizacyjna, maska/ustnik w przypadku nebulizatorów pneumatycznych; komora nebulizacyjna, korpus z bateriami, maska/ustnik w przypadku nebulizatorów siateczkowych);
- Wlej do komory nebulizacyjnej lek nie przekraczając maksymalnej objętości zalecanej przez producenta;
- Włóż ustnik do jamy ustnej i obejmij go wargami lub przyłóż szczelnie do twarzy maskę;
- Przyjmij pozycję siedzącą z lekko uniesioną głową;
- W czasie nebulizacji trzymaj nebulizator przez cały czas pionowo;
- Podczas nebulizacji wykonuj powolne, głębokie oddechy. Nie należy wykonywać nebulizacji podczas płaczu. W trakcie płaczu czas wdechu ulega skróceniu przez co depozycja leku w dolnych drogach oddechowych dramatycznie spada, a zwiększa się depozycja w jamie ustno-gardłowej. W przypadku zapalenia krtani możesz wykonywać szybkie oddechy małą objętością oddechową, co przekłada się na większą depozycję leku w krtani;
- Gdy przerywasz nebulizację (np. z powodu kaszlu) wyłącz inhalator, aby uniknąć niepotrzebnej straty leku;
- Pod koniec nebulizacji potrząśnij inhalatorem, aby strząsnąć ze ścianek komory nebulizacyjnej krople i rozproszyć je do postaci aerozolu;
- Po zakończonej inhalacji wypłucz jamę ustną wodą oraz umyj skórę twarzy, która miała kontakt z maską;
- Zdemontuj poszczególne elementy nebulizatora;
- Wylej lek, który pozostał w komorze nebulizacyjnej;
- Poszczególne elementy nebulizatora umyj zgodnie z instrukcją producenta (np. elementy nebulizatora pneumatycznego zanurz w ciepłej wodzie z dodatkiem detergentu, następnie oplucz pod bieżącą wodą i pozostaw do wyschnięcia; wlej do nebulizatora siateczkowego sól fizjo-

logiczną oraz 2 krople białego octu, wstrząśnij nebulizatorem, a następnie wykonaj nebulizację w powietrze) (2,13).

Podczas kontrolnych wizyt należy weryfikować poprawność nebulizacji, szczególnie gdy choroba pozostaje nadal niekontrolowana. Każdy błąd w technice przyjmowania leku wziewnego wpływa na zmniejszenie jego depozycji w dolnych drogach oddechowych, a tym samym na mniejszą skuteczność kliniczną oraz większe ryzyko działań niepożądanych.

Racjonalny wybór preparatu budesonidu

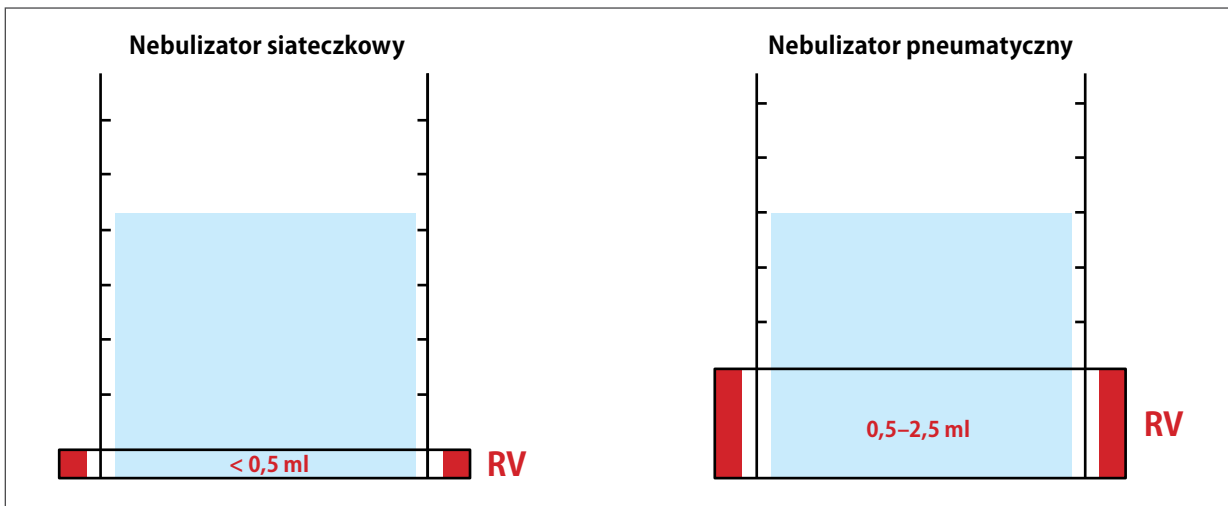
W dostępnej literaturze znajdujemy doniesienia o możliwych różnicach w wydajności procesu nebulizacji w zależności od wykorzystanego preparatu budesonidu (14–16).

W 2020 r. Emeryk i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym oceniono, jaka ilość substancji czynnej opuszcza nebulizator siateczkowy przy zastosowaniu różnych preparatów budesonidu. Ampułki dostępnych na polskim rynku preparatów budesonidu (w każdym przypadku ampłka zawierała 1000 µg substancji czynnej) wlewano do nebulizatorów siateczkowych, następnie rozpoczynano proces nebulizacji, a generowany aerozol zbierano do szczelnego naczynia. Ilość wyemitowanego budesonidu oznaczano za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (ilościowa analiza chemiczna). Wykazano, że różnice w ilości wyemitowanego budesonidu między preparatami wynoszą nawet 14%.

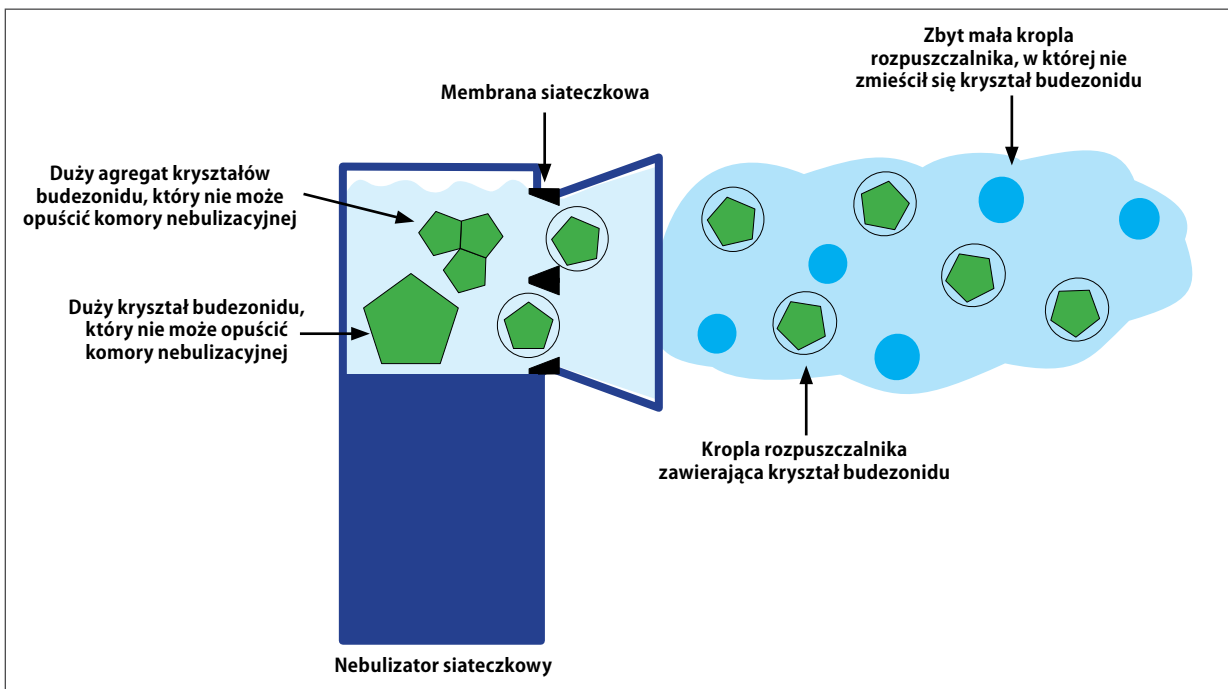
W przypadku preparatu oznaczonego w badaniu nr 4 nebulizator siateczkowy opuściło 821 µg budesonidu, podczas gdy w przypadku preparatów nr 1, 3 i 5 było to 921–936 µg. Autorzy przypuszczają, że jest to efekt różnic w wielkości i kształcie kryształów budesonidu oraz w lepkości, napięciu powierzchniowym i osmolarności między poszczególnymi preparatami (14).

W kolejnym badaniu potwierdzono, że preparaty budesonidu w zawiesinie do nebulizacji różnią się wielkością kryształów substancji czynnej (MMAD od 1,6 µm do 3 µm – różnica

Rycina 6. Objętość zalegająca (RV) najczęściej stosowanych nebulizatorów. Przygotowane przez K.J.



Rycina 7. Produkcja aerozolu z zawiesiny budesonidu w nebulizatorze siateczkowym. Przygotowane przez K.J.



istotna statystycznie) (15). Im mniejsze kryształy budesonidu zawiera preparat, tym większa jest emisja budesonidu z nebulizatora siateczkowego (15,16).

Dla efektywnego dostarczenia substancji czynnej do dolnych dróg oddechowych wymagane jest, aby z ciekłego leku został wytworzony aerozol, którego krople mają wielkość z zakresu 1–5 μm . Zatem duże kryształy budesonidu obecne w zawieszynie poddawanej rozpylaniu nie zawsze będą mogły być unoszone w kroplach powstającego aerozolu. Duży kryształ budesonidu fizycznie nie zmieści się w małej kropli, a więc pozostanie wewnątrz nebulizatora. Oznacza to, że przy nieodpowiedniej formulacji preparatu budesonidu

(kryształy w zawieszynie są zbyt duże lub zbyt mocno agregują), część aerozolu opuszczającego nebulizator siateczkowy będzie tworzona przez krople czystego rozpuszczalnika (rycina 7) (15).

Podsumowując powyższe badania należy stwierdzić, że stosowanie preparatów zawierających mniejsze kryształy budesonidu w nebulizatorze siateczkowym przekłada się na mniejsze straty leku w komorze nebulizacyjnej, a tym samym większą dawkę emitowaną, czyli dawkę leku opuszczającą nebulizator.

Nie zaleca się rozcieńczania zawiesiny budesonidu do nebulizacji roztworem soli fizjologicznej, ponieważ prowadzi to do proporcjonalnego zmniejszenia zawartości substancji

czynnej w każdej produkowanej kropli aerozolu. Oznacza to, że lek podawany jest mniejszymi porcjami, a tym samym czas nebulizacji ulega wydłużeniu. Należy również unikać mieszania zawiesiny budesonidu z innymi lekami przeznaczonymi do nebulizacji, pomimo że w przypadku niektórych leków podmioty odpowiedzialne dopuszczają taką procedurę. Mieszanie różnych leków wiąże się z ryzykiem zmiany gęstości zawiesin i roztworów, a co za tym idzie struktury produkowanego aerozolu (2).

Podsumowanie

Depozycja leku w układzie oddechowym jest kluczowym elementem decydującym o efektywności leczenia inhalacyjnego. Na wielkość depozycji budesonidu podawanego w nebulizacji może mieć wpływ zastosowana metoda nebulizacji (m.in. typ nebulizatora, zastosowanie komory inhalacyjnej), technika inhalacji (m.in. pozycja ciała, sposób oddychania) oraz sam preparat budesonidu (m.in. wielkość kryształów budesonidu, lepkość).

SUMMARY

Rational choices are the basis for effective nebulization

Drug deposition in the respiratory system is a key element determining the effectiveness of inhalation therapy. The amount of budesonide deposition administered by nebulization may be influenced by the nebulization method used (e.g. type of nebulizer, use of valved-holding chamber), inhalation technique (e.g. body position, breathing pattern) and budesonide preparation (e.g. size of budesonide crystals, viscosity). This article discusses the above issues in detail and presents them graphically for better understanding.

Keywords: nebulization, nebulization technique, mesh nebulizer, budesonide.

Słowa kluczowe: nebulizacja, technika nebulizacji, nebulizator siateczkowy, budesonid.

PIŚMIENNICTWO

1. Polski Przewodnik Inhalacyjny. Wydanie II. Emeryk A., Pirożyński M., Mazurek H. Gdańsk (red.), Via Medica, 2021.
2. Praktyczne aspekty nebulizacji. Pirożyński M. (red.), Bielsko-Biała, Alfa Medica Press, 2013.
3. Emeryk A., Pirożyński M., Sosnowski T., Florkiewicz E.: Leksykon nebulizacyjny. Najczęściej spotykane i przydatne w praktyce pojęcia dotyczące nebulizacji. Wydanie I 2018, 1–22.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Online: <http://chpl.com.pl/#detail=32334919!84697261> (data dostępu: 12.12.2023).
5. Matera M.G., Rinaldi B., Calzetta L. i wsp.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment. *Pulm Pharmacol Ther* 2019, 58: 101828.
6. Pritchard J.N., Hatley R.H., Denyer J., Hollen D.V.: Mesh nebulizers have become the first choice for new nebulized pharmaceutical drug developments. *Ther Deliv* 2018, 9(2): 121–136.
7. Waldrep J.C., Dhand R.: Advanced nebulizer designs employing vibrating mesh/aperture plate technologies for aerosol generation. *Curr Drug Deliv* 2008, 5: 114–119.
8. Schüep K.G., Devadson S., Roller C., Wildhaber J.H.: A complementary combination of delivery device and drug formulation for inhalation therapy in preschool children. *Swiss Med Wkly* 2004, 134(13–14): 198–200.
9. Dunne R.B., Shortt S.: Comparison of bronchodilator administration with vibrating mesh nebulizer and standard jet nebulizer in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2018, 36(4): 641–646.
10. Skaria S., Smaldone G.C.: Comparison between vibrating mesh and jet nebulizer. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010, 23(3): 173–180.
11. Sosnowski T., Emeryk A., Janeczek K.: Wytwarzanie aerozolu z zawiesin budesonidu w nowym nebulizatorze siateczkowym z komorą inhalacyjną – doniesienie wstępne. *Terapia* 2023, 7(426): 14–19.
12. Lee J.M., Kim S.J., Min H.Y.: The effects of smartphone-based nebulizer therapy education on parents' knowledge and confidence of performance in caring for children with respiratory disease. *J Pediatr Nurs* 2017, 36: 13–19.
13. Alhaddad B., Smith F.J., Robertson T. i wsp.: Patients' practices and experiences of using nebuliser therapy in the management of COPD at home. *BMJ Open Respir Res* 2015, 2(1): e000076.
14. Emeryk A., Sosnowski T.R., Janeczek K.: Emisja budesonidu z inhalatora siateczkowego (doniesienie wstępne). *Terapia* 2020, 4(387): 89–92.
15. Dobrowolska K., Emeryk A., Janeczek K. i wsp.: Influence of physicochemical properties of budesonide micro-suspensions on their expected lung delivery using a vibrating mesh nebulizer. *Pharmaceutics* 2023, 15(3): 752.
16. Smoleński M., Haznar-Garbacz D.: Ocena możliwości podawania wziewnych preparatów budesonidu za pomocą inhalatorów siateczkowych – badania wstępne. *Terapia* 2022, 5(412).

Nadesłano: 11.01.2024 r.

Przyjęto do druku: 18.01.2024 r.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Kamil Janeczek
Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej,
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie
ul. Prof. A. Gębali 6, 20-093 Lublin
tel.: 81 718 54 77
e-mail: kamil.janeczek@umlub.pl