

Czy nebulizację można zastąpić innymi technikami aerozoloterapii ?

If the jet nebulisation can be changed by other aerosol delivery systems.

(opracowanie grupy roboczej Green Point pod kierunkiem dr med. Juliusz Bokiej
– w ramach projektu „Trudne pytania w pulmonologii dziecięcej” współautorzy:
Biegaj Pochmara I., Borowska M., Dębicki L., Kagan Grzesiak I., Machowiak W., Miastkowska
A., Michniewicz L., Olek M., Pawłowicz R., Polak G., Skonieczna M., Szczepańska E.,
Szkudlarek K., Woźnicka E.,

Nebulizacja jest najstarszą techniką aerozoloterapii. Jej korzeni możemy doszukiwać się w medycynie szamańskiej i ludowej nawet kultur starożytnych. Aerozoloterapia przeżyła w ostatnich dziesięcioleciach ogromny postęp. Pojawienie się ciśnieniowych inhalatorów pojedynczych dawek pMDI zrewolucjonizowało leczenie chorób układu oddechowego wymagających stosowania leków przerywających skurcz oskrzeli. Proszkowe inhalatory stanowią kolejny krok w poprawie podawania leków wziewnych. Jednak nowe technologie umożliwiające podanie leków w formie aerozolu posiadają ograniczenia, które nie występują w nebulizacji, a które mogą stanowić podstawę braku oczekiwanych efektów klinicznych. Ze względu na bardzo szybki rozwój technologiczny, pojawienie się nowych urządzeń, leków (lub rozszerzanie się wskazań dla leków już zarejestrowanych) oraz ciekawe wyniki badań klinicznych, konieczne staje się nowe spojrzenia na nebulizację.

Nebulisation is the oldest technique of the aerosol therapy. The great progress can be observed in this technique during last decade. Introduction of pressured metered dose inhalers deeply changed lung diseases treatment undergo with obturation. The next step is connected with dry powder inhalers. However, both pMDI's and DPI's drawbacks, can effect lack of clinical results. Because of the rapid development of technology, new devices and cures are now available. It force us to have new view on nebulisation.

Podstawowym dokumentem do dyskusji w tym artykule będą wytyczne do aerzoloterapii Brytyjskiego Towarzystwa Klatki Piersiowej BTS opublikowane w 1997 roku oraz raport z Konferencji: Wytyczne Stosowania Nebulizacji w Domu i Środowisku Domowym z 1996 roku (1,2). Zmiany w aerzoloterapii, które wystąpiły od tego czasu wymagają zasygnalizowania.

Mimo rozwoju wielu nowoczesnych technik aerzoloterapii wskazania do nebulizacji nie uległy ograniczeniom. Cała przestrzeń schorzeń układu oddechowego, w której proponowano włącznie właśnie tej metody aerzoloterapii pozostała niezmienną. Nawet ulega ona stałemu rozszerzeniu. Dowód na to znajdujemy w wielu opracowaniach dotyczących aerzoloterapii. Co więcej liczne opracowania zwracają uwagę, iż przy braku poprawy w leczeniu wziewnym (pMDI, pMDI+komora inhalacyjna, DPI) należy zmienić technikę podawania aerzolu i zastosować nebulizację – patrz jako najpewniejszą formę aerzoloterapii (1,2,3).

Głównymi lekami stosowanymi w nebulizacji są leki przerywające skurcz oskrzeli - β_2 mimetyki (terbutalina, albuterol, fenoterol) i antycholinergiki (ipratropim) lub ich preparaty złożone. Stale dyskutowane jest stosowanie adrenaliny np. w leczeniu krupów i pseudokrupów. (4).

Wyniki badań klinicznych wskazują na możliwość podobnej efektywności podawania tych leków w astmie oskrzelowej AO i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc POCHP. Dotyczy ono leczenia przewlekłego jak i opanowania zaostrzeń. Najczęstsze badania porównawcze dotyczą nebulizacji z pMDI + komora inhalacyjna z maseczką (5,6).

Powszechna zła tolerancja czy też adaptacja do maseczki u małych dzieci powoduje wielokrotnie konieczność zastosowania nebulizacji. Lek podawany przez pMDI i komorę inhalacyjną powinien być przyjęty w przeciągu kilkunastu sekund od uwolnienia go do komory. Największa frakcja aerzolu zostaje podana podczas oddychania w pierwszych 4 sekundach. Opóźnienie manewrów oddechowych związane z płaczem dziecka powoduje zdecydowaną różnicę między dawką uwolnioną a przyjętą. W nebulizacji czas przyjęcia aerzolu 3-5 minut sprzyja procesom adaptacji. Nebulizacja jest w dodatku formą przyjęcia aerzolu ze swobodnego oddechu i nie wymaga pełnej szczelności pomiędzy maseczką a twarzą dziecka.

Również możliwość podawania dowolnej dawki leku i zastosowanie tlenu jako gazu rozpraszającego przemawia za nebulizacją (zarówno u dorosłych jak i dzieci) (1,2,3).

Kolejną grupą leków stosowanych w nebulizacji są glikokortykosteroidy wziewne GKS_w (7,8). Stanowią one podstawę leczenia przewlekłego w astmie oskrzelowej, jak również mają istotne znaczenie w leczeniu zaostrzeń głównie nieinfekcyjnych. Istnieją również dowody na zastosowanie glikokortykosteroidów wziewnych u chorych z astmą zależną od systemowego podawania tych leków u których wprowadzenie nebulizacji powoduje redukcję dawek systemowych w znacznym procencie, a nawet odstawienie leczenia systemowego (9).

W POCHP stosowanie glikokortykosteroidów ma swoich zwolenników i oponentów. Badania, na których można by oprzeć rekomendacje dla GKS_w związane są z innymi niż nebulizacje technikami aerozoloterapii, co mimo wszystko jej nie wyklucza. Podawanie GKS_w w pseudokrupie, zapaleniach oskrzeli o charakterze infekcyjnym – gdzie przeważa mechanizm zapalenia związany z działaniem neutrofilii, nie ma jednoznacznego potwierdzenia klinicznego na tyle aby można było zaproponować GKS_w w standardach terapeutycznych (3,8). Decyzja kliniczna zastosowania tych leków jest więc indywidualna, a należy ją rozważyć zwłaszcza u chorych z atopią. Nebulizacja w grupie pacjentów do 5 roku życia jest metodą aerozoloterapii z wyboru (3).

Leki mukolityczne i mukoregulujące to leki stosowane głównie per os. Istnieje jednak duża grupa chorych wymagających podania tych leków w postaci aerozolu. Nebulizacja jest tu techniką z wyboru dla wszystkich grup chorych. Czynnikiem istotnym w tego rodzaju terapii jest konieczność współpracy chorego, a zwłaszcza zdolność do efektywnego kaszlu i możliwość autodrenażu, i/ lub zabiegów fizykoterapeutycznych połączonych z możliwością odessania odkrztuszonej wydzieliny (10).

Osobne zagadnienie stanowi podawanie u chorych na mukowiscydozę preparatów rekombinowanej DNA-zy jak np. pulmozyme. Można ją stosować tylko i wyłącznie w postaci nebulizacji z użyciem nebulizatorów dyszowych o określonych parametrach (11).

Antybiotykoterapia w aerozoloterapii stosowana jest głównie w laryngologii , oraz u chorych z przewlekłymi infekcjami oskrzeli. Głównie u wymagających długotrwałego stosowania leków p/bakteryjnych. Ta forma podawania zabezpiecza chorych przed nasilonymi działaniami niepożądanymi .

Po raz kolejny aerozoloterapia będąca formą leczenia miejscowego wykazuje lepszy indeks bezpieczeństwa. Również i w tym przypadku nebulizacja jest formą preferowaną.

Nebulizacja jest jedyną techniką podania leku wziewnie umożliwiającą wraz z wprowadzeniem odpowiedniej (bardzo dowolnej) jednorazowej dawki leku, dodatkowego nawilżenia drzewa oskrzelowego, a nawet natlenienia chorego.

Wpływ na podjęcie decyzji o wyborze nebulizacji może mieć:

a/ rodzaj schorzenia

b/ rodzaj podawanego leku

c/ wyjątkowe właściwości nebulizacji

d/ wiek chorego

e/ stan chorego

ad a/ Są schorzenia, w których nebulizacja jest metodą z wyboru. Np.: bronchiolitis – gdzie stosuje się stałe nawilżenie drzewa oskrzelowego roztworem 0.9% chlorku sodu, mukowiscydoza i stosowanie pulmozyme, zapalenia krtani i nawilżenie roztworem 0.9% chlorku sodu. W przypadku astmy oskrzelowej terapeuta posiada już wybór między całą gamą różnorodnych metod aerozoloterapii (12).

ad b/ Jest wiele leków przygotowanych do podania wziewnego. Jednym z takich preparatów, do stosowania wyłącznie w nebulizacji jest rekombinowana DNA-za u chorych na mukowiscydozę. Farmakokinetyczne właściwości preparatu wymuszają nie tylko odpowiednie przechowywanie leku ale typują nawet rodzaje nebulizatorów, przez które lek ten może być podawany.

ad c/ Wiele opracowań i wytycznych wskazuje, zwłaszcza w sytuacjach w których nie można uzyskać poprawy klinicznej mimo intensywnego leczenia aerozolami na nebulizację jako pewną metodę, w której zastosowania tych samych leków w odpowiednich dawkach daje oczekiwane efekty kliniczne (1,2,3,13).

Ad d/ U dzieci do 5 roku życia nebulizację jest metodą podawania leków z wyboru. Podobna sytuacja dotyczy starszych dzieci i dorosłych z upośledzeniem psychoruchowym, ruchowym, zaburzeniami koordynacji.

Ad e/ Nebulizacja staje się jedyną dostępną metodą podawania leków u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których zniekształcenia i

zaburzenia ruchowe uniemożliwiają uruchomienie innych urządzeń. Również chorzy nieprzytomni, chorzy wentylowani mechanicznie to grupa dla której nebulizacje stają się ciekawą formą leczenia.

Depozycja i dystrybucja

Liczne doniesienia wskazujące na słabą depozycję nebulizacji w porównaniu z innymi metodami aeroterapii (1,2,13). Zmiana nośników w pMDI z freonowych na fluoroalkany dodatkowo pogłębiła te różnice. Jednak nebulizacja jest techniką aeroterapii, w której wynik depozycji może ulec zmianie w zależności od jej przeprowadzenia. Depozycja może wynosić nawet do 40-50% (14). Czynniki poprawiającymi depozycję są :

- 1/ zastosowanie nowoczesnych urządzeń – nebulizatorów – np. dostępny na polskim rynku UH-1
- 2/ wydłużenie czasu nebulizacji
- 3/ rozcieńczenie podawanego leku
- 4/ podawanie aerozolu przez ustnik (14)
- 5/ podanie termu aerozolu

Każda z technik podania aerozolu jest obarczona możliwością popełnienia błędu, którego efektem jest zmniejszenie skuteczności klinicznej. Niektóre błędy całkowicie wykluczają możliwość podania leku, inne zmniejszają jego dawkę lub ograniczają depozycję. Wiele danych jak i praktyka wskazuje, że metodą obarczoną najmniejszą ilością błędów związanych ze sposobem przygotowania i przyjmowania leków wziewnych jest nebulizacja.

Najciekawszą, a zarazem najtrudniejszą do oceny porównawczej różnych technik aeroterapii jest ocena efektywności klinicznej. Prawidłowy dobór dawek z różnych urządzeń, dobór grup badanych, dobór punktów końcowych poddawanych ocenie w trakcie badań itp. to elementy utrudniające obiektywizację wyników. W badaniach klinicznych uczestniczą chorzy wyselekcjonowani i kryterium włączenia do badania jest zawsze umiejętność poprawnego przyjmowania leków. Z tego powodu wyniki porównawcze pomiędzy nebulizacją i innymi technikami nie nadają się na jednoznaczne przeniesienie do praktyki klinicznej (2).

Oceniając dostępne dane z badań wydaje się również, że efektywność kliniczna może być różna w zależności od rodzaju leków stosowanych w próbach. Dla

leków przerywających skurcz oskrzeli porównanie nebulizacji z innymi technikami, nawet w trakcie stanu astmatycznego nie wykazuje różnic z niewielkim wskazaniem na pMDI + komora inhalacyjna (5). W przypadku leków przeciwzapalnych mamy sytuację odwrotną, wskazanie jest na nebulizację (7). Bardzo interesujące wyniki obserwowane są w badaniach „live” u dzieci, gdzie w ocenie retrospektywnej stosowanie właśnie nebulizacji w zaostrzeniach astmy dało najlepsze efekty kliniczne (15).

Wady i zalety

Niemal wszystkie opracowania dotyczące nebulizacji wskazują na wysoki koszt tej metody terapii. Opracowania te najczęściej pochodzą z połowy lat siedemdziesiątych XX wieku. Postęp technologiczny ostatnich dziesięcioleci spowodował drastyczny spadek cen urządzeń elektronicznych i elektrycznych. Koszt zakupu nebulizatora ze sprężarką w przedziale 3 lat jest porównywalny a niekiedy nawet mniejszy od zakupu w tym przedziale czasowym, co kilka miesięcy nowej komory inhalacyjnej.

Wśród wad nebulizacji wymienia się czasochłonność zabiegu i konieczność sterylizacji – czyszczenia zestawu (1,2).

Podsumowanie:

Zmiany zachodzące w technologii urządzeń do podawania aerozolu jak i w tworzeniu nowych cząsteczek gazów nośnikowych oraz leków stosowanych w aerozoloterapii stwarzają potrzebę uaktualniania naszego spojrzenia również na nebulizację. W związku z wieloma trudnościami dotyczącymi obiektywnej oceny aerozoloterapii istotne znaczenie w klinice mają badania retrospektywne oceniające praktykę lekarską i jej rezultaty. Nebulizacja nie tylko nie ustępuje nowym formom aerozoloterapii opartej o powtarzalne dawki uwalniane z pMDI czy DPI, ale staje się bardzo dostępną i coraz ciekawszą formą terapeutyczną do zastosowania w chorobach układu oddechowego.

PIŚMIENNICTWO

1 / Nebulizer therapy. Guidelines. British Thoracic Society Nebulizer Project Group. Thorax 1997; 52:4-24

2 / O'Donohue WJ. et al. Guidelines for the Use of Nebulizer in the Home and at Domiciliary Sites: Report of Consensus Conference Chest 1996;109;814-820

3 / Bacharier LB., et al. PRACTALL. Allergy 2008;63:5-34.

- 4 / Duman M., Ozdemir D., Atasever S. Nebulised L-Epinephrine and Steroid Combination in the Treatment of Moderate to Sever Croup. Clin Drug Invest 2005; 25(3):183-189
- 5 / Cates CJ., Crilly JA., Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Review). The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library 2006, CD000052.pub2
- 6/ Geller DE. Comparing Clinical Features of the Nebulizer, Meter-Dose Inhaler, and Dry Powder Inhaler Respiratory Care; 2005; 10: 1313-1322
- 7 / Cates CJ., Bestall J., Adams N. Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma (Review). The Cochrane Collaboration 2008; CD001491. pub2.
- 8 / Russell K et al. Gkucocorticosteroids for coup (Review). The Cochrane Collaboration. 2008; CD001955.pub2.
- 9/ Otulana BA. et al. High dose nebulized steroid in the treatment of chronic steroid-dependent asthma. Respir Med 1992; 86: 105-8
- 10 / Bokiej J. et al. Nebulizacja w astmie oskrzelowej krok po kroku. Medycyna po Dyplomie. 2004; 3: 13-20
- 11/ Derelle J., Bertolo-Houriez E., Marchal F. et al. Respiratory evolution of patient with mucoviscidosis treated with mucolytic agents plus domesa alfa. Arch-Pediatr. 1998; 5 (4): 371-377
- 12/ Kajosaari M. et al. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. Petiatric Allergy and Immunol 2000; 11: 198-202
- 13/ Berger WE. Paediatric pulmonary drug delivery: considerations in asthma treatment. Expert Opin. Drug Deliv. 2005;2(6):965-980
- 14/ BecqeminHL., Swift DL.,Bouchikhi A., Roy M.,Teillac A. Particle deposition and resistance in the nose of adults and children. Eur Respir J 1991;4:694-702
- 15/ Volovitz B. Inhaled budesonide in the management of acute worsening and exacerbation of asthma: A review of the evidence. Respiratory Medicin. 2007; 101: 685-695