

Δήλωση αποποίησης ευθύνης

- Οι παρουσιάσεις στοχεύουν σε εκπαιδευτικούς σκοπούς και μόνο, και δεν αντικαθιστούν την ανεξάρτητη επιστημονική κρίση.
- Οι δηλώσεις και οι απόψεις που εκφράζονται προέρχονται αποκλειστικά από τους ομιλητές και, εκτός από την περίπτωση που δηλώνεται ρητά το αντίθετο, δεν αποτελούν άποψη ή θέση της Astra Zeneca.
- Η Astra Zeneca δεν υποστηρίζει, δεν εγκρίνει και δεν αναλαμβάνει καμία ευθύνη για το περιεχόμενο, την ακρίβεια ή την πληρότητα των πληροφοριών που παρουσιάζονται

20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο
Νοσημάτων Θώρακος
Αθήνα, 24-27 Νοεμβρίου 2011
Ξενοδοχείο HILTON

ΔΟΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ
AstraZeneca

*“Κοινές προσεγγίσεις
στο Άσθμα και στη ΧΑΠ”*

ΑΞΙΟΠΟΙΩΝΤΑΣΤΑ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΕΙΣΠΝΟΩΝ

Νίκος Τζανάκης

Αναπληρωτής Καθηγητής

Ιατρική Σχολή – Πανεπιστημίου Κρήτης

ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΕΙΣΠΝΟΩΝ

- Εξαιρετικά δύσκολο πεδίο
- Θέματα
 - Από τον ασθενή
 - Από τον γιατρό
 - Τεχνικά χαρακτηριστικά
 - Μέγεθος σωματιδίων
 - Εισπνευστική ροή
 - Εσωτερική αντίσταση



Πως επιλέγουμε αλήθεια DPIs?



Turbuhaler



Handihaler



Diskus

- Μέγεθος σωματιδίων
- Εισπνευστική ροή
- Αντιστάσεις συσκευής DPI



Elepenhaler



Aerolizer



Generics

Μέγεθος σωματιδίων & εισπνευστική ροή

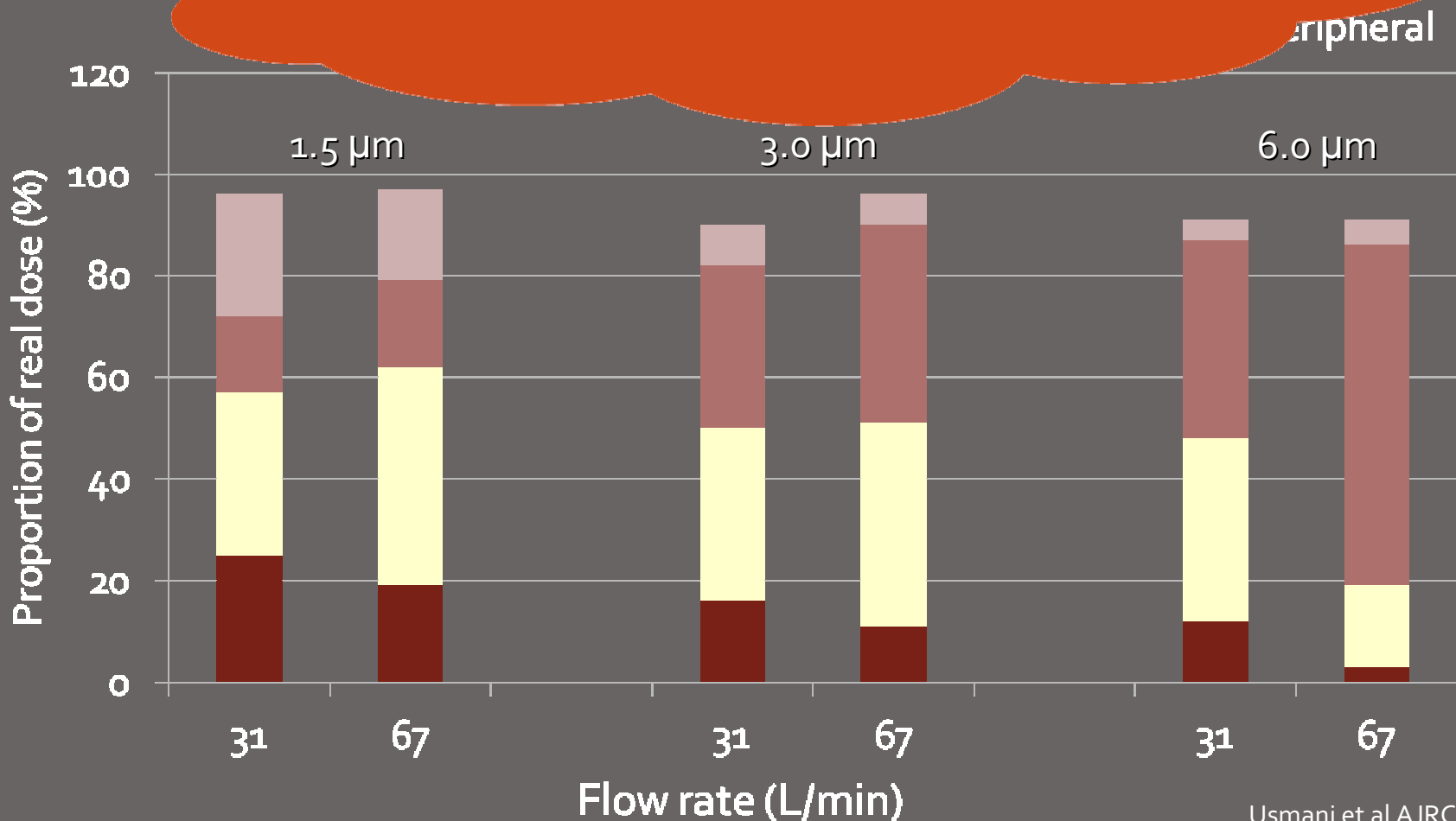
- Τι είναι αυτό που λέμε μικρο-σωματιδιακό κλάσμα (FPF)
- Γιατί η εισπνευστική ροή (IFR) μας ενδιαφέρει?
- FPF & IFR συνδέονται μεταξύ τους?
- Ποια η κλινική σημασία τους

Οι μεγαλύτεροι αεραγωγοί είναι στόχος για βρογχοδιαστολή και οι μικρότεροι στόχος καταστολής της φλεγμονής

Fine Particles are less dependent to inhalation flow rate

Aerosols of
Inhalation

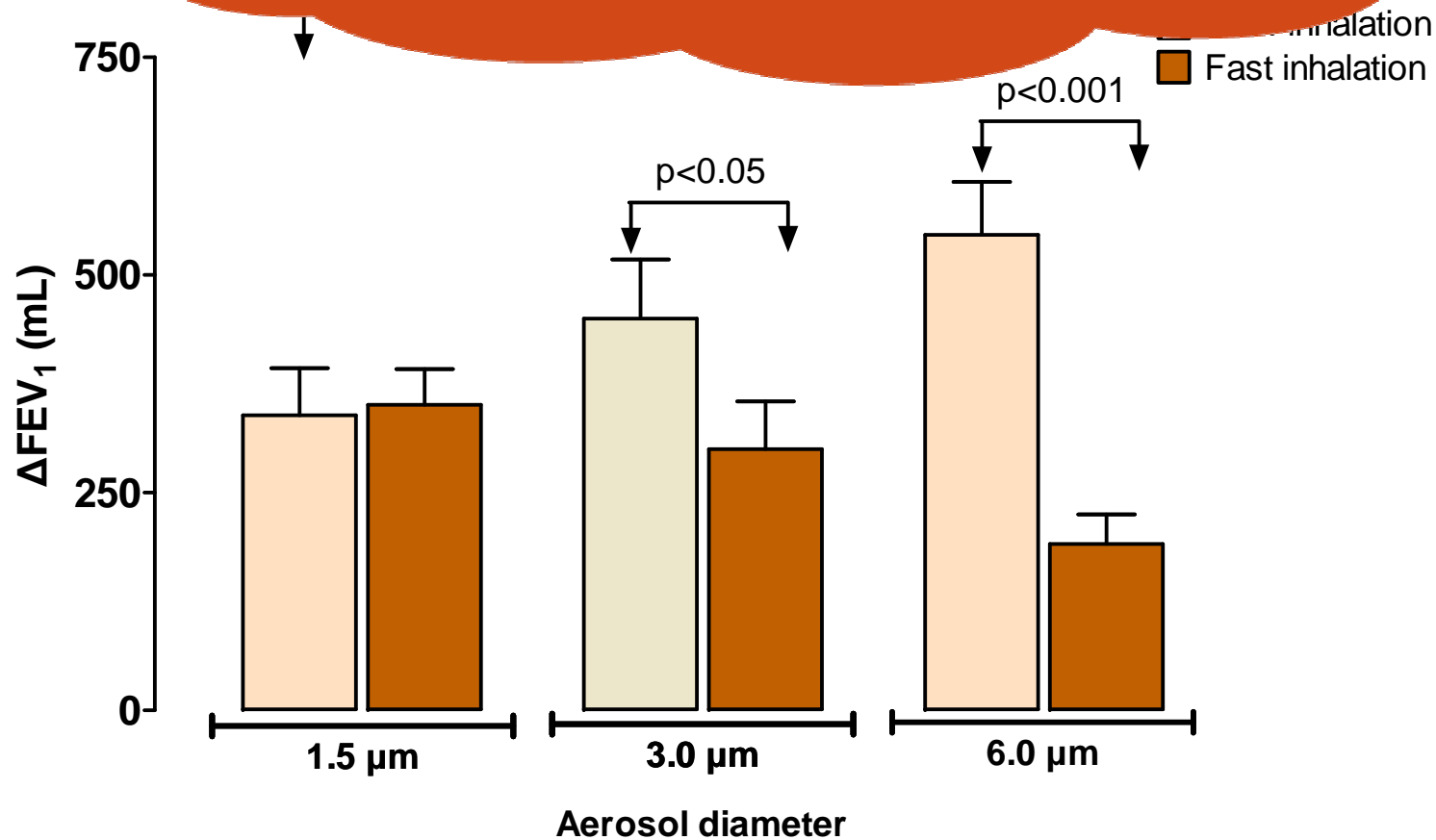
Το μέγεθος των σωματιδίων έχει σημασία!!!
Η εισπνευστική ροή επίσης ενδιαφέρει!!!



Η εισπνευστική ροή καθορίζει την θεραπευτική απόδοση?

Patients with stable
Monodisperse

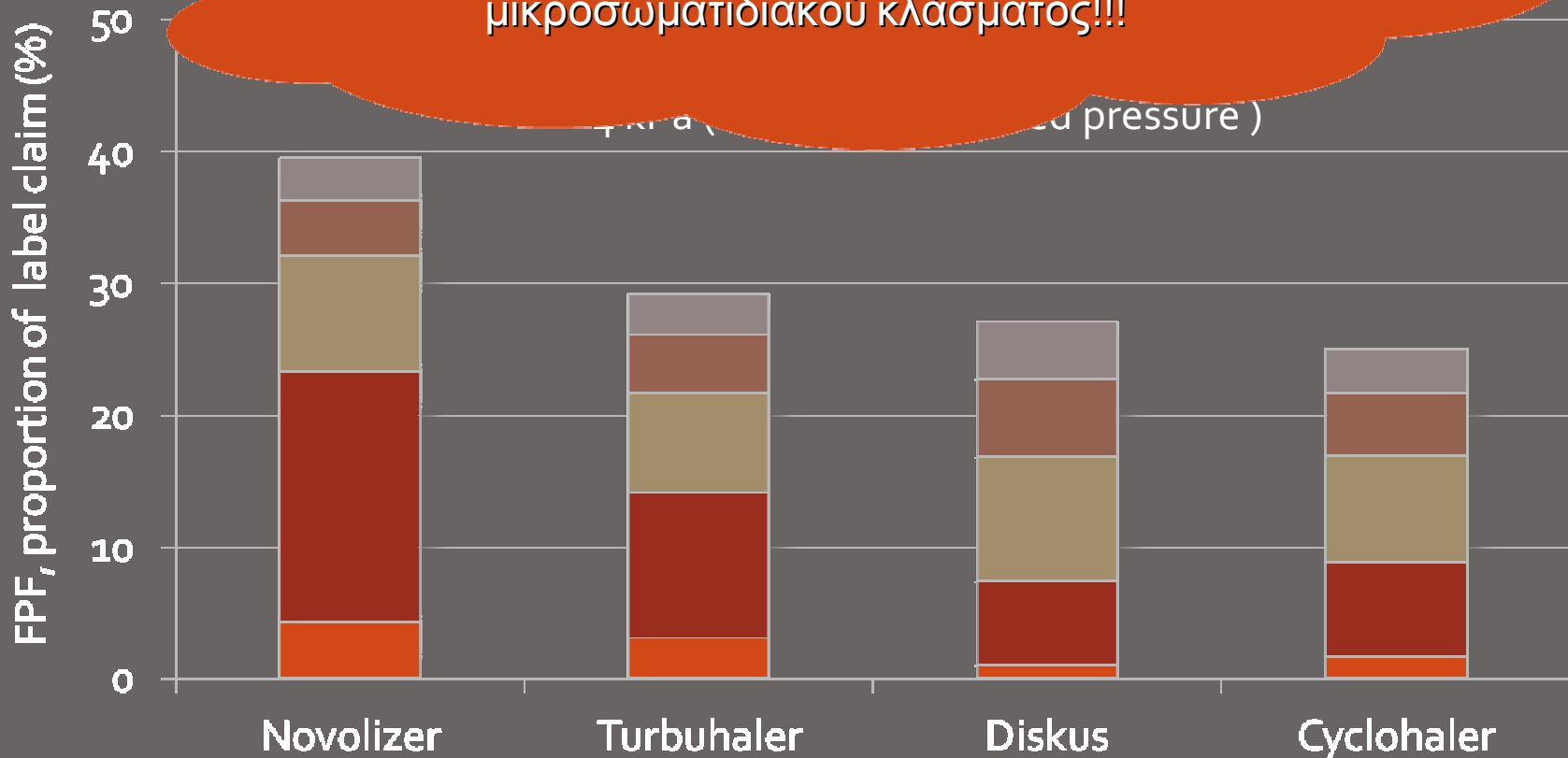
Η εισπνευστική ροή (ένταση εισπνοής)
σχετίζεται με το θεραπευτικό αποτέλεσμα!!!



1-3 μm FPF: Το καθοριστικό μέγεθος?

Particle size distribution within the 1-3 μm range

Οι συσκευές διαφοροποιούνται σημαντικά ως προς την παραγωγή του ενεργού μικροσωματιδιακού κλάσματος!!!

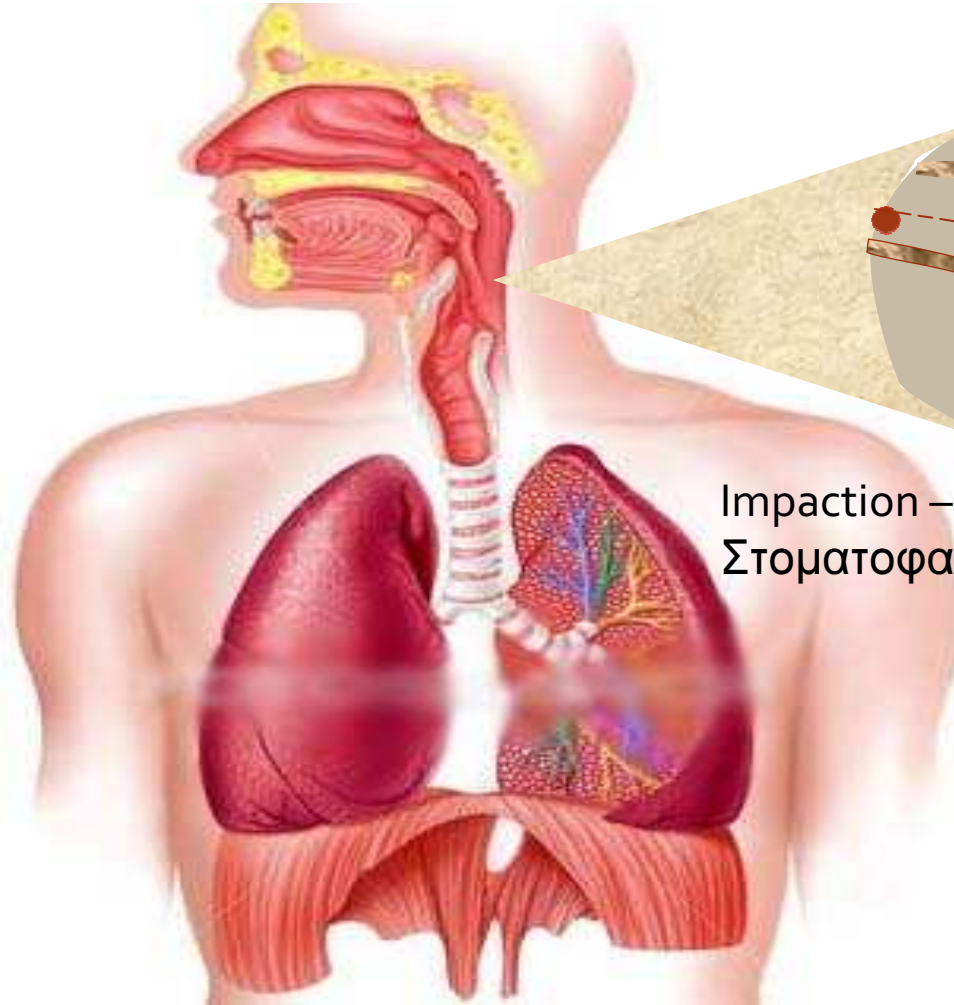


Εισπνευστική ροή: Επίδραση

- Εισπνευστική ροή
 - Πως επιδρά στην εναπόθεση των εισπνεομένων
 - Πως επιδρά το μέγεθος των σωματιδίων στην εναπόθεση
 - Συνδυαστική επίδραση εισπνευστικής ροής & μικροσωματιδιακού κλάσματος

Μηχανισμοί εναπόθεσης σωματιδίων

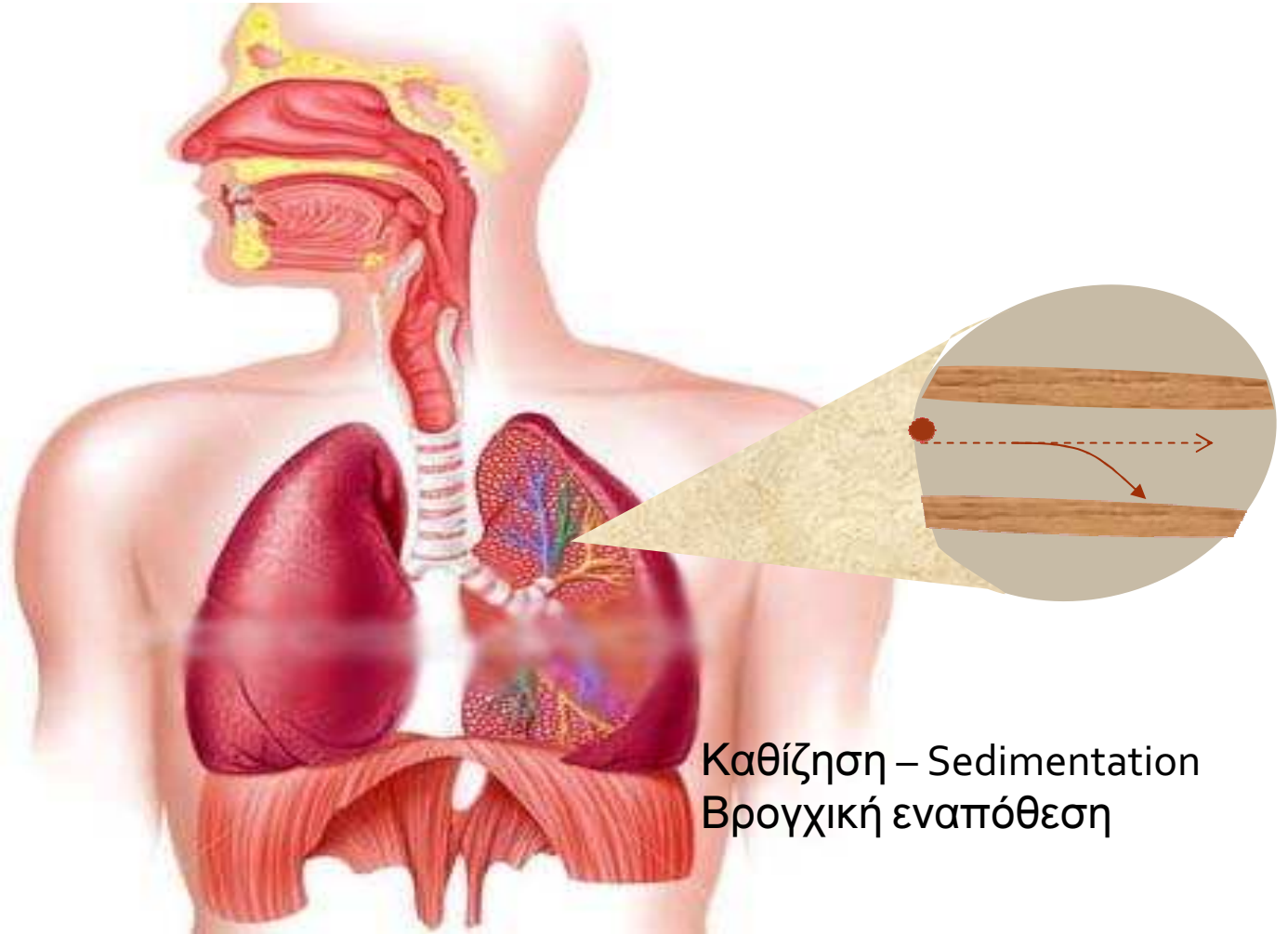
$$F = m \times F$$



Impaction – Ενσφήνωση
Στοματοφαρυγγική εναπόθεση

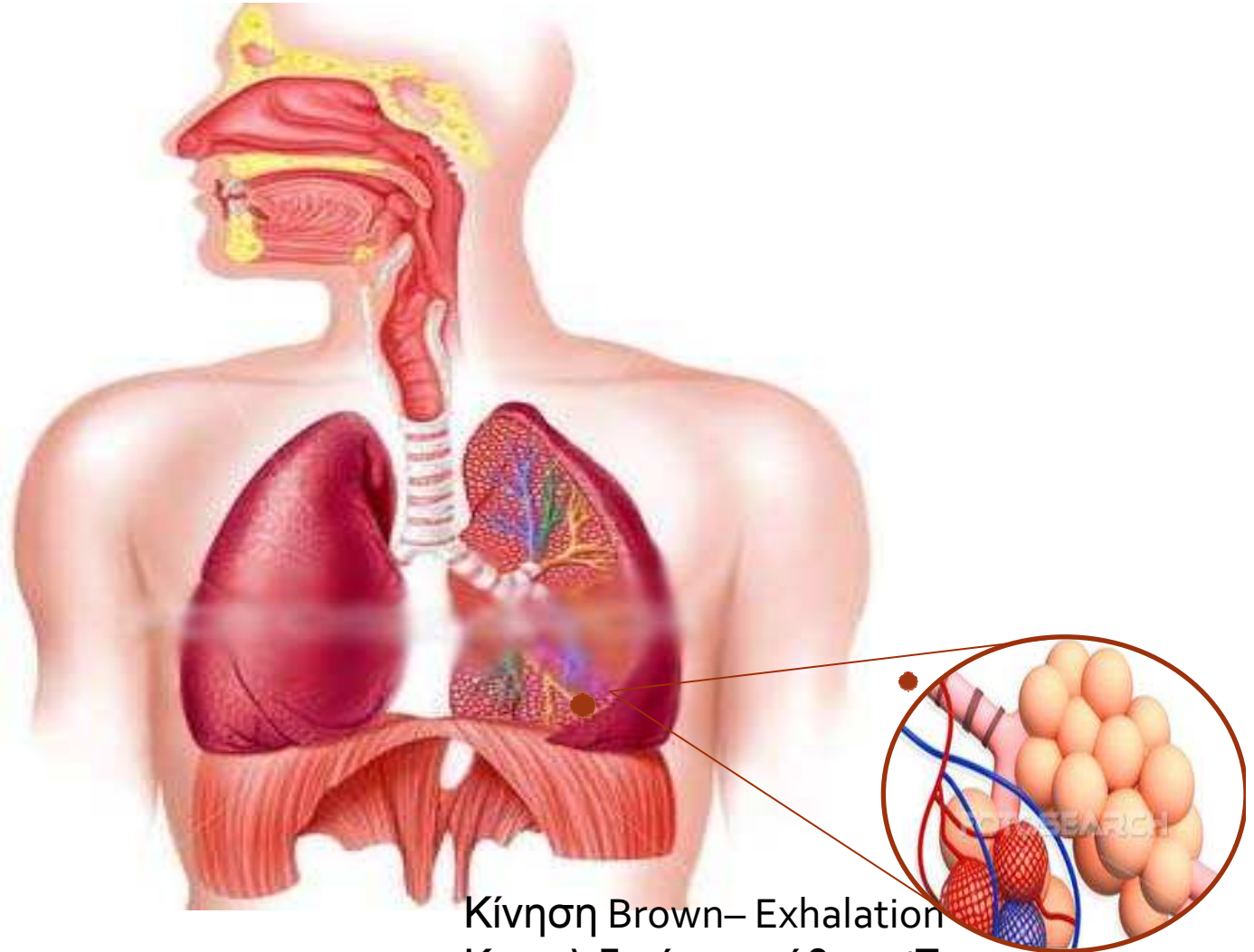


Μηχανισμοί εναπόθεσης σωματιδίων



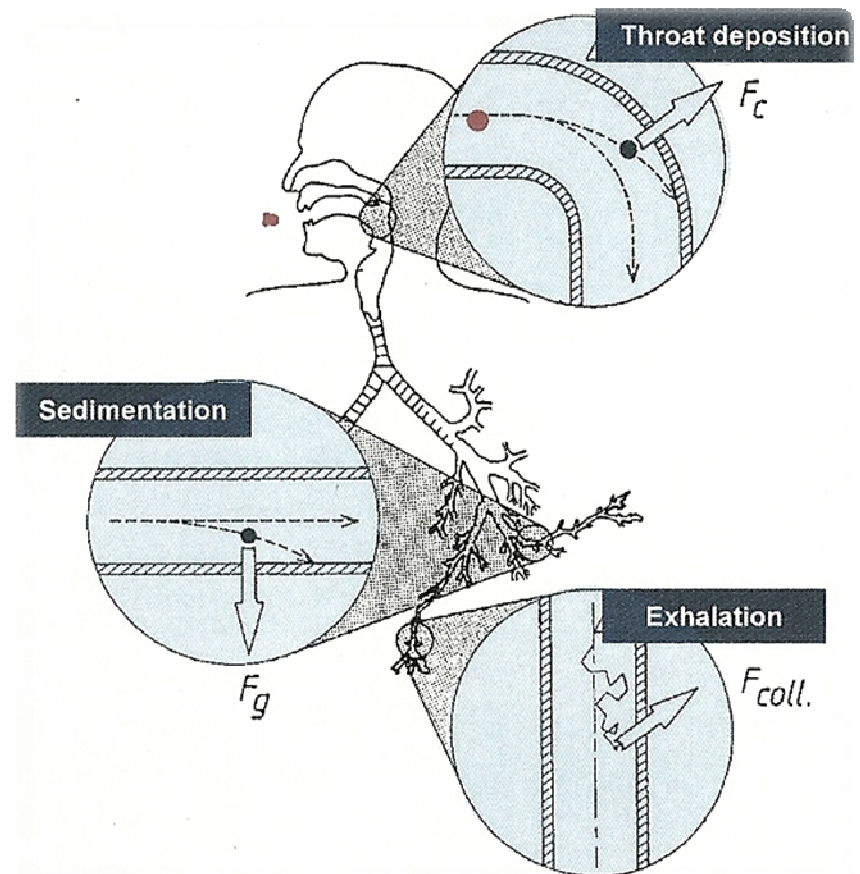
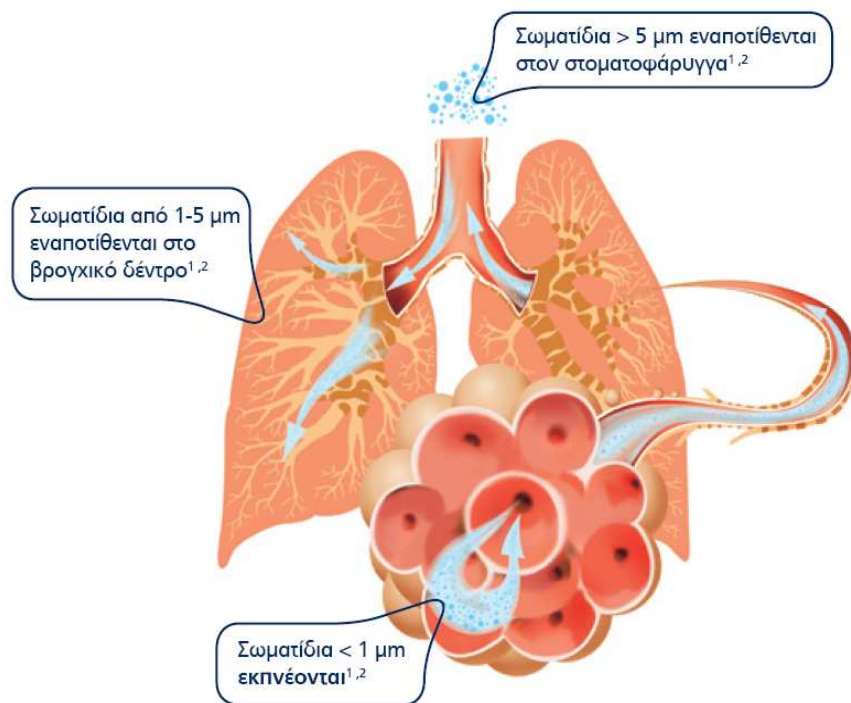
Καθίζηση – Sedimentation
Βρογχική εναπόθεση

Μηχανισμοί εναπόθεσης σωματιδίων



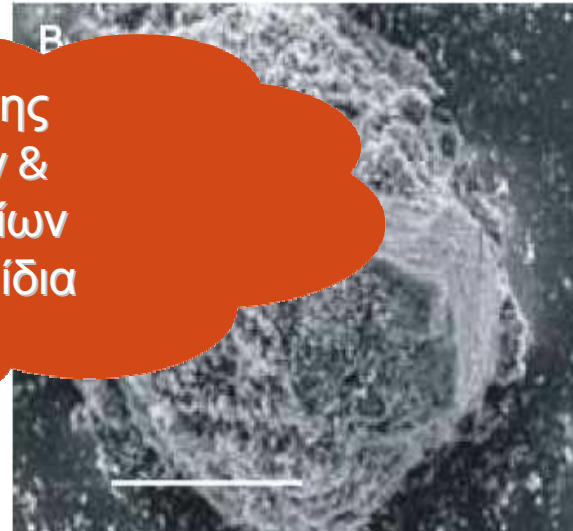
Κίνηση Brown– Exhalation
Κυψελιδική εναπόθεση/Εκπνοή

Μηχανισμοί εναπόθεσης

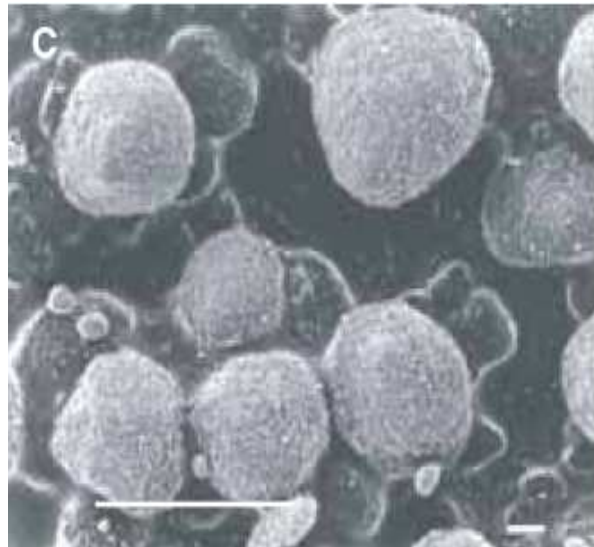


1. Baptist et al, J Clin Pharm Ther 2009;34:1-12
2. Dolovich (2002)Basel: Marcel Dekker, 169-212
3. Asking L, Am J Respir Crit Care Med 2001;163(5Pt 2Suppl):A441
4. Tarsin et al, Int J Pharm 2006;316: 131-37
5. Dhillonet et al, Drugs 2006;66(11):1475-83
6. Agertoft & Pedersen, Am J Crit Care Med 2003;168:779-82
7. Thorsson et al, Br J Clin Pharmacol 2001;52:529-38
8. Mariotti et al, Eur Respir J 2008;32(Suppl 52):94s, Abs P649

Σχηματισμός σωματιδίων μέσω διάσπασης συσσωμάτων

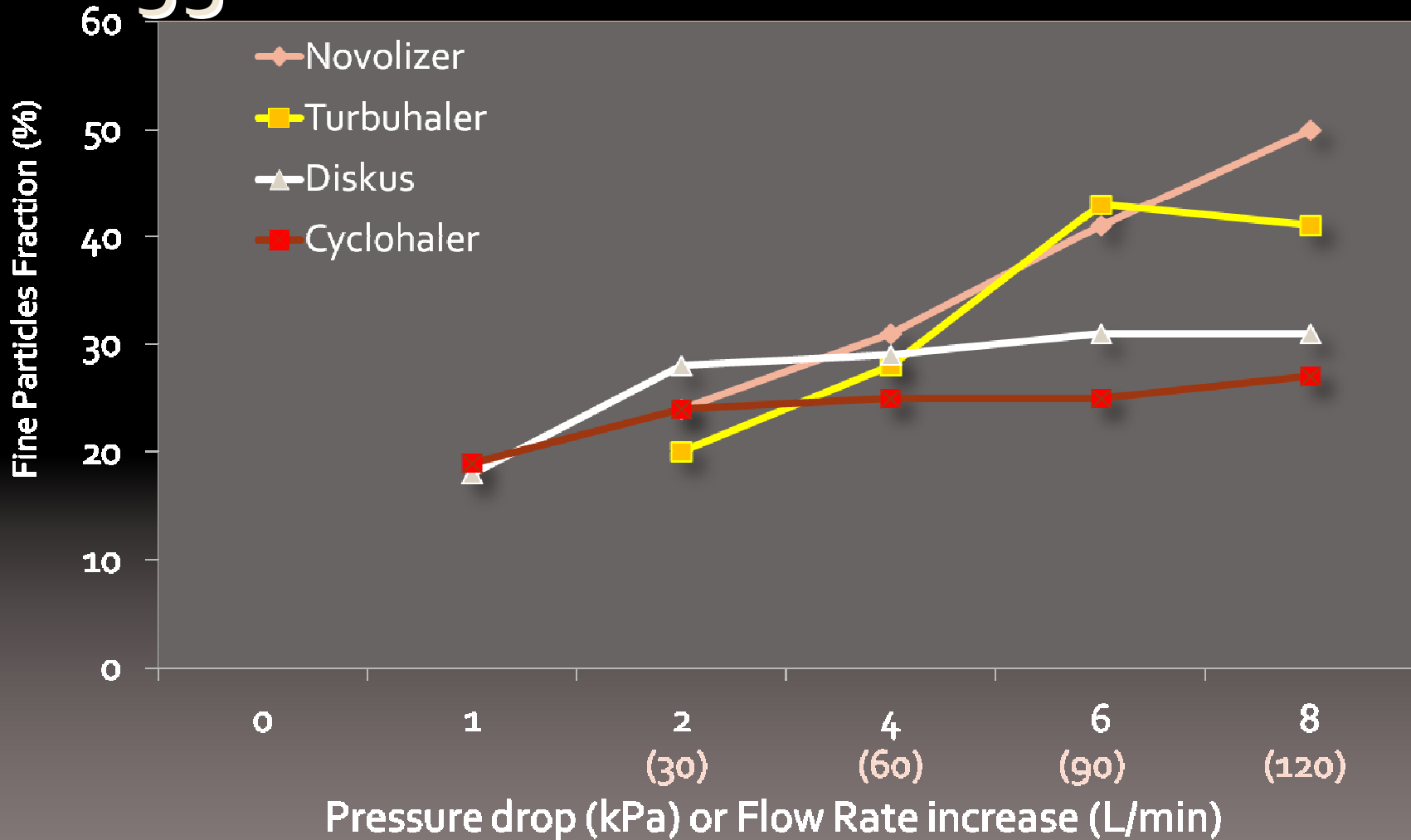


Η διαδικασία διάσπασης συσσωμάτων-φορέων & εισπνοή μικροσωματιδίων πραγματοποιείται στην ίδια εισπνοή!!!



Μεγ. 500 μm

Device's efficiency of de-agglomeration

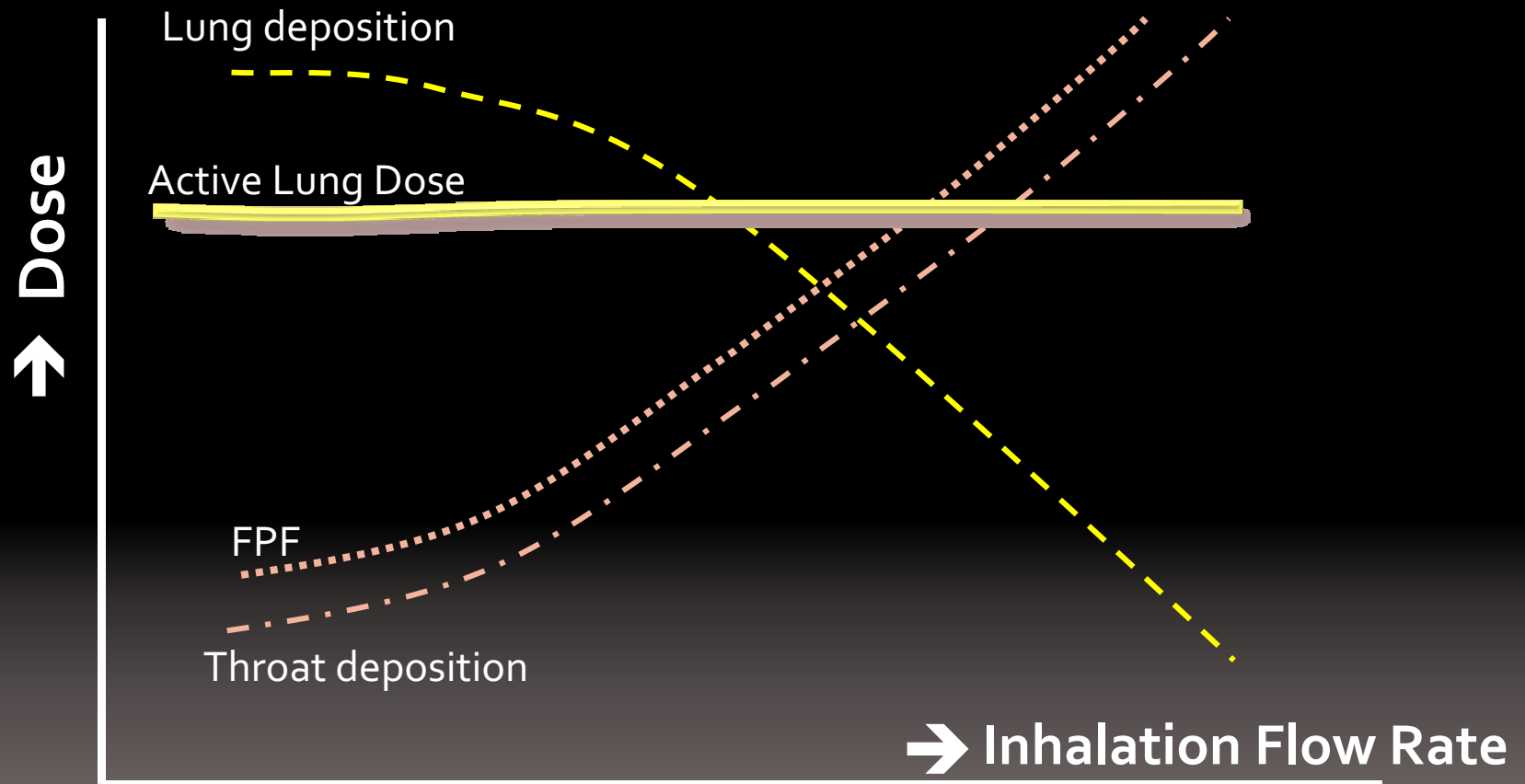


Ποιος τύπος DPI είναι καταλληλότερος?

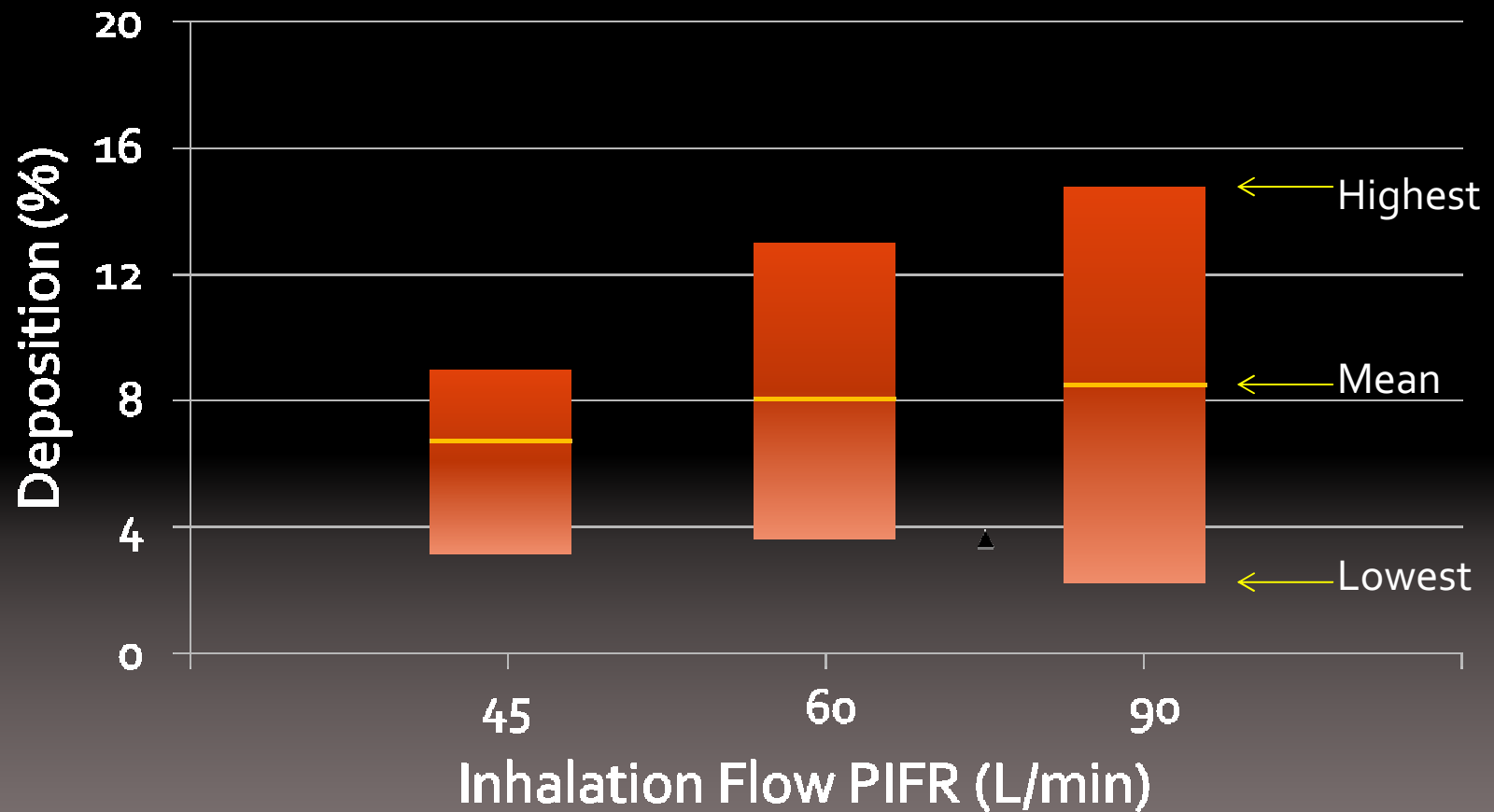
- Εξαρτημένη από την ροή παραγωγή FPF?
- Ανεξάρτητη από την ροή παραγωγή FPF?

Ποια από τις 2 μεθοδολογίες δίνει σταθερή & αναπαραγώγιμη δόση εναπόθεσης φαρμάκου στον πνεύμονα!!!!

The challenging idea



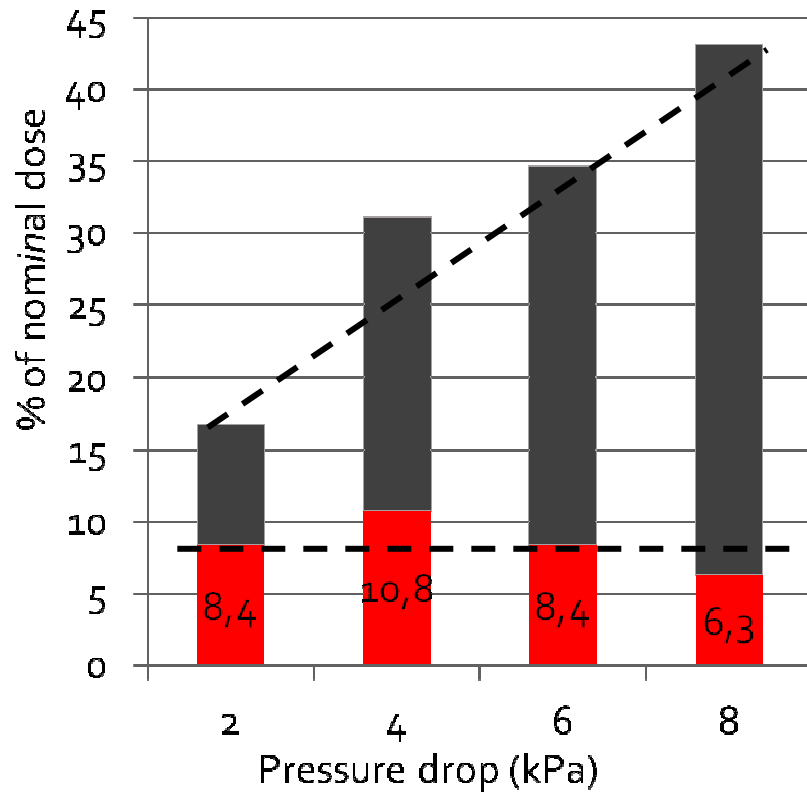
Novolizer: Peripheral deposition at different Flow rates



Εναπόθεση συναρτήσει της PIFR

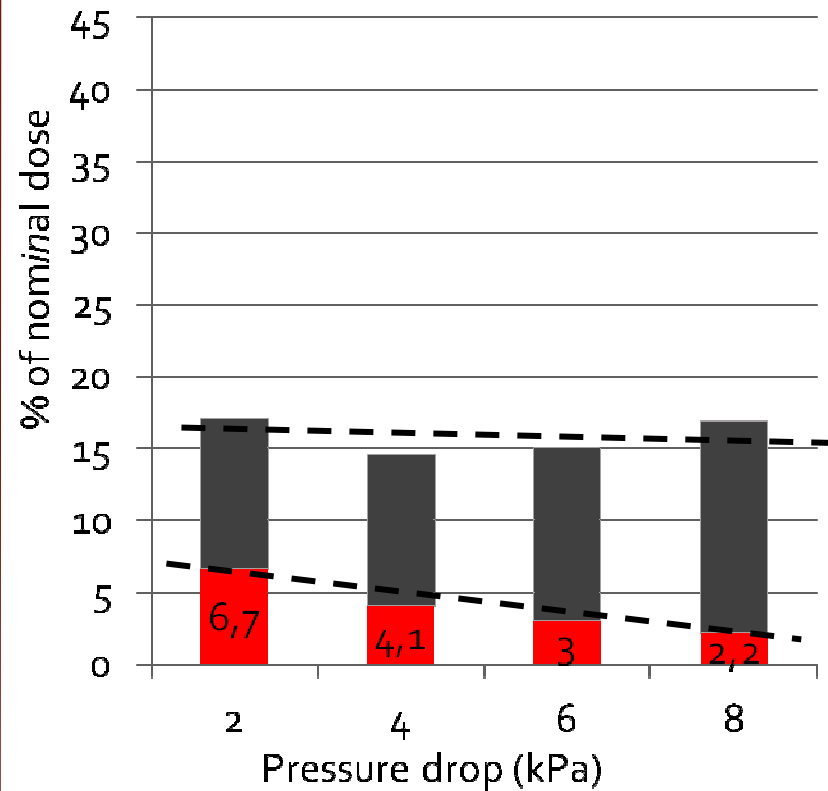
■ Upper airways ■ Central & peripheral airways

Flow dependent FPF



- With variable FPF:
 - Lung dose varies 6,3-10,8 (25%)

Flow independent FPF



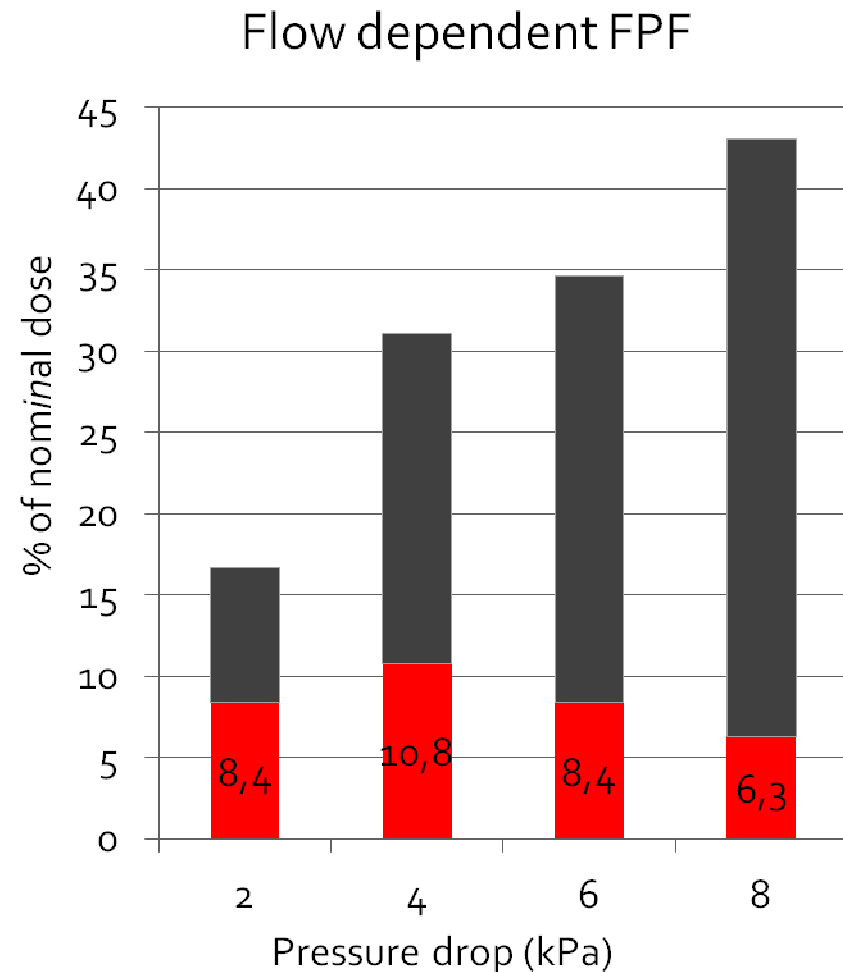
- With variable FPF:
 - Lung dose varies 2,2-6,7 (50%)

Δηλαδή.....

- Μια ιδανική συσκευή DPI απελευθερώνει σωματίδια:
 - Σε ποσότητα εξαρτώμενη από την εισπνευστική ροή
 - Έχουν μικρο-σωματιδιακής δομή αεροδυναμικής διαμέτρου 1.5-3.0 μm (όχι $> 5 \mu\text{m}$)

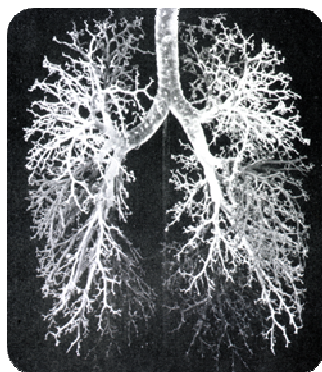
Εναπόθεση & απορρόφηση

- ✓ Υπόθεση: Εισπνοή υψηλών συγκεντρώσεων FFP οδηγεί εναπόθεση σε μη επιθυμητή περιοχή & πιθανώς σε συστηματική απορρόφηση & παρενέργειες
- ✓ Usmani et AJRCCM 2005: Η εναπόθεση των εισπνεομένων FFP είναι ομοιογενής κατά μήκος του αναπνευστικού συστήματος



Εναπόθεση & απορρόφηση

Μεγάλοι
αεραγωγοί

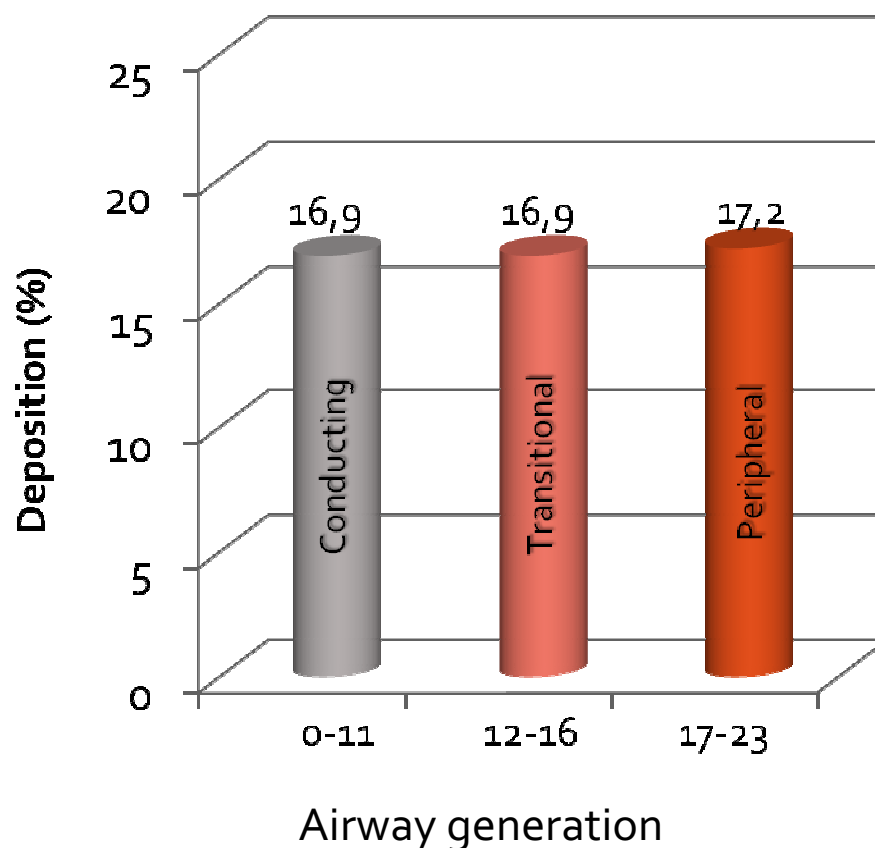


Όγκος : 50 ml
290 cm²

Μικροί
αεραγωγοί



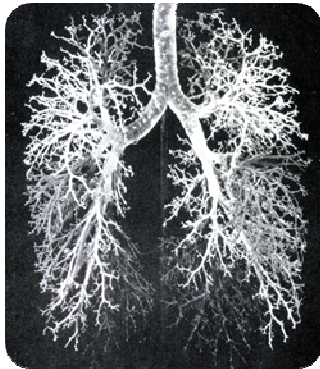
Όγκος : 4500 ml
140 m²



Φαρμακευτική εναπόθεση 30% σε κάθε
τμήμα του αναπνευστικού

Εναπόθεση & απορρόφηση

Μεγάλοι
αεραγωγοί



Όγκος : 50 ml
290 cm²

Μικροί
αεραγωγοί



Όγκος : 4500 ml
140 m²

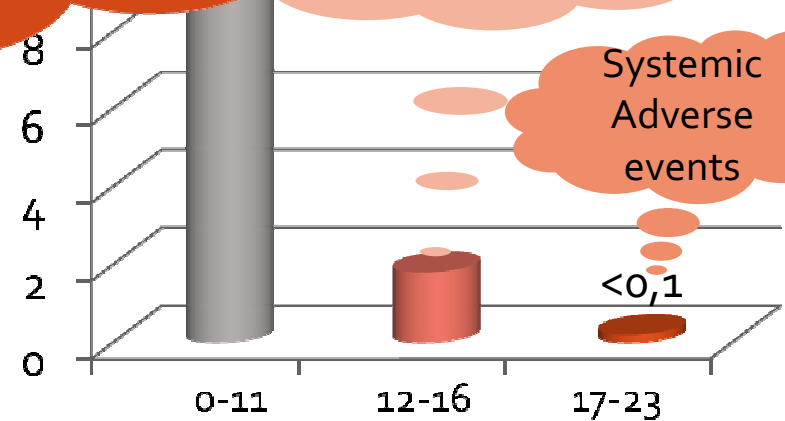
- ↑ FPF
- Flow dependent FPF
- Side effect minimal

Βρογχοδιαστολή

100 µg dose

Αντιφλεγμονώδης

Drug concen



Systemic
Adverse
events

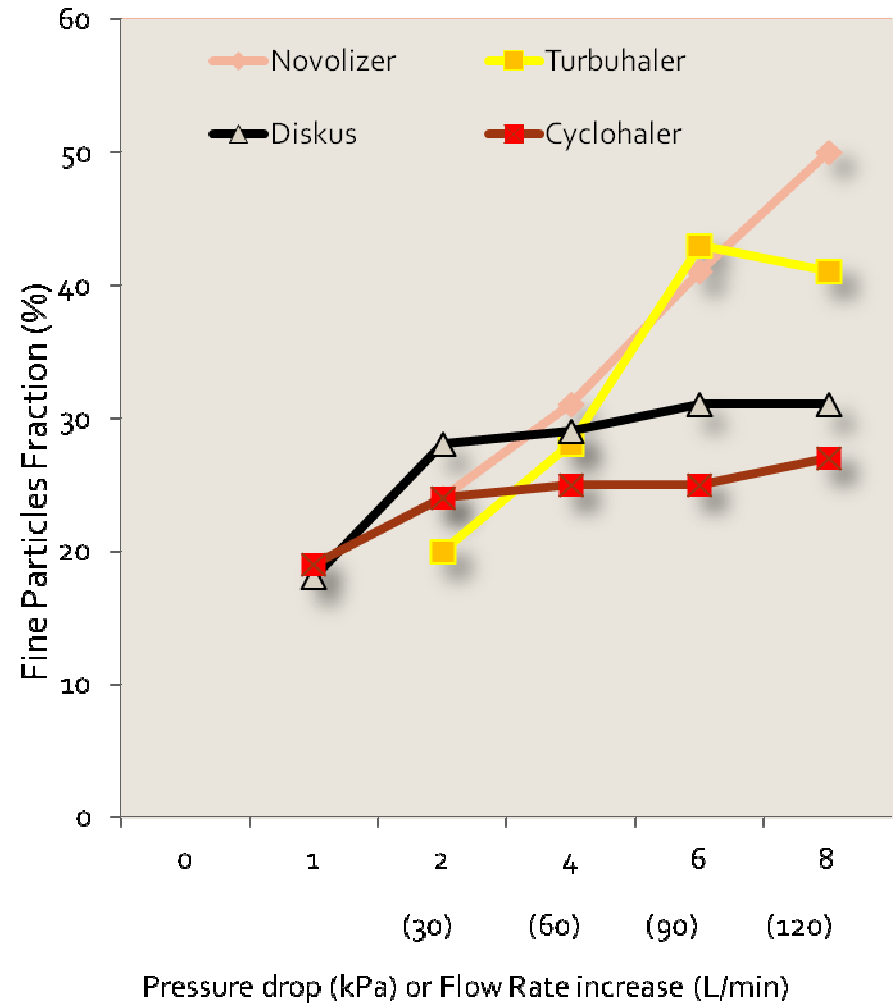
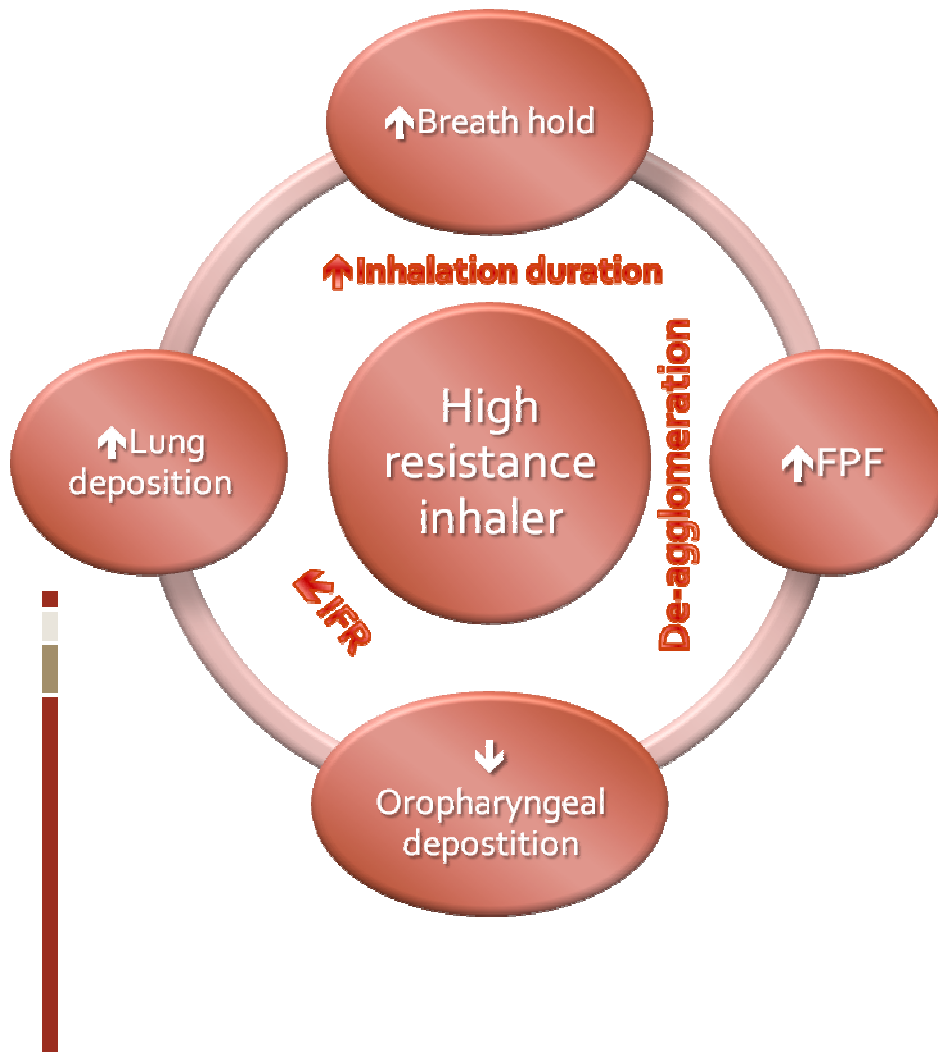
Airway generation

Ακόμη σε ιδανικού μεγέθους FFP (1.5-3.0 µm)
Η εναπόθεση/απορρόφηση γίνεται κυρίως στους
μεγάλους & μεσαίους αεραγωγούς

ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

- Κλινική σημασία:
 - Υψηλή αντίσταση προκαλεί αναποτελεσματική εισπνευστική προσπάθεια σε ασθενείς που έχουν δυσκολίες?
 - Παρόξυνση ΧΑΠ/άσθματος
 - Ηλικία (παιδιά, ηλικιωμένοι)
 - Βαρύτητα νόσου (προχωρημένη ΧΑΠ, σοβαρό άσθμα)
- Είναι αυτό αλήθεια

Why is high resistance interesting?



Warning! These straws are only for professionals



Kinetic energy through high resistance



High FPF need resistance

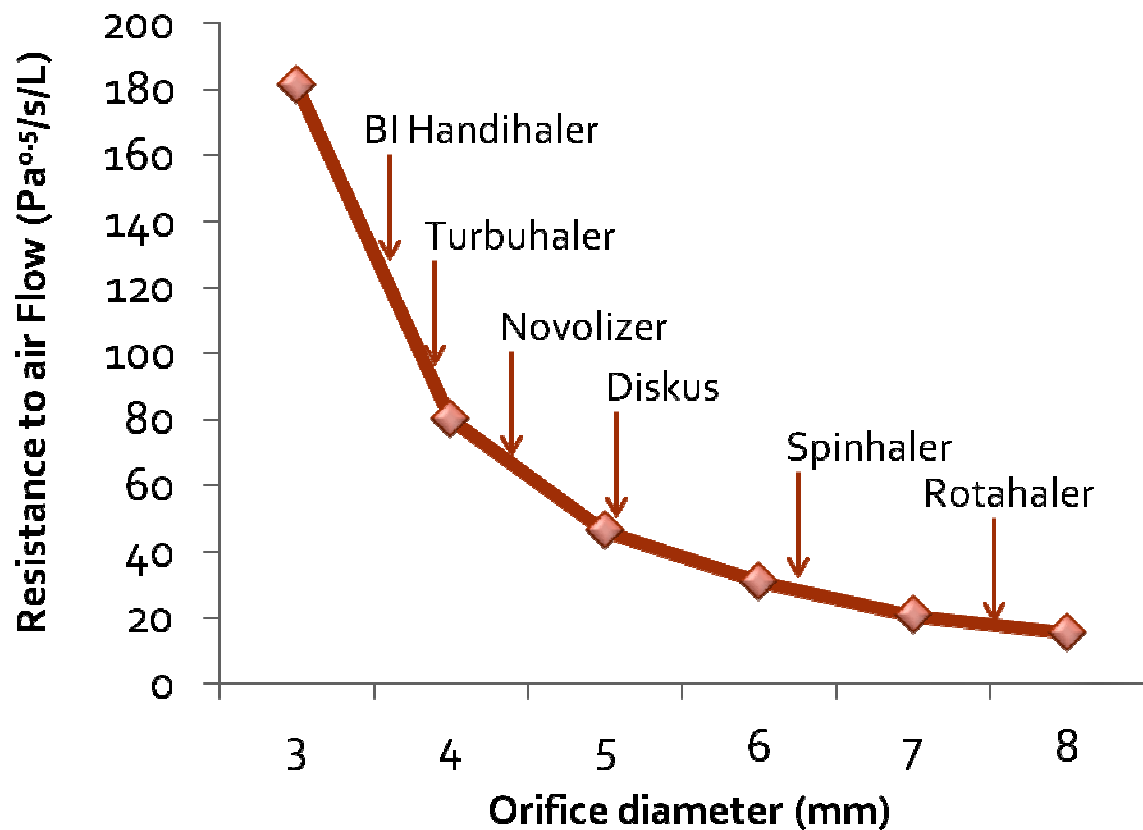
- Ο εισπνεόμενος αέρας προσφέρει την απαραίτητη κινητική ενέργεια για ανάπτυξη των απαραίτητων δυνάμεων που θα διασπάσουν τα συσσωμάτια στα μικροσωματίδια
- Βελτιστοποίηση της εκ της IFR προσφερόμενης κινητικής ενέργειας για την αποτελεσματικότερη γένεση FPF
- Δίνει την απαραίτητη ενέργεια στα σωματίδια για να κινηθούν και να εισχωρήσουν στους αεραγωγούς

Time for a test



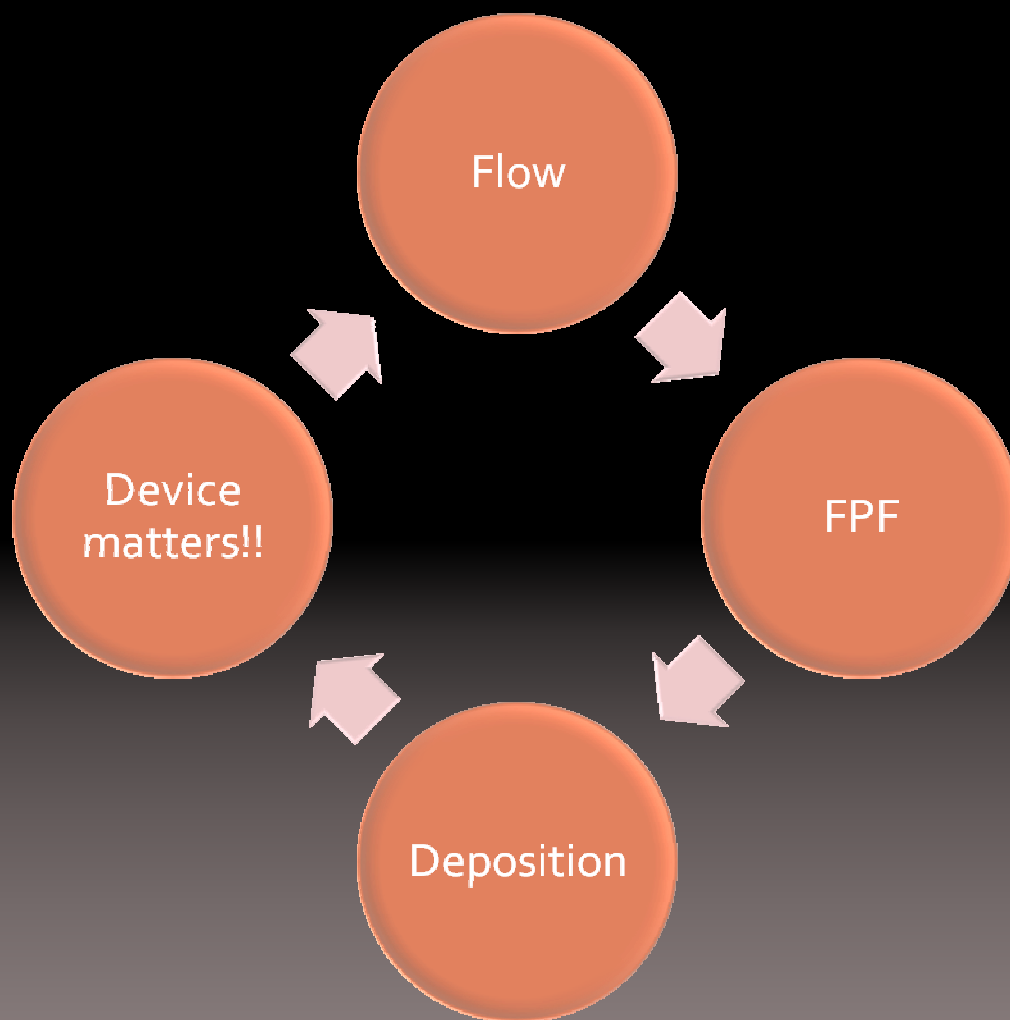
Το μυστικό!!!!

Increase the inhaler resistance



De Koning, Thesis 2011, Univ. of Groningen

Συμπέρασμα



Συμπέρασμα

- Οι συσκευές ξηρής σκόνης (DPI) διαφέρουν
 - Αξιόλογο μικροσωματιδιακό κλάσμα
 - Αναλογία συγκέντρωσης FPF & εισπνευστικής ροής (Flow dependent)
 - Αντίσταση: Μη την φοβόμαστε. Χρειάζεται!!!