



Κλινικό φροντιστήριο
‘Εισπνεόμενα φάρμακα
και συσκευές χορήγησης’

Μαρία Τρίγκα
Παιδίατρος – Παιδοαλλεργιολόγος
Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

**Σχετικά με την παρούσα παρουσίαση δεν υπάρχει καμία
σύγκρουση συμφερόντων**

Χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

- 1500 π Χ Αρχαίοι Αιγύπτιοι ? φάρμακο ? νόσος
- 1662 μ Χ ? φάρμακο φυματίωση
- 1802 Potter's cigarettes ? φάρμακο άσθμα
- 1925 νεφελοποίηση ινσουλίνη σακχ. διαβήτης
- 1945 νεφελοποίηση πενικιλίνη λοιμ πνεύμονα
- 1951 νεφελοποίηση isoprenaline άσθμα
- 1955 νεφελοποίηση hydrocortisone άσθμα
- **1956 1^η δοσιμετρική συσκευή εισπνοής albuterol**
[pressurized Metered-Dose Inhaler (pMDI)] **άσθμα**

Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

- Το αναπνευστικό σύστημα έχει μηχανισμούς απώθησης εισπνεόμενων ουσιών
- Είναι αναγκαία η σωστή χρήση συσκευής χορήγησης του εισπνεόμενου φαρμάκου (εισπνεόμενα σωματίδια φαρμάκου) νεφελοποιητές, pMDIs, συσκευές ξηράς σκόνης (DPIs)

Χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

Τοπική χορήγηση

πλεονεκτήματα:

χαμηλές δόσεις, ↓ συχνότητα παρενεργειών, γρήγορη έναρξη δράσης

Κυρίαρχη χρήση

Άσθμα

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

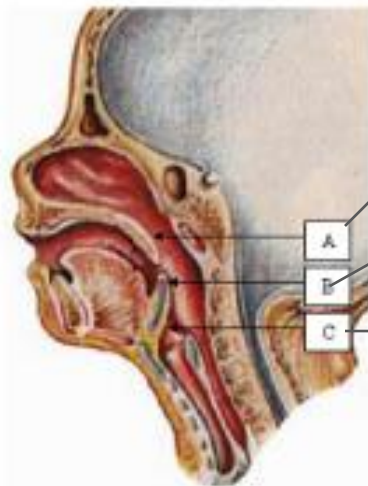


βρογχοδιασταλτικά

τοπικά κορτικοστεροειδή (ΚΣ)

Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων (μηχανικοί/ανατομικοί φραγμοί)

- Πρόσκρουση των εισπνεόμενων σωματιδίων και σταγόνων στη μύτη και το στόμα
- Η μύτη είναι ιδανικό 'φίλτρο' του εισπνεόμενου αέρα (παράκαμψη μύτης: εναπόθεση σε πνεύμονα 2-3 φορές μεγαλύτερη)
- Ιδανική χορήγηση εισπνεομένων: από το στόμα
- Μέχρι 18 μηνών: υποχρεωτικά αναπνέουν από μύτη



Οπισθοφάρυγγας: χαλαρός

Επιγλωττίδα: στενή, χαλαρή

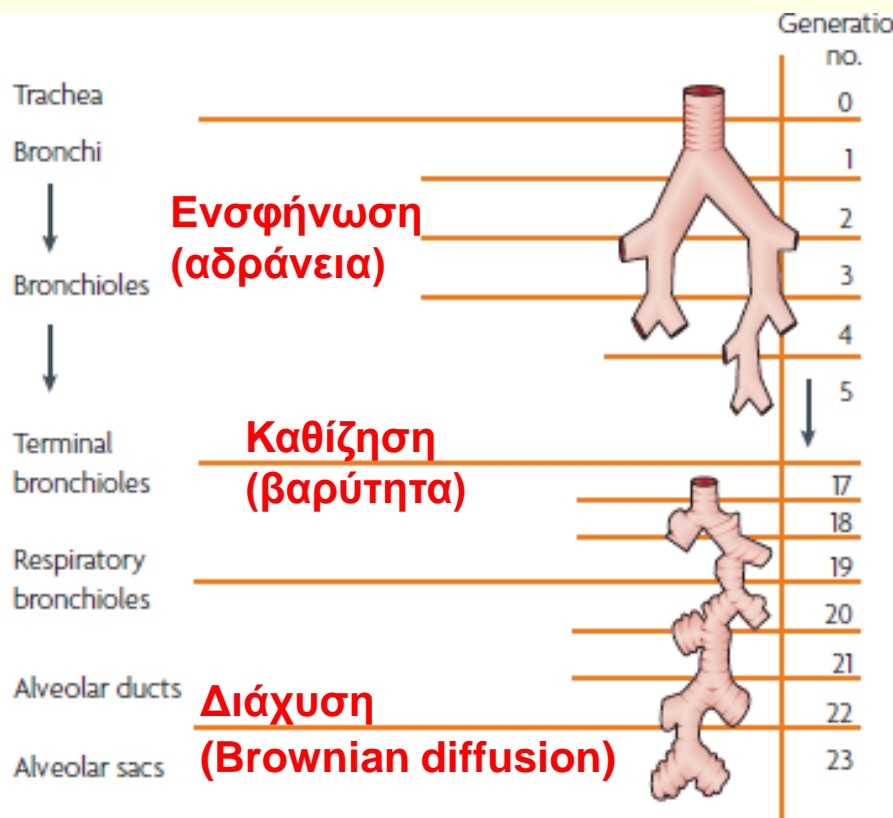
Λάρυγγας:
υψηλά κοντά στη βάση της γλώσσας

Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων (μηχανικοί/ανατομικοί φραγμοί)

Διακλαδώσεις αεραγωγών

Μέγεθος σωματιδίων (mass median aerodynamic diameter, MMAD)

(καθορίζει δόση που εναποτίθεται και κατανομή)



Σωματίδια

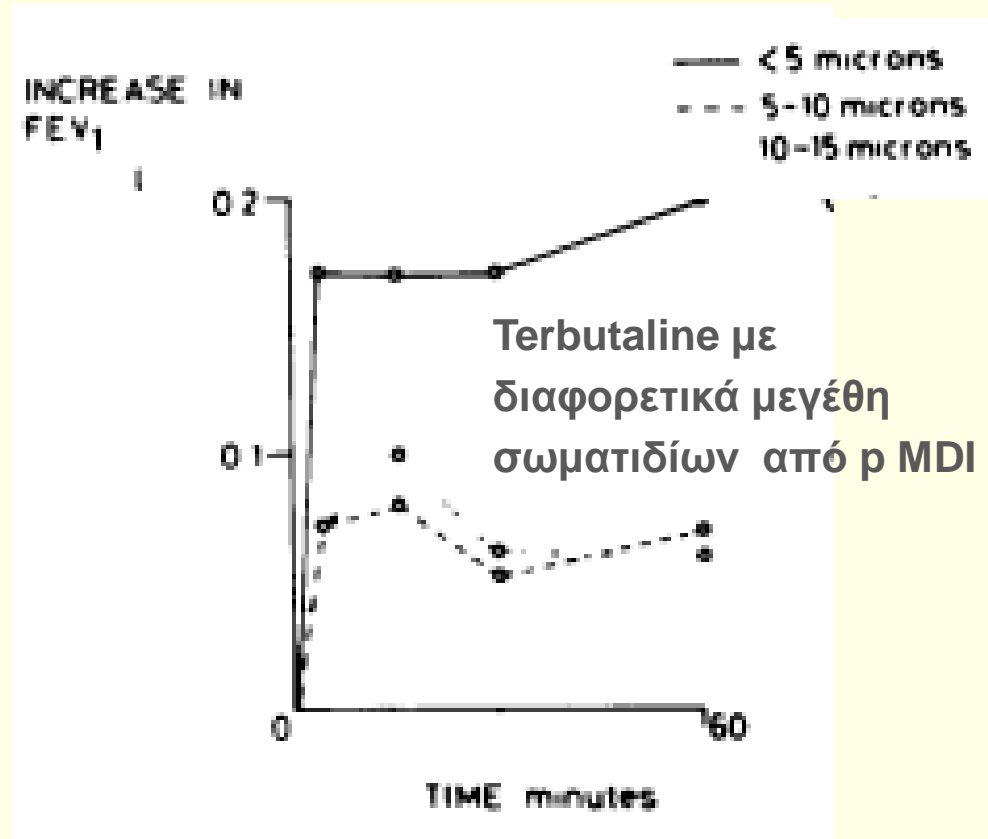
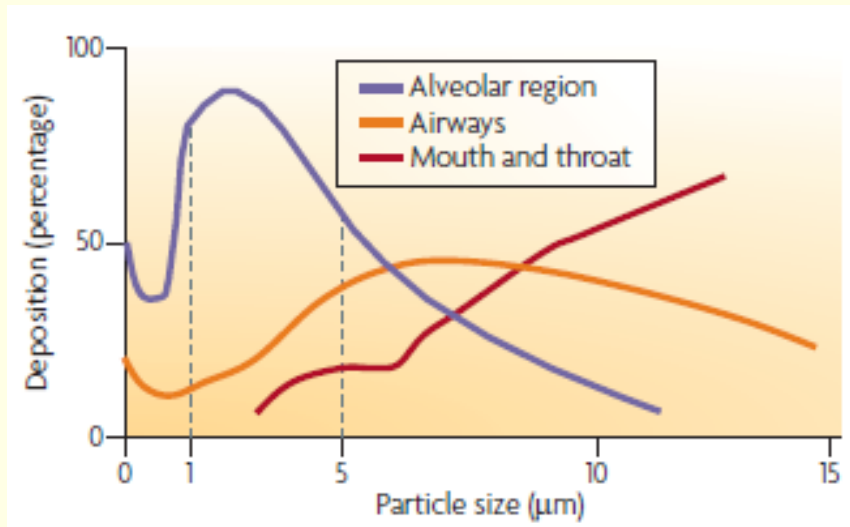
- $> 10 \mu\text{m}$ στοματοφάρυγγας
- $5-10 \mu\text{m}$ στοματοφάρυγγας & μεγάλοι αεραγωγοί
- $1-5 \mu\text{m}$ (respirable particles) μικροί αεραγωγοί & κυψελίδες
- $>50\%$ των $< 3\mu\text{m}$ κυψελίδες

Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

Διακλαδώσεις αεραγωγών

Μέγεθος σωματιδίων (mass median aerodynamic diameter, MMAD)

(καθορίζει δόση που εναποτίθεται και κατανομή)



Laube LL, J Aerosol Med 1996

Patton JS et al, Nature Reviews/Drug Discovery 2007

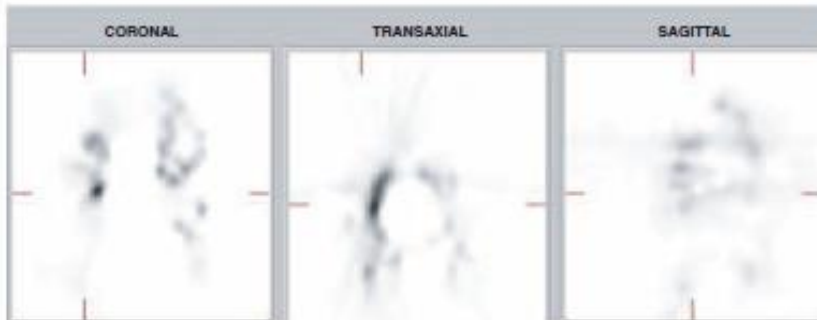
Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων (μηχανικοί φραγμοί)

Υποκείμενη νόσος:

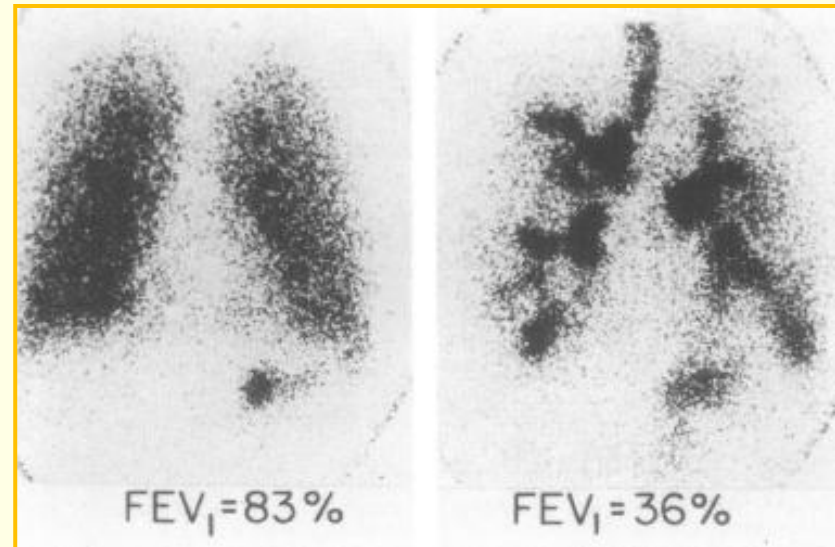
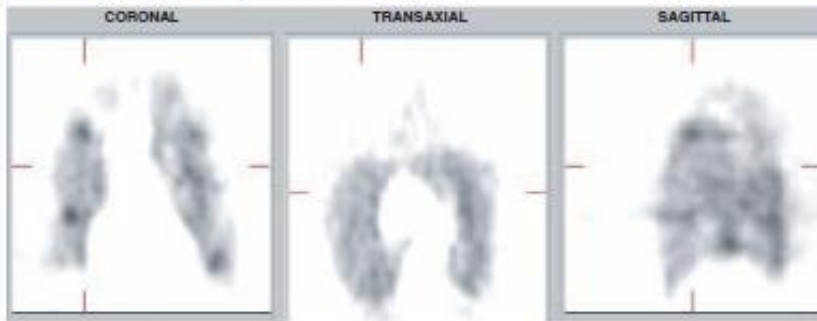
στένωση αεραγωγών, υπερέκκριση βλέννης, ενσφήνωση βλέννης

Asthmatic - Ventilation pre- post BD: inhaled ^{18}F FDG aerosol $1.5\mu\text{m}$

Baseline FEV₁ 58% pred



+4 puffs Salbutamol FEV₁ 77% pred

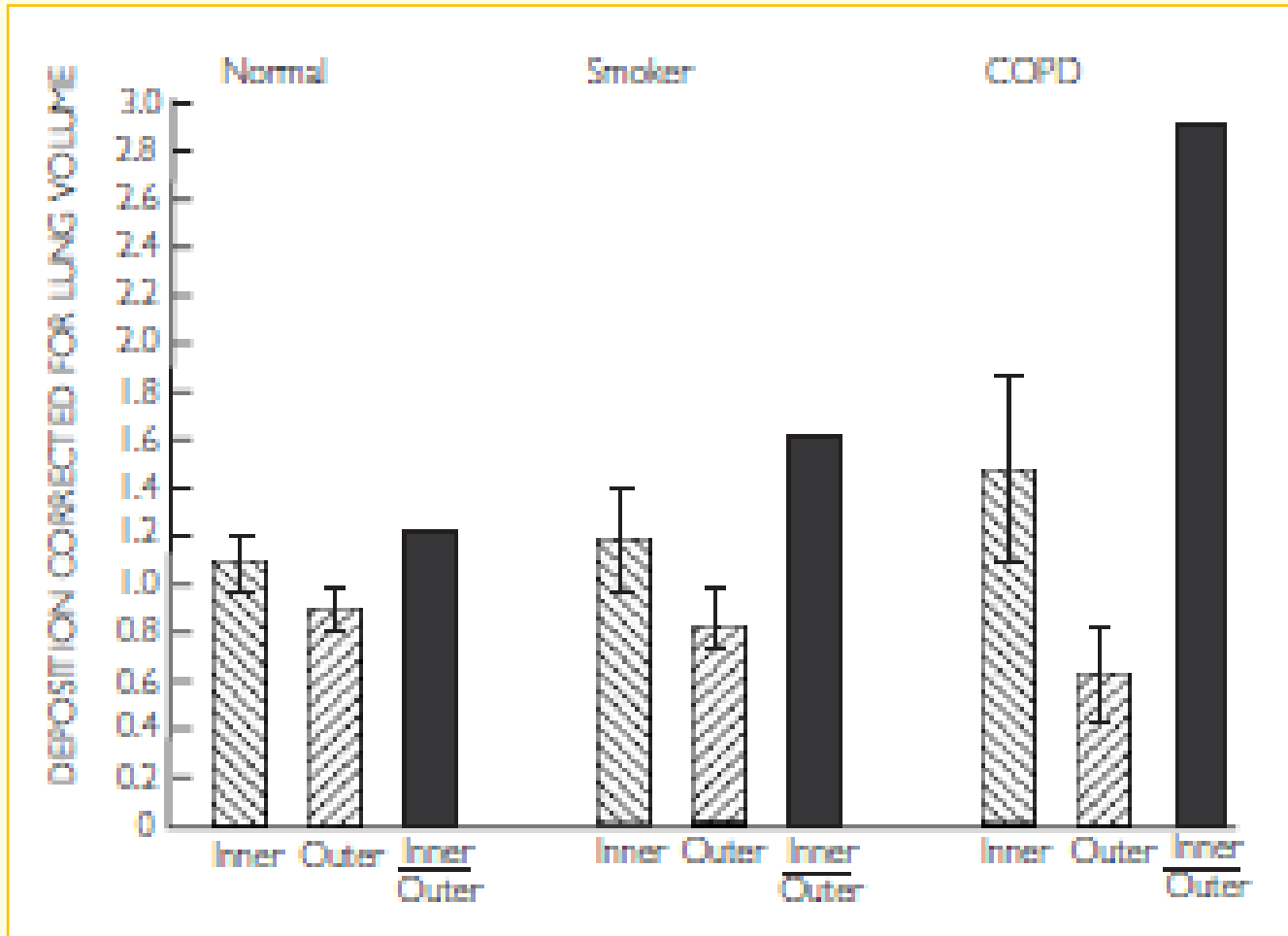


Laube LL, *J Aerosol Med* 1996

Labiris NR et al, *Br J Clin Pharmacol* 2003

Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

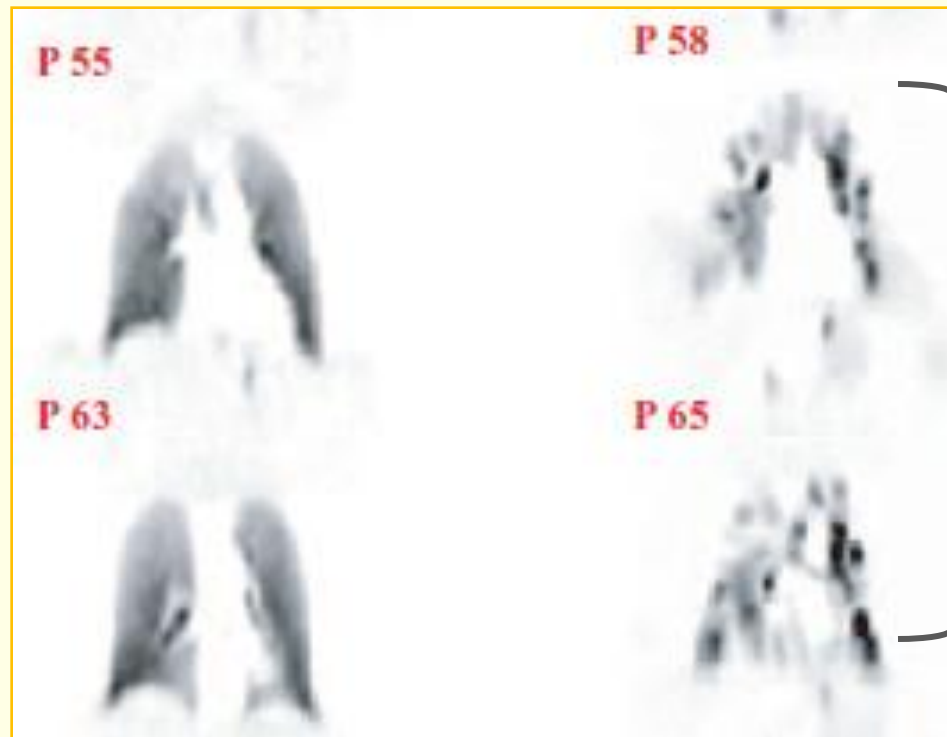
Υποκείμενη νόσος και εναπόθεση ραδιοσημασμένου εισπνεόμενου



Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων (μηχανικοί φραγμοί)

Υποκείμενη νόσος:

στένωση αεραγωγών, υπερέκκριση βλέννης, ενσφήνωση βλέννης



υγιής

Κυστική ίνωση

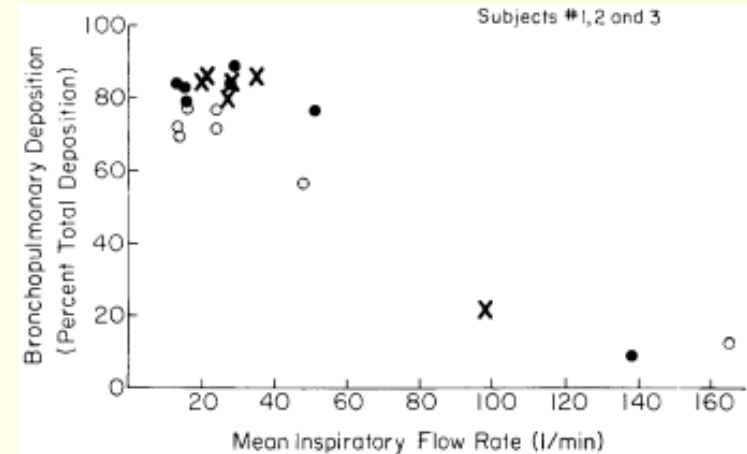
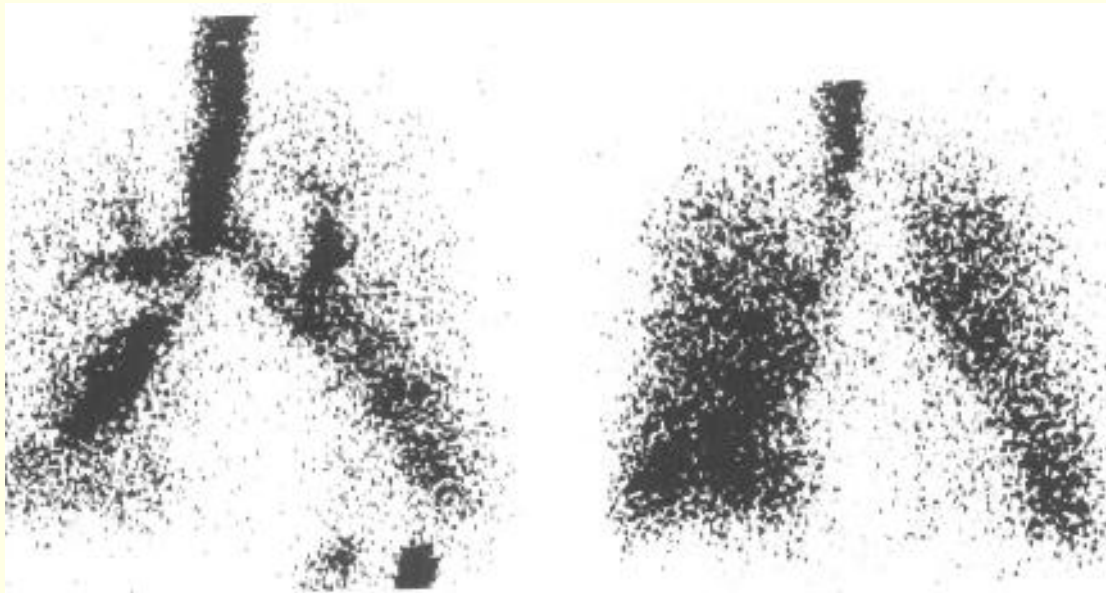
Εναπόθεση 18FDG aerosol 4,5 μm

Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

Παράμετροι εισπνοής (βοήθησε η χρήση αεροθαλάμων)

Εισπνευστική ροή (ιδανικά εισπνοή από στόμα, αργή βαθειά εισπνοή)

Κράτημα αναπνοής (5 sec κράτημα αναπνοής)



Γρήγορη εισπνοή

60 L/min

Αργή εισπνοή

20 L/min

Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων (κατανομή υποδοχέων φαρμάκου)

β2 υποδοχείς:

επιθήλιο αεραγωγών: υψηλή πυκνότητα από μεγάλους βρόγχους
έως τελικά βρογχιόλια

Λείες μυϊκές ίνες: μικρότερη πυκνότητα, περισσότερη στα βρογχιόλια
από τους βρόγχους

κυψελίδες: > 90% όλων των β2 υποδοχέων, ;; λειτουργική σημασία

Μουσκαρινικοί υποδοχείς:

υποβλεννογόνιοι αδένες & αναπνευστικά γάγγλια: υψηλή πυκνότητα

Λείες μυϊκές ίνες: μέτρια πυκνότητα δια μέσου των αεραγωγών

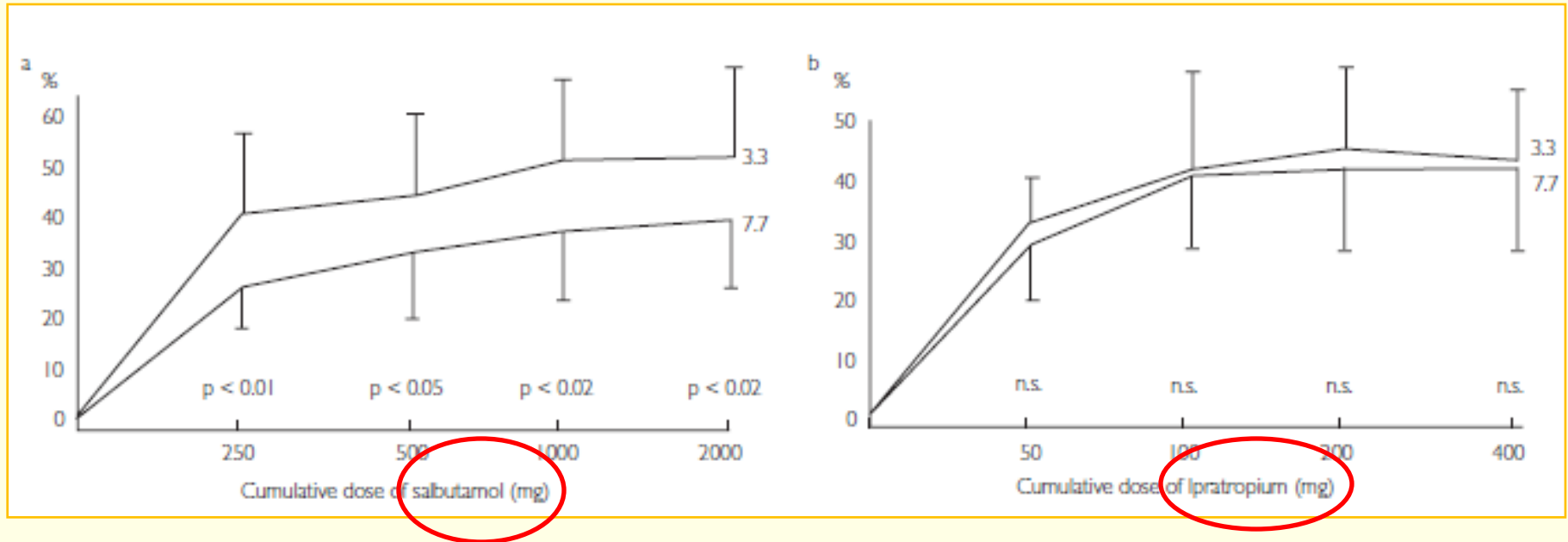


Σαλβουταμόλη: πιο περιφερική εναπόθεση (μεσαίοι και μικροί αεραγωγοί)

Βρωμιούχο ιππροτρόπιο: κεντρικότεροι αεραγωγοί

Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων (κατανομή υποδοχέων φαρμάκου)

Επίδραση μεγέθους σωματιδίων (εναπόθεση/υποδοχείς) στον FEV1



Κατανομή εισπνεόμενων CS: πιο ομοιόμορφη δια μέσου του πνεύμονα (φλεγμονώδη κύτταρα, ηωσινόφιλα, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά υπάρχουν σε αεραγωγούς και κυψελίδες στα άσθμα)

Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

Οι ιδιαιτερότητες των βρεφών

- Έλλειψη συνεργασίας
- Μέθοδος χορήγησης κατάλληλη για ρινική και στοματική αναπνοή
- Αδυναμία αναπνοής από το στόμα κατά παραγγελία
- Μικρός αναπνεόμενος όγκος , μεγαλύτερη συχνότητα αναπνοών
- Τα περισσότερα νοσήματα βρεφών αφορούν μεγάλους και μικρούς αεραγωγούς (<2 μ m), συχνά και κυψελίδες



Μεγαλύτερη σημασία το μικρό μέγεθος των σωματιδίων (1-2 μ m)

Δυσκολίες στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

Οι ιδιαιτερότητες των βρεφών

Lung deposition of aerosol therapeutics with large-sized particles (3–4 μm in MMAD) given to infants and young children with different disorders.

| Disease | Age (mean, m) | n | % Lung Deposition |
|---------------|---------------|----|-------------------|
| CF | 9 | 12 | 1.3 |
| CF | 12 | 5 | 2.0 |
| BPD | 3 | 13 | 1.7 |
| Asthma | 33 | 8 | 5.4 |
| Bronchiolitis | 8 | 12 | 1.5 |

Relationship Between Behavior and Lung Deposition in Infants

| Age (mean, months) | % Deposition during Crying | % Deposition without crying |
|--------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 15 | 0.3 | 2.0 |
| 0–24 | Negligible | ? |
| 24 | 1.3 | 5.4 |
| 13 | 0.1* | 0.4* |
| 8 | High URT:GIT | Low URT:GIT |

Μέγεθος σωματιδίων

και πνευμονική εναπόθεση

Συμπεριφορά βρεφών (κλάμα)

και πνευμονική εναπόθεση

Εφαρμογή μάσκας στο πρόσωπο και πνευμονική εναπόθεση:

χάσμα 1cm μεταξύ προσώπου και μάσκας, ↓ εναπόθεση δόσης

φαρμάκου στο κατώτερο αναπνευστικό κατά 50%

Χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

Τοπική χορήγηση σε σπανιότερα νοσήματα

πλεονεκτήματα:

αποφυγή ενέσεων, υψηλή συγκέντρωση στις εκκρίσεις,

όχι συστηματική κατανομή

Κυστική ίνωση (KIN)

Μη- KIN βρογχιεκτασίες

Πνευμονική υπέρταση



Rh DNase (Pulmozyme)

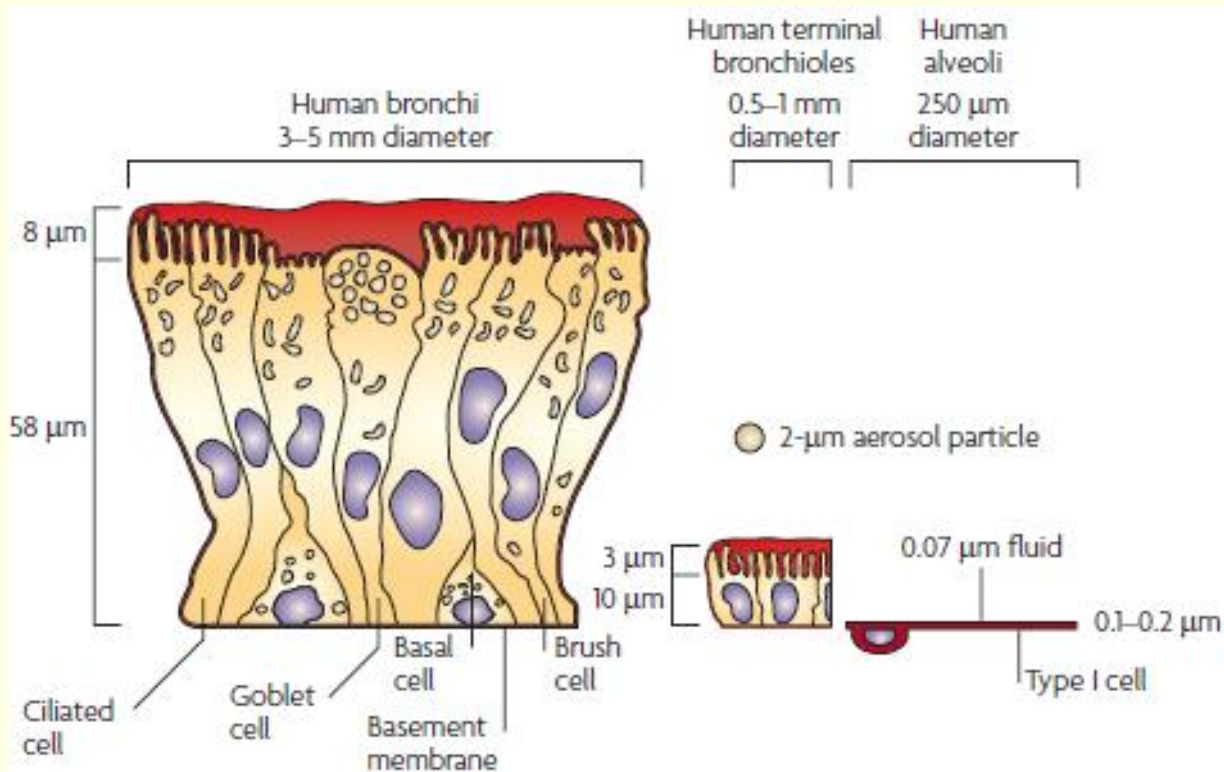
Αντιβιοτικά

Χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

Συστηματική χορήγηση: Ινσουλίνη, αναλγητικά

Πλεονεκτήματα: αποφυγή ενέσεων, παράκαμψη πεπτικού,

επιφάνεια πνεύμονα: $> 100 \text{ m}^2$, πάχος επιθηλίου: $< 1 \mu\text{m}$



Χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων

- Η επιτυχής εναπόθεση φαρμάκων στον πνεύμονα:
διαρκής πρόκληση
- Το ενδιαφέρον είναι μεγαλύτερο από ποτέ
- Για θεραπεία συνήθων αλλά και σπάνιων νοσημάτων
(φυματίωση, καρκίνο πνεύμονα, πνευμονική ασπεργίλλωση,
απόρριψη μοσχεύματος πνεύμονα)
- Χορήγηση ινσουλίνης, αυξητικής ορμόνης
- Τεράστιο ενδιαφέρον για καινούργιες συσκευές και βελτίωση των
υπαρχόντων με τη βοήθεια των νέων τεχνολογιών



Ευχαριστώ πολύ!!!