

MUDr. Viktor Kašák
Eva Kašáková

INHALAČNÍ SYSTÉMY

**V LÉČBĚ NEMOCÍ S CHRONICKOU
BRONCHIÁLNÍ OBSTRUKCÍ**

4. rozšířené vydání

**MAXDORF
JESSENIUS**

2 ZÁKLADNÍ ROZDĚLENÍ INHALAČNÍCH SYSTÉMŮ A ODBORNÁ TERMINOLOGIE

Česká terminologie jednotlivých inhalačních systémů je odvozena od terminologie anglické. Reálně je na českém trhu k 31. 1. 2025 19 inhalačních systémů, resp. 22 se třemi dalšími variantami aerosolových dávkovačů (RAPIHALER, AEROSPHERE a EVOCAP). IS se dělí na tři základní skupiny (tab. 1):

- *aerosolové dávkovače* – *MDI* či *pMDI* (metered-dose inhalers, resp. pressured metered-dose inhalers)
- *IS pro práškovou formu léku* – *DPI* (dry powder inhalers)
- *nebulizátory*

Aerosolové dávkovače – *MDI* (metered-dose inhalers) jsou z pohledu pacienta souhrnně označovány jako pasivní inhalační systémy, které ke své činnosti využívají a potřebují energii stlačeného hnacího propelentu (dnes jsou používány nefreonové hydrofluoroalkany – HFA) a v r. 2025 se objeví i ekologicky inertní „zelené“ HFA-152a a HFO-1234ze – hydrofluoroolefin). Inhalační systém RESPIMAT využívá energie stlačené pružiny. *DPI* jsou z pohledu pacienta označovány jako aktivní inhalační systémy, k jejich funkci je nutno vyvinout určité inspirační úsilí. V literatuře ale najdeme i rozdělení zcela opačné, kdy *MDI* jsou označeny jako aktivní, neboť obsahují zdroj energie (hnací plyn či pružinu), kdežto *DPI* jsou označovány jako pasivní, neboť samy o sobě nemohou produkovat léčebný aerosol. Do skupiny *MDI* rovněž řadíme *MDI plus inhalační nástavec* (spacer) a *MDI se zabudovaným inhalačním nástavcem*, na našem trhu již není žádný zástupce této skupiny. Patří sem i podskupina *dechem aktivovaných aerosolových dávkovačů* – *BAI* (breath-actuated inhalers), nověji je používán termín *dechem spouštěný aerosolový dávkovač* – *BTI* (breath-triggered inhaler), jejichž jediným zástupcem byl *K-HALER* uvedený na český trh v r. 2019, avšak již v r. 2021 byl z českého trhu stažen. Poslední podskupinu tvoří zatím jediný představitel *aerosolových dávkovačů produkujících jemnou mlžinu* – *SMI* (soft mist inhaler) RESPIMAT.

■ **Tabulka 1** Inhalační systémy – základní rozdělení

Základní typ	Podskupina	Zkratka	Zástupce
AEROSOLOVÉ DÁVKOVAČE			
	aerosolový dávkovač	MDI	• Rapihaler • Aerosphere • Evocap
	MDI + inhalační nástavec		
	dechem aktivovaný/dechem spouštěný MDI (není na našem trhu)	BAI/BTI	• K-haler
	aerosolový dávkovač produkující jemnou mlžinu	SMI	• Respimat
INHALAČNÍ SYSTÉMY PRO PRÁŠKOVOU FORMU LÉKU			
	jednodávkové	DPI	• Aerolizer • Breezhaler • HandiHaler • Zonda
	mnohodávkové		• Airmaster • Diskus • Ellipta • Forspiro • Orbicel
	rezervoárové		• Easyhaler • Genuair • NEXThaler • Spiromax • Turbuhaler • Twisthaler
NEBULIZÁTORY			
	tryskové (kompresorové)		
	ultrazvukové		

IS pro práškovou formu léku – DPI (*dry powder inhalers*) jsou společně s BAI dechem aktivované IS. V současné době jsou na trhu v ČR z *jednodávkových DPI* AEROLIZER, BREEZHALER, HANDIHALER a ZONDA. Z *mnohodávkových DPI* jsou na trhu IS – AIRMASTER, DISKUS, ELLIPTA, FORSPIRO a ORBICEL, z *rezervoárových DPI* EASYHALER, GENUAIR, NEXTHALER, SPIROMAX, TURBUHALER a TWISTHALER.

Nebulizátory, které generují tzv. vlhký aerosol, se dělí na kompresorové (tryskové) a ultrazvukové.

2.1 AEROSOLOVÉ DÁVKOVAČE

PROPELENTY

Propelenty (hnací plyny) jsou těkavé substance, které jsou po stlačení a ochlazení ve skupenství kapalném, ale po uvolnění ze zásobního tlakového kontejneru za okolní teploty a okolního tlaku okamžitě přecházejí do plynného skupenství. Dříve užívané CFC (*chlorofluorokarbony* – freony) propelenty produkovaly rychle se pohybující (6–8 m/s), chladnou mlžinu (průměrná teplota mlžiny ve vzdálenosti 25 mm od orificia náústku byla –30 °C, což na sliznicích dýchacího ústrojí vyvolávalo tzv. cold effect, který u některých pacientů vedl ke kašli nebo až k paradoxnímu bronchospasmu), která však měla jen krátké trvání (0,15 s). CFC propelenty obsahovaly i surfaktanty, např. olejové kyseliny, které jednak redukovaly agregaci partikulí léku obsažených v suspenzi, jednak sloužily jako lubrikans ventilu dávkovací komory. Vlastnosti mlžiny MDI-CFC již samy o sobě vedly k chybné inhalační technice, zvyšovaly orofaryngeální depozici a snižovaly plicní depozici, která maximálně dosahovala 20 % nominální dávky.

Dnes jsou ve farmaceutickém průmyslu používány nefreonové propelenty – HFA (*hydrofluoroalkany*), kterými jsou HFA-134a, tj. norfluran (chemicky tetrafluoroethan), a HFA-227, tj. apafuran (chemicky heptafluoropropan). HFA propelenty jsou chemicky inertní, nehořlavé, mají prokázanou nízkou toxicitu včetně genotoxicity a fetotoxicity a jsou bez účinku na perinatální či postnatální vývoj. HFA propelenty mají ve srovnání s CFC propelenty některé odlišné fyzikální a chemické vlastnosti, jako je nižší bod varu a nižší rozpustnost, proto je nutné přidání surfaktantů (např. lecitin,

deriváty sorbitolu), které redukují aglomeraci částic, ale způsobují i zvláštní chuť některých léků, což vede k jejich intoleranci některými pacienty. V MDI-HFA jsou léky v suspenzi i v roztoku, což je mj. dosaženo přidáním alkoholu jako rozpouštědla. Mlžina HFA se ve srovnání s mlžinou CFC pohybuje pomaleji (3 m/s), má delší trvání (0,2–0,36 s) a je teplejší (minimální teplota mlžiny je 8 °C), proto se téměř nevyskytuje cold effect. Dosažení správné inhalační techniky u MDI-HFA je snazší, orofaryngeální depozice je nízká a plicní depozice dosahuje $\geq 50\%$ nominální dávky.

Obecnou nevýhodou suspenzí je jejich špatná koloidní stabilita, resp. sklon k sedimentaci, proto je nutno s léky v suspenzi před každou aplikací dávky z IS třepat. Koloidní nestabilita, umocněná kombinací látek, vede k nekonzistenci dávek a ke vzniku nehomogenního aerosolu s různou koncentrací a různou velikostí částic, což vede k následné nerovnoměrné depozici v centrálních a periferních partiích plic.

Kvalitativním vylepšením MDI-HFA je tzv. *modulitová technologie* HFA. Původním důvodem k vývoji MDI-HFA modulitové technologie farmaceutickou firmou Chiesi Group bylo vyřešení technických a farmakologických problémů spojených s nutným přechodem z CFC propelentů na HFA propelenty. MDI-HFA-Module využívá jako hnací plyn norfluran s aditivním rozpouštědlem ethanolem. Kvalitativní technická inovace spočívá ve dvou na sobě závislých proměnných, tj. v přidání netěkavé komponenty, kdy je používán glycerol, a ve změně geometrického průměru výstupní trysky (0,14–0,42 mm). Tím je umožněna tvorba částic s optimální velikostí, resp. s optimálními aerodynamickými parametry inhalovaných částic – MMAD (mass median aerodynamic diameter), které lze měnit s ohledem na aplikovaný lék (použitelné rozmezí MMAD je 1,1–4,7 μm) i na jeho místo působení v průduškách, resp. až v plicních sklípcích. Netěkavá komponenta navíc zabezpečuje zachování primární velikosti částic během jejich dopravy na místo určení, což u MDI-HFA bez netěkavé přísady není garantované, neboť během depozice aerosolu dochází k odpařování rozpouštědla a ke změně velikosti částic. Tlak v kontejneru MDI-HFA-Module je ve srovnání s tlakem MDI-HFA vyšší, dosahuje 550 kPa při 20 °C, což vede k vyšší atomizaci aerosolu a zvyšuje jeho jemnost, v této souvislosti se objevil termín *extra jemný aerosol* (viz níže). Za podmínky, že pacient dobře zvládá inhalační techniku z MDI-HFA či z MDI-HFA-

-Modulite, dochází ve srovnání s MDI-CFC ke dvojnásobení až ztrojnásobení plicní depozice léků, což v případech inhalačních kortikosteroidů umožňuje jejich nižší dávkování.

V r. 2016 byl v USA uveden na trh inhalační systém AEROSPHERE využívající novou *ko-suspenní technologii* v MDI, v ČR byl tento systém uveden do našeho portfolia IS v roce 2020 a v r. 2022 byl náš trh obohacen o vylepšený IS EVOCAP také využívající technologii aerosphere. Ko-suspenní technologie používá jako nosiče porézní fosfolipidové mikročástice o nízké hustotě (denzitě), které jsou „vyztužené“ chloridem vápenatým. Mikročástice mají nanostrukturovaný, tuhý, porézní, vlnitý a amfifilní, tj. hydrofilní a zároveň lipofilní, povrch, což redukuje jejich kohezi a agregaci a vede ke koloidní stabilitě aerosolu. Tím je s mikrokristaly účinných látek vytvářena homogenní suspenze, která po protřepání vydrží po dobu až 30 s, o vysoké 99% konzistenci dávek a zvýšené aerodynamické účinnosti aerosolu, což vede k vysoké, téměř 40%, rovnoměrné depozici v centrálních i periferních partiích plic. Po inhalaci jsou mikrokristaly účinných látek uvolněny z fosfolipidových mikročástic, které se rozpustí v bronchiální tekutině. V IS s technologií aerosphere je používán propelent norfluran (HFA-134a), fosfolipid kolfosceryl-stearát a chlorid vápenatý (CaCl_2), viz obrázek na str. 67. IS EVOCAP má přidáním nových komponent, kterými jsou inovované těsnění, vysoušecí puk a speciální límec, zabezpečenou tzv. vysoušecí průtokovou cestu (dessicated flow path – DFP, viz str. 68), jež přispívá k zachování homogeneity aerosolu.

Ko-suspenní technologie je nejen technologickým, resp. nanotechnologickým přínosem v léčbě nemocí s CHBO, ale představuje budoucí možnost podání i dalších látek pro léčbu mimoplicních nemocí.

Zpočátku se zdálo, že HFA jsou ekologicky inertními plyny, avšak později bylo prokázáno, že HFA patří mezi skleníkové plyny, které přispívají, i když velmi malou měrou, ke globálnímu oteplování planety, neboť mají relativně vysokou hodnotu GWP. HFA jsou 1000–1300× potentnější než CO_2 , proto bude jejich použití v budoucnosti omezo-
váno. Na kongresu Evropské respirační společnosti (ERS) konaném v Madridu v r. 2019 bylo uvedeno, že roční uhlíková stopa (carbon footprint – CF) všech MDI-HFA činí 439 kg, zatímco roční uhlíková stopa všech DPI je více než 100× nižší. Ale ukazuje se, že toto hledisko je nutno posuzovat mnohem komplexněji. Například srovnáním

CF vytvořené během jedné hospitalizace pro exacerbaci CHBO, jenž mnohonásobně převyšuje roční produkci CF inhalačního systému, který jedné exacerbaci zabrání. Stále jsou vyvíjena i nová technická a technologická řešení, např. farmaceutická firma AstraZeneca v r. 2025 uvede i na náš trh MDI s technologií aerosphere s nefreonným propelentem HFO-1234ze, který má téměř nulový potenciál na produkci CF, resp. uhlíkovou neutralitu, a tím i negativní vliv na GWP. Prvním IS obsahujícím HFO-1234ze bude Evocap pro inhalaci léku TRIEXO AEROSPHERE. Stejný ekologický přínos má i další nový propelent HFA 152a, jenž je však extrémně hořlavým plynem. První farmaceutickou firmou, která vyhlásila minimalizaci CF při vývoji a výrobě MDI, rovněž s horizontem roku 2025, byla firma Chiesi. Komplexní program na minimalizaci CF při výrobě MDI (spotřeba vody, spotřeba energie, ztenčení stěny hliníkového kontejneru, recyklování použitého materiálu atd.), realizuje již od r. 2010 farmaceutická firma H&T Presspart, jenž je výrobcem chytrého MDI s přesným ukazatelem dávek, který mj. zabráňuje předčasné náhradě stávajícího IS za plný, čímž se snižuje roční spotřeba daného IS a tím se pozitivně ovlivňuje i jeho CF. Paradoxní je, že výrobci IS a farmaceutické firmy nezapočítávají do celkové CF i dopravu svých produktů, mnohdy z kontinentu na kontinent, což generuje obrovskou nálož CF.

Uhlíková stopa je suma vypuštěných skleníkových plynů vyjádřená v CO₂ ekvivalentech. Uhlíková stopa se může týkat jedince, výrobku nebo akce. Nejčastěji je však používána ve spojitosti s výrobky a definuje sumu všech skleníkových plynů, které byly vypuštěny při výrobě daného výrobku. Podobná charakteristika výrobků slouží k výběru toho, jehož výroba má nejmenší dopad na životní prostředí. Jedná se o ukazatel zatížení životního prostředí, který je odvozen od celkové ekologické stopy. Obvykle bývá vyjadřován v ekvivalentech CO₂. Tedy nikoliv v hmotnosti uhlíku samotného, ale z něj vzniklého oxidu uhličitého a také emitovaných dalších skleníkových plynů (např. methanu, oxidu dusného, halogenovaných uhlovodíků), jejichž hmotnost je ale přepočítána na to, kolik CO₂ by mělo též oteplující účinek (zdroj Wikipedie).

Aerosolové dávkovače bez ohledu na to, jaký obsahují propelent, mají velké nároky na správnou inhalační techniku a jsou také tradičně zatíženy velkou chybovostí v inhalační technice, zejména pro obtížnou koordinaci ruka – mozek, tj. zmáčknutí kontejneru s lékem na počátku nádechu a nepřerušení nádechu.

2.2 INHALAČNÍ SYSTÉMY PRO PRÁŠKOVOU FORMU LÉKU

Inhalační systémy pro práškovou formu léku (DPI) jsou z hlediska pacienta označovány jako aktivní inhalační systémy, které ke své činnosti potřebují aktivní respirační úsilí, jsou dechem aktivované a jsou ekologicky inertní. Na trhu v České republice se již z různých důvodů nevyskytují inhalační systémy INHALÁTOR M a DISKHALER. Mnohodávkové DPI mají zabudovaná počítadla dávek, kde je různě barevně odlišeno několik (většinou 10–20) posledních dávek. Obecným problémem DPI je manipulace s velmi malým množstvím léku. Proto se využívá agregace malých dávek léku do větších částic nebo jejich navázání na nosič, kterým je krystalická laktóza, do níž je u některých léků přidáván magnesium stearát. Naopak při inhalaci z DPI dochází, např. za pomoci disperzní mřížky, k deagregaci, resp. deaglomeraci větších částic na malé částice nebo k uvolnění vazby léku z nosiče, čímž se zvyšuje podíl respirabilních částic (viz níže), které pronikají až do dolních dýchacích cest. Proto je nutno na počátku inhalačního manévru z DPI inhalovat usilovně, resp. energicky, místo toho, aby se inspirační průtok postupně zvyšoval.

Jednotlivé DPI se liší i v dávce laktózy obsažené v jedné aplikační dávce. Některé rezervoárové DPI mají technické vybavení (cyklonový separátor – GENUAIR, NEXTHALER, SPIROMAX), které umožňuje primární uvolnění léčivé substance, jež je při správně provedeném inhalačním manévru deponována do průduškového stromu a teprve druhotně je vdechnuta laktóza, která zůstává v orofaryngu. Laktóza zabezpečuje, v důsledku své sladké chuti, subjektivní vjem provedené inhalace (zde záleží na jejím množství a individuální vnímavosti), může však sama o sobě způsobovat podráždění sliznic v orofaryngu a následný kašel. Laktóza kompromituje podávání léků za pomoci DPI u pacientů, kteří mají intoleranci laktózy či přímo alergii na laktózu. Zpětná vazba správně provedené inhalace je jedním z atributů, které posilují pacientovu adherenci k léčbě. Může být optická (u jednokapslových DPI pacient vidí, že kapsle je prázdná, u mnohodávkového DPI FORSPIRO je vidět prázdná či nedokonale vyprázdněná komůrka stripu, u IS GENUAIR mění barvu „signalizační okénko“), u IS NEXTHALER se při správně provedené inhalaci ozve kliknutí a při zavření krytu inhalátoru se posune počítadlo o jednu, nebo chuťová díky laktóze. U jednokapslových

DPI je též zmiňována sluchová zpětná vazba, kdy při správně provedené inhalaci je slyšet víření kapsle. Změna hodnoty na počítadle dávek nemá výpovědní hodnotu vztahující se ke správně provedenému inhalačnímu manévru, výjimku tvoří IS NEXTHALER. Všechny mnohodávkové a hlavně rezervoárové DPI jsou zabezpečeny proti kumulaci dávky, výjimkou je IS EASYHALER. Při náhodné či vědomé manipulaci s IS je v dávkovací komůrce připravena jen jedna dávka k inhalaci, avšak pacient většinou přichází o dávku či dávky zbytečně vygenerované, výjimku opět tvoří IS NEXTHALER, kde mechanická komponenta označená jako chránič dávky zabrání jejímu uvolnění při špatně provedeném či neprovedeném nádechu.

DPI jsou nyní většinou dodávány v ochranném obalu, po vyjmutí IS je doporučena časová lhůta, po kterou lze IS používat. S tím souvisí i podmínky uložení DPI, neboť vlhké prostředí (např. koupelna) není pro ně vhodné. DPI jsou obecně doporučeny dětem od 6 let věku, ale např. IS DISKUS (fixní kombinace salmeterol/flutikason propionát) lze používat i pro děti od věku čtyř let. V tabulce 2 jsou uvedeny výhody a nevýhody jednodávkových a mnohodávkových DPI. Vedle věku mají DPI další limitace v použití, např. pacient s omezeným inspiračním úsilím, jenž nedosáhne doporučeného inspiračního průtoku, či z různých příčin nespolupracující pacient, pacient, který není při vědomí, a pacient s tracheostomií.

2.3 NEBULIZÁTORY

Nebulizátory generují tzv. *vlhký aerosol*. Dělí se na *kompresorové (pneumatic)*, resp. *tryskové (jet)*, *ultrazvukové a mesh nebulizátory*. Kompresorové nebulizátory jsou používány již od r. 1850 a využívají Venturiho princip spočívající ve vysokém hnacím tlaku vzduchu či kyslíku skrz trysku, čímž se vytváří negativní tlak, který vysává tekutinu z rezervoáru, což generuje vlhký aerosol. Vyprodukovanému aerosolu stojí v cestě přepážka, která propustí jen malé částice, velké částice padají zpět do rezervoáru a recirkulují. Ultrazvukové nebulizátory jsou používány od roku 1950, generují aerosol ultrazvukem, který vyvolává rychlou vibraci piezoelektrického krystalu, jenž generuje vlhký aerosol, jemuž stojí v cestě přepážka pracující na stejném principu, jako u kompresorových nebulizátorů.

■ **Tabulka 2** Srovnání jednodávkových a mnohodávkových DPI (podle van der Palen 2014)

Inhalační systém	Výhody	Nevýhody
Jednodávkový DPI	• opětovné použití • sluchová, chuťová i vizuální kontrola správně provedené inhalace	• nutnost znovu nabít každou dávku – zvýšení možnosti chybovosti • obecně vyšší množství kroků pro užití • nutnost čištění • problémy s manipulací s kapslí u seniorů • nebezpečí nesprávného užití kapsle, např. spolknutí
Mnohodávkový DPI	• minimální nároky na manipulaci • žádná nebo minimální nutnost čištění • okamžitá možnost použití • snadnější možnost používání pro pacienty se sníženými motorickými funkcemi, např. v seniorském věku • vizuální kontrola správně provedené inhalace (u IS Forspiro, Genuair a NEXThaler)	• nutnost zabezpečení ochrany před vlhkostí • nutnost zabezpečení proti multiplikaci dávky • nutnost zabezpečení proti užívání inhalačního systému po spotřebování všech dávek

Mesh nebulizátory byly vyvinuty na počátku 90. let minulého století. Zde je aerosol generován na principu inkoustových tiskáren, kdy piezoelektrický krystal vibruje kolem dávkovací trubice, čímž dochází k rychlému protlačení tekutiny skrz porézní síť o velikosti pórů 2–5 μm . Základní principy tvorby vlhkého aerosolu jsou znázorněny na obr. 8.

Starší a méně výkonné typy ultrazvukových nebulizátorů nedosahovaly takového výkonu (plnicí objem 2–4 ml, rychlost vzduchu 5–8 l/min), aby jimi mohly být nebulizovány suspenze léků, což

4 BUDOUCÍ VÝVOJ INHALAČNÍCH SYSTÉMŮ

VIZE V PRVNÍM VYDÁNÍ V R. 2017

Další nové nebo inovované inhalační systémy pro nové léky jsou stále vyvíjeny a rovněž mnohé ze stávajících inhalačních systémů budou obsahovat nové léky či jejich kombinace. Problémem, který se obecně týká i celého farmaceutického průmyslu, je, že technická či technologická inovace zvyšující cenu inovovaného anebo zcela nového léku a inhalačního systému může snížit jeho dostupnost. Vysoká cena může být též příčinou, že výrobce, který kalkuluje s tím, že by nedostal požadovanou výši úhrady ze zdravotního systému, lék či inhalační systém v daném regionu vůbec neuvede na trh nebo jej pouze zaregistruje. Například IS TWISTHALER pro aplikaci IKS mometazonu byl v ČR po mnoho let jen registrován, nebo DPI „3. generace“ NEXTHALER pro aplikaci fixní kombinace beklometazon/formoterol je již několik let k dispozici na Slovensku, ale v ČR dosud není ani registrován.

Pro MDI i DPI jsou již vyvinuty a v současné době převážně v klinických studiích i používány „chytré čepičky“, které mají zabudované mikroprocesory zaznamenávající denní počet i čas aplikovaných dávek, a tím i adherenci k pravidelné, udržovací léčbě. Propojení „chytrého inhalátoru“ s „chytrým mobilním telefonem“ či domácím počítačem, který pacienta upozorní na nutnost inhalační aplikace pravidelné dávky léku či jej upozorní, že úlevovou dávku užívá příliš často, a tudíž je nutno se spojit se svým ošetřujícím lékařem, přináší novou kvalitu do inhalační léčby i do sledování kontroly nemoci s CHBO. Některé tyto chytré systémy (telemetrie, telehealth) i vyhodnotí, zda byla provedena správná inhalační technika.

Klíčový problém inhalace z DPI spočívající v nemožnosti dosáhnout požadované hodnoty IFR, což je zvláště zřejmé u žen s malou výškou a diagnózou CHOPN, je řešen v nejnovější generaci DPI asistovaným úsilím dosažení požadované hodnoty IFR. Asistence spočívá v inkorporaci bateriemi poháněného rotátoru a vibračního piezoelektrického krystalu, které usnadňují disperzi léku, což redukuje požadavek na výši optimálního IFR a snižuje potřebnou energii pro konzistentní produkci aerosolu.

Jedním z fyzikálních problémů farmaceutického složení léků inhalovaných pomocí MDI-HFA je koloidní nestabilita, sedimentace nebo i pěnivost. I z těchto důvodů jsou již vyvíjena nová farmaceutická složení, která využívají lipidových nosičů (lipidových mikročástic, lipozomů a „ko-suspenzních“ forem) či nanočástic. Tyto nové technologie umožňují nejen topickou léčbu nemocí dýchacího ústrojí, ale představují i rychlý transport léků do systémové cirkulace, neboť rozsáhlý povrch plic představuje minimální bariéru ve vstupu do krevního oběhu. Lipozomy jsou v podstatě fosfolipidovými vezikulami, které jsou biokompatibilní a biodegradabilní v plicní tkáni, proto představují univerzální, porézní, mnohoúčelový nosič pro malé molekuly, nukleové kyseliny anebo peptidy. Hydrofilní látky mohou být enkapsulovány (zapouzdřeny) ve vnitřním vodním prostředí lipozomu, lipofilní látky mohou být inkorporovány do jeho vnější lipidové dvojvrstvy. Ko-suspenzní technologie využívá zabudování krystalické formy účinné molekuly léku do nosiče složeného z fosfolipidů a chloridu vápenatého, jenž svým tvarem připomíná míček na florbal. Produkovaný aerosol je stabilní a homogenní. V současné době je již schváleno několik léků využívajících lipidových nosičů pro léčbu CHBO (salbutamol, formoterol, glykopyrronium, kromony a budesonid), které mají vylepšený farmakokinetický profil, neboť účinné látky jsou v lipidových nosičích chráněny před enzymatickou degradací v plicích, což mj. prodlužuje dobu jejich účinku, snižuje frekvenci podávání a zlepšuje kompliance a adherenci k léčbě. Další nespornou výhodou těchto nových technologií je používání submikrogramových dávek léků. Solidní lipidové nanočástice a nanostruktury lipidových nosičů, tedy i „nanolipozomů“, představují další nová složení léků určených k inhalaci pomocí MDI, DPI i nebulizátorů, která rovněž zlepšují farmakokinetické i fyzikální (např. při nebulizaci se nezahřívají) vlastnosti účinných látek v léčbě CHBO.

VIZE V DRUHÉM VYDÁNÍ V R. 2020

V roce 2020 se částečně naplnil předpoklad autorů z r. 2017 o technologickém a technickém vývoji inhalačních systémů i o příchodu nových či inovovaných systémů na náš trh. V r. 2020 přichází i do ČR IS MDI s ko-suspenzní technologií AEROSPHERE a unikátní dechem aktivovaný, resp. dechem spouštěný K-HALER. Inovovaný IS SMI RESPIMAT nahradil svého předchůdce a konečně byl uveden i na náš trh DPI NEXTHALER produkující extra jemné částice aerosolu. Do problematiky hodnocení stávajících MDI a vývoje budoucích bylo akcentováno nové ekologické, environmentální hledisko, kterým je uhlíková stopa. Výrobci se snaží o vícečetné balení léků, tím klesají i nároky na obalovou techniku, která naopak vzrůstá o ochranné obaly léků, jež zabraňují kontaktu IS s nežádoucími účinky okolního prostředí, kde se především jedná o vliv vlhkosti či vystavování kolísavým teplotám. Spíše než nové molekuly léků se objevily nové dvojkombinace či trojkombinace a samozřejmě přišla nová generika, na druhou stranu i některé originální léky i generika se z našeho trhu vytratily. Některé IS a v nich obsažené léky mají v posledním roce v ČR výpadky na trhu, které jsou někdy jen těžko predikovatelné.

Pro pacienty zůstává důležité, aby IS byl účinný, byl snadno a konzistentně použitelný, zde je rozhodující, co nejmenší počet kroků při manipulaci s IS, aby měl IS vyhovující design, robustnost a aby poskytoval zpětnou vazbu o správně provedené inhalaci i o počtu dávek, což vše zvyšuje adherenci i kompliance k léčbě. Objevuje se i požadavek, aby byl IS tolerantní k nejčastěji se vyskytujícím obecným chybám v inhalační technice a aby byla inhalační technika snadno zdravotníky edukovatelná. Dokonce se objevuje požadavek na snadnou zaměnitelnost IS za jiný, např. pro nepřijatelnou náročnost na poměr cena/účinek, či pro již zmíněné výpadky na trhu. Tuto kapitolu dopisujeme v době stoupající koronavirové pandemie, která může zanechat i svou negativní stopu na trhu s inhalačními léky i zúžit, či omezit dosud panující pestrou nabídku IS. Doufáme, že tomu tak nebude, ale je nutné se na tuto eventualitu adekvátních záměn připravit.

VIZE VE TŘETÍM VYDÁNÍ V R. 2023

Tři roky trvající covidová pandemie zasáhla i do léčby pacientů s CHBO, neboť mj. akcentovala distanční (on-line) léčbu. Zdravotní

systémy v zemích a regionech, které mají dostatek finančních prostředků a dostupné digitální komunikační technologie řeší problematiku elektronizace svého zdravotnictví (e-health či m-health). I v oblasti léčby a monitorování pacientů s CHBO se objevují termíny, jako je digitální pacient, konektivní (připojené, propojené) astma, chytré astma a s tím související chytrý IS či konektivní IS. V mezinárodním již v předmluvě zmíněném projektu, který běží pod patronací ISAM a EU „myAirCoach“, je uvedena přímo revoluce v léčbě astmatu. Tím, že se zacílí na posílení postavení pacientů v těchto bodech: zavedení monitorování a kontroly astmatu v každodenním životě, personalizace léčby, interakce s lékaři a zvýšení informovanosti pacientů pomocí komunitních výměnných platform, čímž se posílí důvěra pacientů ve schopnost řídit své astma a ve zlepšení každodenní kvality života. Ve Velké Británii byl již v r. 2017 vytvořen projekt „Chytré astma UK“ (Smart asthma) s využitím chytrých inhalátorů, který si klade podobné cíle s výhodou využití jednotné platformy Národní zdravotní služby (NHS – National Health Service). V USA, kde je zdravotnictví více diverzifikované, např. jsou rozdíly v přístupu ke škále zdravotní péče mezi pacienty s veřejným či soukromým zdravotním pojištěním, je také snaha vytvořit obecnější komunikační platformu, resp. síť s propojením výrobců konektivních IS, farmaceutických firem, dodavatelů či poskytovatelů komunikačních technologií, poskytovatelů zdravotní péče, ale, což je neméně důležité, i plátců zdravotní péče. V USA se tyto projekty týkají pacientů s astmatem, ale i s CHOPN.

Mnoho farmaceutických společností má již svá konektivní zařízení na trhu, anebo je má v pozdní fázi vývoje. V podstatě existují tři možnosti, jak konektivitu v IS zajistit. První možností je připojení senzoru jako doplňku ke stávajícímu IS. Druhou možností je integrace senzoru do IS, jako jeho vylepšení (upgrade), ale bez změny funkcionality IS. Třetí možností je integrace senzoru se změnou základní funkcionality IS.

Připojení konektivního senzoru PROPELLER HEALTH (Madison, USA) ke stávajícímu IS Breezhaler představuje první možnost. Stejnou strategii mají senzory ADHERIUM HAILIE (San Mateo, USA) určené pro MDI. Výhodou obou výrobců je, že podporují širokou škálu stávajících IS a jsou opakovaně použitelné, což snižuje náklady pro

plátce (zdravotní pojišťovny), nebo nabízí i alternativní možnost, že si pacient bude senzor hradit sám. BIOCORP INSPAIR (Paříž, Francie) je MDI s chytrým senzorem, který měří i inspirační průtok a aktivuje inhalátor ve správném bodu nádechu. Nevýhodou strategie doplňujícího senzoru je nutnost dalšího kroku v manipulaci s IS, kterým je připojení senzoru k IS, což zvyšuje nárok na edukaci, další nevýhodou je relativní omezení technických funkcí senzoru.

Příkladem integrování senzoru do IS bez změny jeho funkcionality je modernizace IS Breezhaleru na CLOUDHALER, jenž vznikl spoluprací farmaceutické firmy Novartis s technologickou firmou Qualcomm Life (San Diego, USA). V roce 2016 byl ve Velké Británii uveden na trh chytrý MDI s plně integrovanou konektivitou BreatheSmart, na jehož vývoji se podílela společnost H&T Presspart (Blackburn, UK), což je přední světový výrobce MDI a společnost Cohero Health (New York, USA), jež se zabývá digitalizací medicínských technologií, která vyvinula digitální spirometr COHERO HEALTH'S mSPIROMETER využívající digitální aplikaci BreatheSmart APP, jenž měří hodnotu FVC, FEV₁ a PEF. Volná kombinace IS s digitálním spirometrem umožňující monitoraci funkce plic přináší novou kvalitu v léčbě pacientů s CHBO. Recentně došlo k propojení společností H&T Presspart a Cohero Health s farmaceutickým gigantem Aptar Pharma (Louvenciennes, Francie), výsledkem je chytrý MDI HERO TEACKER SENSOR využívající výše uvedené technologie. Farmaceutická firma Teva (Tel-Aviv, Izrael) má od roku 2021 na trhu DPI chytrý inhalátor Digihaler, což je IS Spiromax se zabudovaným senzorem. Jedná se o ProAir Digihaler obsahující salbutamol, AirDuo Digihaler obsahující fixní kombinaci flutikazon propionát/salmeterol ve třech silách a ARMONAIR DIGIHALER obsahující IKS flutikason propionát.

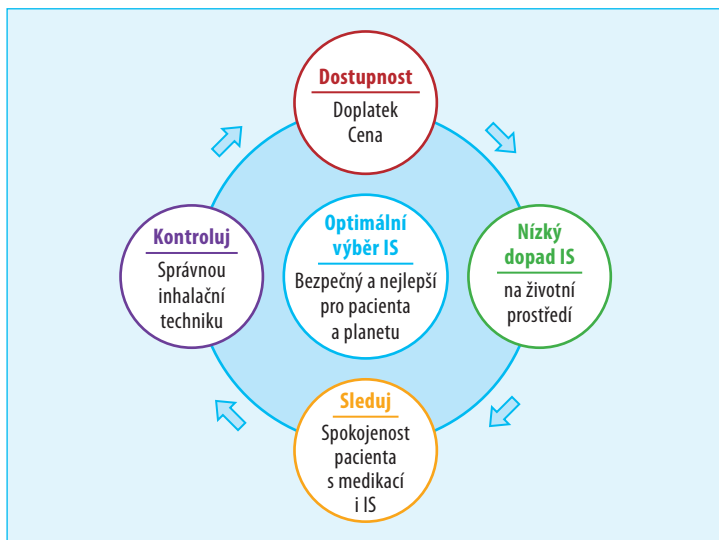
IS se zabudovanou konektivitou umožňují rozšíření jeho funkcí i rozšíření možností snímání. Příkladem je 3M INTELLIGENT CONTROL INHALER (3M, USA), který přizpůsobuje průtok IS tak, aby vyhovoval pacientovi a uvolnil dávku ve správném bodu nádechu. Stejnou výhodu má DPI OPKO INSPIROMATIC (Miami, USA) a jsou vyvíjeny i další chytré DPI. Nevýhodou IS s vestavěnou konektivitou je zatím nízká možnost opakovaného použití, což zvyšuje náklady i negativní dopad na životní prostředí.

Konektivní inhalační systémy, které jistě v blízké budoucnosti vstoupí na trh i v ČR, ale zatím nebudou pro většinu populace pacientů s CHBO. Větší zastoupení budou mít pacienti s astmatem, v menšině budou pacienti s CHOPN. Důvody jsou mj. ve věkovém zastoupení, zdravotní gramotnosti, digitální gramotnosti, ve finanční situaci pacientů, ale i v přínosu digitalizace pro diagnózu. Například spirometrické hodnoty a z nich vyplývající terapeutické intervence mají větší výpovědní hodnotu pro aktuální monitoraci astmatu než pro CHOPN. Z hlediska poskytovatele zdravotních služeb v ČR bude problémem sběr a vyhodnocování dat pacientů, neboť na tomto poli bude nutná vedle vytvoření dobře zabezpečené digitální komunikační platformy i participace plátců zdravotního pojištění, tedy zdravotních pojišťoven, což bude z našeho pohledu ještě dlouhá a obtížná cesta. K tomu je třeba zohlednit, že v ČR se jedná o unikátní, dobře dostupnou, specialisty řízenou péči o pacienty s CHBO, která nemá v EU (až na Slovensko) obdobu, kdežto např. ve Velké Británii se jedná o praktickými lékaři řízenou péči, kdy je 85 % pacientů s astmatem léčeno pouze v rámci primární péče, která má své limity.

VIZE VE ČTVRTÉM VYDÁNÍ V R. 2025

Předpoklad z roku 2023, že i na náš trh dorazí další konektivní IS, se z různých důvodů zatím nenaplnil. Avizovaný příchod IS DIGIHALER (Teva), což je IS Spiromax se zabudovaným senzorem, který měl obsahovat fixní kombinaci budesonidu s formoterolem, a tím i s možností podávání v režimu MART, se v roce 2024 neuskutečnil.

Na poli nebulizátorů se pravděpodobně objeví NEBU FLOW nebulizátor ze stejnojmenné firmy využívající zcela novou technologii povrchové akustické vlny (SAW – surface acoustic wave), která z kapaliny disperguje aerosol. Touto technologií lze vytvořit i částice, které mají MMAD kolem 1 μm , jenž umožňují alveolární depozici. Tato „soft“ metoda nebulizace bude vhodná pro nebulizaci antiastmatik, avšak i pro nebulizaci křehkých biologik (vakcíny, růstové faktory, monoklonární protilátky, imunitní modulátory, plasmidová DNA či siRNA), které si tak uchovávají svou biologickou aktivitu i po nebulizaci. Firma PARI vyvinula nový dechem aktivovaný nebuli-



Obr. 9 Ekologické, resp. environmentální hledisko při výběru IS

zátor s eFlow technologií s vibrující laserem vrtanou membránou. Tato technologie umožňuje snížit nebulizační čas, neboť produkuje aerosol s částicemi MMAD pod $5\text{ }\mu\text{m}$ v dávce 1–2 ml/min a udržet během inhalace správný dechový vzor, tj. dýchat pomalu a zhluboka, pomocí haptického vjemu, kdy ergonomický nebulizátor při správném nádechu vibruje, a zároveň pomocí vizualizace dechového vzoru propojením s aplikací v chytrém telefonu.

Jak již bylo výše zmíněno, bude při výrobě, provozu i likvidaci použitých IS stále více preferováno ekologické hledisko nízké, ideálně nulové, uhlíkové stopy, a tím i nulové participace na GWP. To dokumentuje i diagram v posledním vydání GINA z r. 2024 (obr. 9).

5 AEROSOLOVÝ DÁVKOVAČ – MDI

OBECNÉ INFORMACE V KOSTCE

Aerosolové dávkovače jsou ve světovém měřítku nejpoužívanějšími inhalačními systémy v léčbě CHBO již proto, že dosud byly formou IS, která nezvyšovala cenu léku. Dominance je někdy i regionální, např. ve Velké Británii jsou více používány MDI ve srovnání se Švédskem, kde jsou více používány DPI, podobně jako v Česku. Zcela dominantní postavení na světě však mají MDI obsahující úlevové léky.

Technický a technologický vývoj MDI vynucený mj. ekologickým hlediskem (přechod z MDI-CFC na MDI-HFA, event. na MDI-HFA-Modulite) byl popsán výše, rovněž tak vývoj ko-suspenszní technologie využívané v IS AEROSPHERE a EVOCAP. MDI s úlevovými léky neobsahují počítadla dávek, nové fixní kombinace počítadla dávek již mají. MDI pro aplikaci fixní kombinace budesonid/formoterol pro léčbu CHOPN i astmatu – RAPIHALER a MDI pro aplikaci fixní trojkombinace glykopyrronium bromid/budesonid/formoterol pro léčbu CHOPN – EVOCAP mají již speciálně tvarovaný kryt náústku, jenž je plastovým páskem spojen s plastovým obalem kontejneru, který zabraňuje stlačení kontejneru s lékem, pokud nebyl kryt náústku sejmuto. Stejnou výhodu v dané problematice přinášel i BAI/BTI K-HALER, který v současné době již není na trhu v ČR. Nesejmutí krytu náústku je stále cca 5% chybou v inhalační technice při aplikaci léku z MDI.

Klinickou výhodou použití všech MDI je možnost aplikace pomocí inhalačního nástavce (malé děti, senioři, nespolupracující pacienti, ležící pacienti), která odstraňuje nutnost koordinace mezi nádechem a zmáčknutím kontejneru na počátku nádechu (ruka – mozek).

Počet dávek v MDI se pohybuje v rozmezí 60–200, dávky jsou uváděny jako odměřené (primárně úlevové léky, ale i udržovací léky) nebo jako podané (udržovací léky).

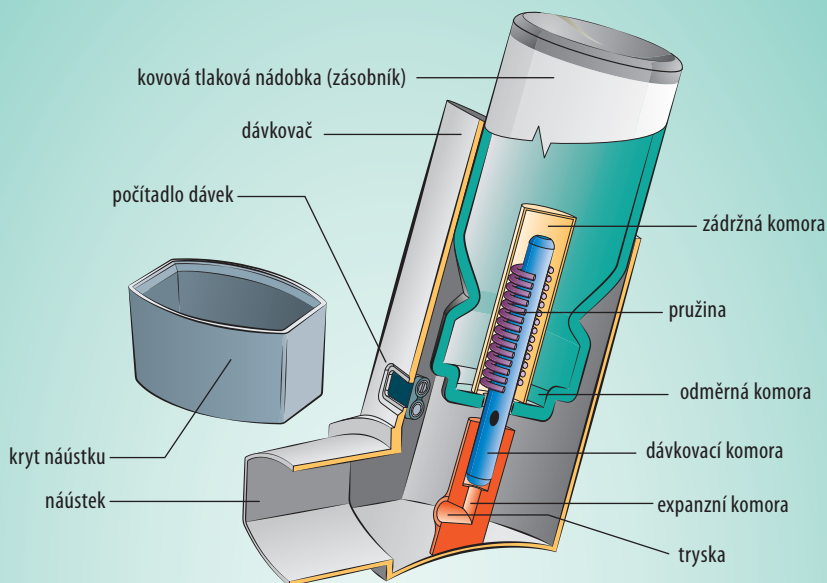
Aerosolový dávkovač – MDI



MDI – aerosolový dávkovač

SLOŽENÍ	NÁZEV PŘÍPRAVKU
Beklometazon	Ecobec, Soprobec
Beklometazon/formoterol	Combair
Beklometazon/formoterol/ glykopyrronium	Trimbow
Budesonid	Budair
Budesonid/formoterol	Symbicort pMDI
Ciclesonid	Alvesco Inhaler
Fenoterol/ipratropium bromid	Berodual N
Flutikason	Flixotide Inhaler
Flutikason/formoterol	Flutiform
Formoterol	Atimos
Formoterol/glykopyrronium bromid/budesonid	Trixeo Aerosphere
Glykopyrronium bromid/formoterol	Bevespi Aerosphere
Ipratropium bromid	Atrovent N
Salbutamol	Ecosal Inhaler
	Ventolin N Inhaler
Salmeterol/flutikason	Fullhale
	Airflusan Sprayhaler
	Seretide Inhaler
	Veriflo

Aerosolový dávkovač – průřez



Zkratky v této kapitole

- BAI – breath-actuated inhaler (dechem aktivovaný inhalátor)
- BTI – breath-triggered inhaler (dechem spouštěný inhalátor)
- CFC – chlorofluorokarbon (freonový propelent)
- CHBO – chronická bronchiální obstrukce
- DPI – dry powder inhaler (inhalační systém pro práškovou formu léku)
- HFA – hydrofluoroalkan (propelent)
- CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
- IFR – inspiratory flow rate (inspirační průtok)
- IKS – inhalační kortikosteroid
- IS – inhalační systém
- MDI – metered-dose inhaler
- MMAD – mass median aerodynamic diameter
- ND – nominální dávka
- pMDI – pressurized metered-dose inhaler (tlakový aerosolový dávkovač)

Známé charakteristiky jsou:

- nízký vnitřní odpor ($0,0153 \text{ cmH}_2\text{O}^{1/2}/\text{l}/\text{min}$)
- IFR má rozmezí 20–60 l/min
- vysoká 96–99% konzistence dávek, nejvyšší konzistenci dávek mají IS s technologií aerosphere
- respirabilní frakce má rozmezí 45–59 % ND
- MMAD má rozmezí 0,9–1,1 μm pro MDI-HFA a široké rozmezí pro MDI-HFA modulite 1,1–4,7 μm a MDI-HFA aerosphere má hodnotu 3,0 μm
- plicní depozice se pohybuje mezi 20 a 60 % ND.

Všechny MDI vyžadují pomalý nádech trvající 3–5 s a následné zadržení dechu minimálně na 5 s, ideálně na 10 s, zvláště to platí pro tzv. velmi jemné aerosoly, které jsou bez zadržení dechu z velké části vydechnuty.

SPRÁVNÁ MANIPULACE A INHALAČNÍ TECHNIKA

PŘÍPRAVA PŘED PRVNÍM POUŽITÍM

- Vyjměte inhalátor z krabičky.
- Inhalátor protřepejte, sejměte kryt náústku a 1× stiskněte tlakovou nádobku náústkem směrem od sebe. Celý postup opakujte dvakrát.

PŘÍPRAVA PŘED KAŽDÝM POUŽITÍM

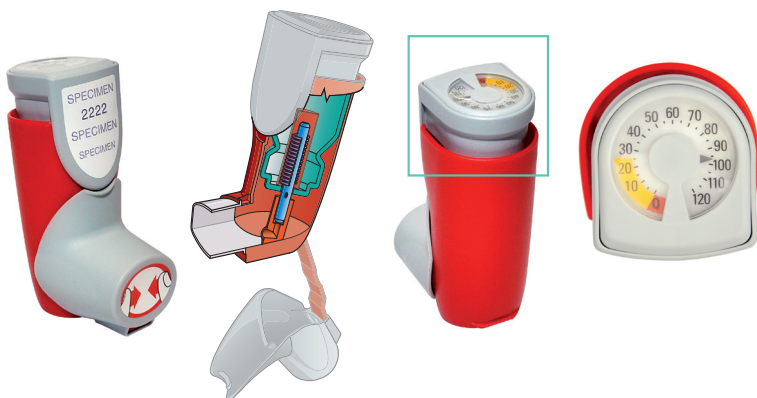
- Inhalátor držte tlakovou nádobkou svisle dnem vzhůru, mezi palcem a ukazováčkem tak, že palec je na spodní straně inhalátoru pod náústkem.
- Sejměte kryt náústku (u IS Rapihaler a Evocap jemně ze stran stiskněte kryt náústku a povytáhněte jej, čímž dojde k jeho uvolnění, kryt náústku je plastovým můstkem spojen s obalem inhalátoru. Pokud je náústek uzavřen krytem, nelze zmáčknout tlakovou nádobku).
- Inhalátor dobře protřepejte.

SPRÁVNÁ MANIPULACE A INHALACE (INHALAČNÍ MANÉVR)

- Vydechněte mimo inhalátor.
- Obemkněte náústek rty.
- Na začátku nádechu stiskněte tlakovou nádobku a pomalu (minimálně 5 s) se zhluboka nadechněte.
- Zadržte dech minimálně na 5 s.
- Vyjměte inhalátor z úst a vydechněte mimo inhalátor.
- Nasaďte kryt náústku.

ČIŠTĚNÍ

- Sejměte kryt náústku.
- Otřete vnitřní i vnější část náústku i plastové tělo inhalátoru suchým hadříkem nebo papírovým kapesníkem.
- Tlakovou nádobku nedávejte do vody (dříve bylo obecně doporučováno ponořit tlakovou nádobku do vody pro určení velikosti její zbývající náplně).
- Čištění provádějte 1× týdně nebo podle potřeby.



MDI Rapihaler s detailem zachycujícím počítadlo dávek

A

adherence k léčbě 30, 48
Adherium Hailie 56
adrenalin 20
aerodynamické parametry
 inhalovaných částic
 (MMAD) 65, 74, 81, 84, 94,
 99, 104, 108, 112, 130, 137,
 140, 144, 149
– definice 27
– jako základní parametr IS 43
– srovnání jednotlivých IS 41
Aerohaler 23
Aerochamber Plus Flow-Vu 32
Aerolizer 26, 84, 158, 160, 165
aerosolové dávkovače (MDI) 20,
 21, 24, 26, 62
– aktivované dechem 24, 30
– produkující jemnou mlžinu 24,
 33
– tlakové 20
aerosoly
– extra jemné 27
– mikronové 43
– submikronové 43
– ultra jemné 43
– vlhké 26, 35
Aerosphere 24, 28, 160
aerosphere, technologie 28
aglomerace částic 27
Airbufo Forspiro 117, 158, 161
Airflusan Forspiro 117, 158, 162

Airflusan Sprayhaler 63, 157, 162
Airmaster 26, 104, 158, 162, 165
Airomir 21
aklidiinium bromid 131, 159, 160
alfa dornáza 37
Alvesco Inhaler 32, 63, 157
Anoro Ellipta 113, 158, 160
antiastmatika 38
anticholinergika 23, 33
apafluran 26
Asmanex 151, 159
asthma bronchiale 13
Asthmex 121, 158, 162
Aectura Breezhaler 89, 158, 161
Atimos 157, 160
Atrovent N 63, 157
Atrovent, nebulizátory 38
Autohaler 30

B

balonkový rozprašovač 20
Beclomet Easyhaler 125, 159
beklometazon 23, 63, 125, 135,
 157, 159, 161
Berodual N 63, 157
Berodual, nebulizátory 38
beta2-adrenergní receptory 45
Bevespi Aerosphere 63, 157, 160
Biocorp Inspair 57
Braltus 101, 158, 160
BreatheSmart 57

Breezhaler 26, 56, 88, 158, 160,
161, 165

Bretaris Genuair 131, 159, 160

Brimica Genuair 131, 159, 160

bronchospasmus, paradoxní 26

budesonid 37, 63, 89, 117, 125,

141, 145, 157, 158, 159, 161

– nebulizátory 38

Budiair 157

Bufomix Easyhaler 125, 159, 161

Buventol Easyhaler 125, 159

C

celkový výdej léku 42

ciclesonid 32, 63, 157

Clenil JET 30

Cloudhaler 57

Cohero Health's mSpirometer 57

cold effect 26

Combair 157, 161

Combair NEXThaler 135, 159

cyklonový separátor 34

cystická fibróza 37

D

deagregace (deaglomerace) 34

dechem aktivované aerosolové

dávkovače (BAI/BTI) 24, 30

depozice

– orofaryngeální 26, 27

– plicní 26, 27, 28

Digihaler 57

Diskhaler 23, 34

Diskus 26, 108, 109, 158, 160,

162, 165

– použití u dětí 35

disperzní mřížka 34

dodaná dávka 39

Duaklir Genuair 131, 159, 160

DuoResp Spiromax 141, 159, 161

E

Easi-Breathe 30

Easyhaler 26, 124, 125, 159, 160,

161, 162, 166, 168

Ecobec 63, 157

Ecosal Inhaler 63, 157

edukace 50

ekologické hledisko při výběru

IS 59

elektronické paměťové nástavce 30

Ellipta 26, 112, 158, 160, 162, 165

Enerzair Breezhaler 89, 158, 161

Everio Airmaster 105, 162

Evocap 24, 161, 164

extra jemný aerosol 27

F

fenoterol 38, 63, 157

Flixotide Diskus 109, 158

Flixotide Inhaler 63, 157

Flutiform 63, 157, 161

Flutiform K-haler 75

flutikason 63, 75, 109, 113, 117,

121, 157

– furoát 162

– propionát 105, 158, 162

Formano 85, 158, 160

formoterol 63, 85, 117, 125, 131,

135, 141, 145, 157, 158, 159,

160, 161

Formoterol Easyhaler 125, 159,

160

Formoterol Ratiopharm 85, 158,

160

Formovent 85, 158

Forspiro 26, 116, 117, 158, 161,

162, 165, 168

freony 20, 26

Fullhale 63, 157, 162

G

Genuair 26, 34, 129, 131, 159, 160, 166
 Giona Easyhaler 125, 159
 globální oteplování planety 28
 glykopyrronium 89, 135, 157, 158, 160, 161
 glykopyrronium bromid 157

H

HandiHaler 26, 94, 158, 160, 165
 heptafluoropropan 26
 Hero Teacker Sensor 57
 hnací plyn viz propelenty
 hydrofluoroalkany 26
 hydrofluoroolefin 24

Ch

chladná mlžina 26
 chlorofluorokarbon viz freony
 cholinergní receptory 45
 chronická bronchiální obstrukce 13
 chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) 13
 chybovost 45

I

impaktory nové generace 42
 Incruse Ellipta 113, 158, 160
 indakaterol 89, 158, 160
 infekce HIV 37
 inhalační (inhalovaná) dávka 39
 – dodaná dávka 39
 – nominální dávka 39
 – odměřená dávka 39
 – podaná dávka 39
 inhalační kortikosteroidy 23, 28, 30, 32, 51, 114, 126, 152

– beklometazon 23
 – budesonid 23, 37
 – ciclesonid 32
 – dlouhodobá léčba 48
 – fixní kombinace 49, 112
 – mometazon 53, 149
 – receptory 45
 – respirabilní frakce 40
 – uniformní distribuce 45
 inhalační léčba
 – edukace 50
 – historie 18
 – compliance a adherence 49
 – řetězec efektivity 14
 – účinnost 45
 – základní podmínky 39
 inhalační maska 31, 38, 69, 72
 – s otvorem pro dudlík 31
 inhalační nástavec 24, 30, 69, 164
 – jednocestný ventil 31
 – obličejová maska 31
 – zabudovaný 24, 30
 inhalační podávání antibiotik 23
 inhalační systémy
 – aerosolové dávkovače 20, 21
 – aktivní a pasivní 24
 – budoucí vývoj 53
 – definice 18
 – pro práškovou formu léku viz samostatné heslo
 – rozdělení 24
 – vnitřní odpor 40
 – výhody a nevýhody 163
 inhalační systémy pro práškovou formu léku (DPI) 20, 23, 26, 34
 – jednodávkové 26, 36
 – mnohodávkové 26, 36
 – rezervoárové 26
 inhalační technika 45
 inhalátor 18

Inhalátor M 34
 Inhaler 63
 In-Check Dial G16 42
 inspirační (inhalační) manévr 46
 inspirační průtok 40
 InspiraChamber 31
 Intelligent Control Inhaler 57
 intolerance laktózy 34
 ipratropium bromid 63, 157
 – nebulizátory 38
 IsoBreath 32
 isoprenalin 20

J

jemná mlžina 24, 78

K

K-haler 24, 73
 kognitivní stav pacienta 13
 koloidní nestabilita 27
 compliance k léčbě 48
 konektivita 56, 92
 konzistence dávek 42
 kortikosteroidní receptory 45
 ko-suspensní technologie 28
 kromoglykát 23

L

laktóza 23, 34
 – chuťová indikace 34
 – intolerance 34
 lipozomy 54
 lubrikancia 26

M

manipulace s inhalačním
 systémem 45
 Medihaler-Epi 20
 Medihaler-Iso 20

Miflonid Breezhaler 89, 158
 mikronové aerosoly 43
 modelová plicní dávka 44
 Modulite 30, 157
 modulitová technologie HFA 27
 mometazon 53, 89, 149, 151, 158,
 159
 Montrealský protokol 21
 muskarinové receptory 45
 myAirCoach 14, 56

N

nanolipozomy 54
 nebulizátory 26, 35
 – aplikace bronchodilatancií 38
 – kompresorové 26, 35
 – léky určené k nebulizaci 38
 – mesh 35
 – tryskové 35
 – ultrazvukové 26, 35
 nedokromil 30
 nesprávná inhalační technika 13
 NEXThaler 26, 34, 45, 134, 159,
 166, 168
 nominální dávka 39
 norfluran 26, 27

O

obličejová maska viz inhalační
 maska
 obtížně léčitelné astma (OLA) 42
 ohřívání planety 21
 olodaterol 79, 157, 160
 Onbrez Breezhaler 89, 158, 160
 Opko Inspiromatic 57
 Optimiser 30
 Orbicel 26, 120, 158, 162, 166
 OrHal Mask 33, 72
 orofaryngeální depozice 26, 27
 ozonová díra 21

P

paradoxní bronchospasmus 26
penicilin 23
plicní depozice 26, 27, 28, 43
plicní hypertenze 37
počítadlo dávek 30
podaná dávka 39
problematické těžké astma
(PTA) 42
propelenty 26
– freony 20, 26
– HFA-152a, HFO-1234ze 22, 24
– historie 20
– modulitová technologie HFA 27
– nefreonové
hydrofluoroalkany 21, 24, 26
Propeller 92
Propeller Health 56, 92
Propeller, senzor a aplikace 50
přesah astmatu a CHOPN
(ACO) 13
Pulmicort
– nebulizátory 38
– Turbuhaler 145, 159
Pulmozyme 37

Q

Qvar 30

R

Rapihaler 24, 161, 164
receptory v respiračním
systému 45
Relvar Ellipta 113, 158, 162
Respimat 23, 24, 33, 78, 79, 157,
160, 164
Rotahaler 23

Ř

řetězec efektivity inhalační
léčby 14

S

salbutamol 23, 63, 125, 157, 159
– nebulizátory 38
Salflumix Easyhaler 125, 159, 162
salmeterol 63, 105, 109, 117, 121,
157, 158, 160, 162
salmeterol/flutikason
propionát 125
Seebri Breezhaler 89, 158, 160
Seretide
– Diskus 109, 158, 162
– Inhaler 63, 157, 162
Serevent Diskus 109, 158, 160
Sirdupla 162
skleníkový efekt 21
sluchová indikace 35
SootherMask 31
Soprobeč 63, 157
spacer viz inhalační nástavec
Spinhaler 23, 84
Spiolto Respimat 79, 157, 160
Spiriva 95, 158, 160
Spiriva Respimat 79, 157, 160
Spiromax 26, 34, 45, 139, 141,
159, 161, 166, 168
submikronové aerosoly 43
surfaktanty 26
Symbicort 161
Symbicort pMDI 63, 157
Symbicort Turbuhaler 145, 159,
161
Syncroner Inhaler 30

T

terbutalin 23
tetrafluoroethan 26

těžké refrakterní astma (TRA) 42

Tilade Mint 30

tiotropium bromid 23, 33, 79, 95,
101, 157, 158, 160

TipsHaler 72

TipsHaler-HospitHal 32

tlakový aerosolový dávkovač 20

Trelegy Ellipta 113, 158, 162

Trimbow 63, 135, 157, 159, 161

Trixeo Aerosphere 63, 157, 161

Turbuhaler 23, 26, 145, 159, 161,
166, 168

Twisthaler 26, 149, 151, 159, 166

U

uhlíková stopa 28, 29, 55

Ultibro Breezhaler 89, 158, 160

ultrazvuková destička 37

umeclidinium 113, 158, 160

V

Ventolin, nebulizátory 38

Ventolin N Inhaler 63, 157

Veriflo 63, 157

vibrační síťka 37

vilanterol 113, 158, 160, 162

vlhký aerosol 26, 35

vnitřní odpor

– dýchacích cest 40

– inhalačního systému 40

Volumatic 32

vrcholový expirační průtok
(PEF) 42

vrcholový nádechový průtok
(PIF) 42

vysoušecí průtoková cesta 28

Z

Zonda 26, 99, 158, 160, 165

zpětná vazba správně provedené
inhalace 34

zrak pacienta 13