

Дозированные аэрозольные ингаляторы: новые возможности известного устройства

Е.П. Терехова¹, Н.М. Ненашева²

Кафедра клинической аллергологии РМАПО, г. Москва

¹ К.м.н., доцент

² Д.м.н., профессор

Ингаляционная терапия (аэрозольтерапия) — метод лечения, заключающийся во введении аэрозолей лекарственных средств (ЛС) в дыхательные пути.

Согласно клиническим рекомендациям, основной путь введения ЛС при бронхиальной астме (БА) — ингаляционный [1, 2]. Главное преимущество ингаляционной терапии — возможность доставки ЛС непосредственно в дыхательные пути. Это обеспечивает быстрый положительный эффект, высокую местную и низкую системную концентрацию препарата, что определяет высокий терапевтический индекс (отношение желаемых и нежелательных эффектов) и безопасность ЛС [3]. Залогом успешной ингаляционной терапии является не только правильный выбор препарата, но и такой фактор, как обучение ингаляционной технике пациента [4].

Важной вехой в истории ингаляционных средств доставки стал день, когда 13-летняя девочка, болеющая БА, сказала отцу — президенту фармацевтической компании Riker Laboratories, что лекарства для лечения БА надо попробовать заправлять в такие же баллончики, как лак

для волос. В 1956 г. группа под руководством Charles Thiel предложила первый дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), без применения которого сейчас уже невозможно представить терапию БА [5]. После этого фармацевтические компании разработали множество ингаляторов, поскольку стало очевидным, что оптимизация устройства — ключевой фактор успеха лечения.

Новый пропеллент: ДАИ-ГФА

До недавнего времени лекарства, ингалируемые с помощью ДАИ, содержали хлорфторуглеродный пропеллент (ХФУ). Однако, несмотря на известные отрицательные свойства фреона, дальнейшему использованию фреонсодержащих ДАИ (ДАИ-ХФУ) воспрепятствовали не медицинские, а экологические проблемы. Образование “озоновой дыры” в стратосфере, из-за которой растет заболеваемость катарактой, раком кожи, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), связали с широким использованием фреона во многих областях деятельности человека, в том числе в медицине.

В 1987 г. был подписан Монреальский протокол “Субстанции, вызывающие истощение озонового слоя”. В протоколе жестко регламентировано ограничение производства различных озоноразрушающих химических веществ, в частности фреона. При подписании Монреальского протокола был оговорен ряд жизненно важных областей, в которых не представлялось возможным немедленно прекратить использование фреона, не заменив его новым пропеллентом. Это касалось и медицинских аэрозолей для лечения БА.

Почти десять лет 1400 исследователей (90 лабораторий из 10 стран) вели работу по поиску нового пропеллента. Был проведен анализ 15000 субстанций, прежде чем эксперты пришли к выводу, что единственная приемлемая альтернатива ХФУ в медицинской практике — гидрофторалканы (ГФА) — ГФА-134a (ноर्फлуран) и ГФА-227. Доказано, что они являются инертными веществами, не взаимодействуют с другими компонентами аэрозольных лекарственных форм и не обладают озоноразрушающим потенциалом. Введение новых про-

Влияние инспираторного потока на депонирование аэрозоля в дыхательных путях

Инспираторный поток	Основное депонирование
Слишком медленный	Рот
Слишком быстрый	Горло
Оптимальный	Легкие

пеллентов не повлияло на стабильность ЛС.

В результате изучения токсичности ГФА-134а было установлено, что по профилю безопасности он аналогичен пропеллентам на основе ХФУ [6].

В ходе клинических испытаний ДАИ-ГФА установлено следующее.

- Лекарственное средство в данном устройстве может быть жидкостью, а не суспензией. В таких ингаляторах не требуется тщательно встряхивать баллончик и переворачивать канистру вверх дном перед использованием.
- При активации ДАИ-ГФА пропеллент с ЛС образует легкое облачко, а не струю со значительной скоростью.
- Для стабилизации раствора ЛС используются спирт и цитратные присадки, что определяет привкус ингалируемого препарата. Впрочем, он быстро исчезает.
- Температура ЛС достаточно высокая (соответствует условиям хранения ДАИ), что не вызывает раздражительных эффектов.
- Доза ингалируемого препарата не зависит от температуры окружающей среды.

Кроме того, доклинические и клинические испытания бесфреоновых препаратов выявили положительные свойства ГФА. Наиболее интересное из них — увеличение

дисперсности аэрозоля и, соответственно, респиральной фракции ингалируемых ЛС [7]. Так, в некоторых ингаляционных глюкокортикоستيоидах увеличилась доля мелких частиц, которые не оседают в ротоглотке, а проникают глубоко в дыхательные пути. В результате снижается риск побочных эффектов. Вследствие перераспределения крупно- и мелкодисперсных фракций в аэрозоле может меняться эквивалентная доза ингаляционного глюкокортикоستيоида и его системная активность [8].

Депозиция аэрозоля в дыхательных путях

Один из главных параметров эффективности ингаляционного устройства — степень депонирования ЛС в дыхательных путях, которая зависит от системы ингаляционной доставки и колеблется от 4 до 60% отмеренной дозы [9].

На депонирование аэрозоля в дыхательных путях влияют следующие факторы [10]:

- размеры частиц;
- аэродинамический диаметр;
- морфология ротоглотки;
- морфология гортани;
- объем вдоха пациента;
- скорость воздушного потока при вдохе;
- скорость перемещения ингалируемых веществ.

Частицы размером более 5 мкм вероятнее всего будут скапливаться в ротоглотке и проглатываться [7]. Частицы размером менее 5 мкм с наибольшей вероятностью проникнут в глубокие отделы дыхательных путей и депонируются в легких. Предпочтительный размер

частиц ингаляционного препарата, обеспечивающий его равномерное распределение в крупных и дистальных бронхах, составляет для взрослых 1–5 мкм [11], а для детей 1,1–3 мкм [12, 13]. Чем больше таких частиц генерируется при ингаляции, тем эффективнее распределение препарата в легких. Современные ингаляционные устройства создают аэрозоль с большой долей частиц, имеющих размер 1–5 мкм.

Частицы размером 4–5 мкм депонируются в первую очередь в бронхах, а более мелкие остаются в воздушной струе и достигают периферических отделов дыхательных путей и альвеол. Чем больше время пребывания аэрозоля в мелких бронхах, тем активнее депонирование за счет седиментации и броуновского движения [14]. Задержка дыхания после ингаляции аэрозоля продлевает его нахождение в дыхательных путях и увеличивает депозицию ЛС в их периферических отделах. Частицы аэрозоля, которые не осели в дыхательных путях, выводятся с выдыхаемым воздухом [7]. Для оценки аэродинамических характеристик исследуемых препаратов используют импакторы. С их помощью *in vitro* моделируется вдох пациента и производится количественный анализ частиц препарата, собранных на ступенях импактора.

Значимыми факторами являются морфология ротоглотки и гортани, объем вдоха пациента и скорость воздушного потока при вдохе. Скорость перемещения ингалируемых частиц обычно определяется скоростью инспираторного потока, что влияет на вероятность

оседания аэрозоля в ротоглотке и гортани (таблица) [15].

Преимущества и недостатки ДАИ

При использовании ДАИ около 30–40% всех генерируемых частиц аэрозоля находятся в пределах респираторных размеров (<5 мкм). Преимуществами ДАИ являются портативность, удобство использования, быстрота выполнения ингаляции, низкая стоимость. Однако проведение ингаляции с помощью ДАИ сопряжено с определенными трудностями, в частности с необходимостью синхронизировать вдох с нажатием на баллончик. В действительности 76% больных, использующих ДАИ, допускают во время процедуры как минимум одну ошибку [16].

Как показали результаты клинических исследований, оптимальную технику ингаляции (правильное положение ингалятора, достаточно глубокий выдох перед ингаляцией и достаточно мощный и глубокий вдох, начатый одновременно с распылением препарата, однократное нажатие на баллончик, задержка дыхания, перерыв между ингаляциями не менее 1 мин) соблюдали только 22% взрослых и 20% детей [5]. В метаанализе, проведенном M.G. Cochrane et al. [4], показано, что частота неадекватного использования ДАИ наблюдается у 8–54% больных БА. Даже при адекватном применении ДАИ в легкие поступает только 10–15% от номинальной дозы [12]. Дети младше 7 лет, пожилые люди, а также пациенты, не способные произвести адекватный маневр вдоха (при выражен-

ной обструкции, заболеваниях, ограничивающих подвижность грудной клетки и т.д.), не могут пользоваться ДАИ.

• Основные преимущества ДАИ-ГФА: уменьшение оседания лекарства в ротоглотке, увеличение доли мелкодисперсной фракции частиц аэрозоля, отсутствие раздражающих эффектов, использование ингалятора вне зависимости от температуры окружающей среды. К недостаткам ДАИ относятся сложная ингаляционная техника, низкая легочная депозиция ЛС и невозможность точного контроля оставшихся доз. •

В настоящее время в ДАИ для стабилизации раствора ЛС применяется спирт. Именно поэтому необходимо предупреждать водителей о следующем:

- использование ДАИ не влияет на возможность управления автомобилем;
- в выдыхаемом воздухе короткое время содержится алкоголь, и тест может быть ложноположительным;
- максимальное количество алкоголя в выдыхаемом воздухе определяется через 30 с, но уже через 15–20 мин возвращается к исходному уровню;
- тест надо проводить через 15–20 мин после ингаляции;
- в крови алкоголь не определяется;
- побочных эффектов от содержания алкоголя не выявлено.

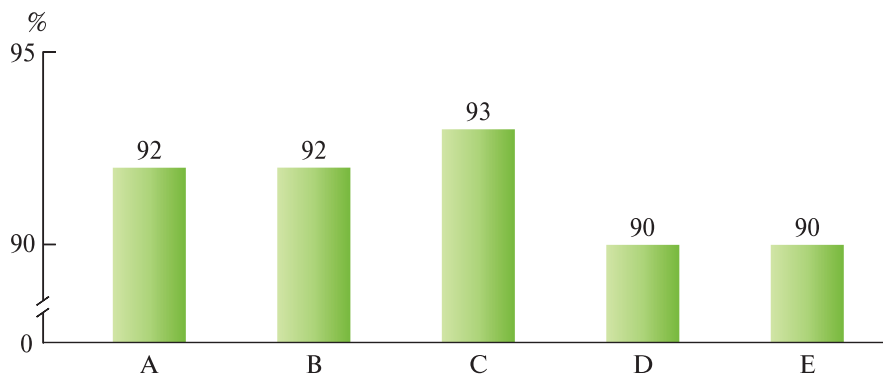
Уход за ДАИ не изменился после перехода на ГФА-содержащие ингаляторы. В аннотации к каждому

ДАИ-ГФА содержится информация о его использовании и об уходе за ним. Следует напомнить пациенту о выполнении этих инструкций. Пациент также должен быть проинформирован, что при первом применении и после длительного перерыва в использовании (несколько дней или недель) ингалятор нужно “освежить”: выпустить 2–4 дозы не в дыхательные пути, а в воздух, что описано в инструкции к устройству. Таким образом, при использовании ДАИ есть свои преимущества и недостатки [10].

ДАИ со счетчиком доз

В настоящее время для пациентов, использующих ДАИ, одним из серьезных затруднений является отслеживание количества израсходованных доз и своевременной замены ингалятора. Для того чтобы определить, не закончилось ли содержимое ДАИ, пациенты используют такие недостоверные методы, как встряхивание, оценка по весу баллончика или проверочные распыления, которые могут ввести их в заблуждение, поскольку пропелленты и другие инертные компоненты остаются в баллончике даже после полного израсходования ЛС.

N. Sander с группой исследователей был проведен опрос, в ходе которого 500 астматикам по телефону задавались вопросы касательно их заболевания и пользования ингаляторами. 64% опрошенных сообщили, что их не обучали отслеживать количество израсходованных доз ДАИ. Кроме того, 53,8% возобновляли запас лекарств согласно рецептам чаще, чем это требовалось. Почти 20% респондентов сообще-



Результаты оценки пациентами пользы счетчика доз [19].

А. Удовлетворение от наличия счетчика доз.

В. Возможность предотвратить неожиданное окончание ЛС.

С. Возможность узнавать о необходимости замены баллончика.

Д. Отслеживание использования ЛС.

Е. Дополнительная уверенность в обеспеченности ЛС.

ли, что меняют свои ингаляторы с бронхолитическим средством на новые не реже раза в месяц. Это может происходить вследствие нескольких причин: у пациента плохо контролируется БА; пациенты выбрасывают не до конца израсходованные ингаляторы, возможно для того, чтобы не быть застигнутыми врасплох в случае приступа заболевания. Так, 25% опрошенных обнаруживали, что их ДАИ пуст во время обострения БА и 7% из них требовались услуги “скорой помощи”.

Используя ингаляционные устройства без счетчика доз (индикатора количества препарата, оставшегося внутри баллончика со времени начала его использования), пациенты могут ввести дозу, недостаточную для достижения терапевтического эффекта, выбросить не полностью использованный ингалятор или использовать его сверх номинального количества доз, когда качество ингаляции изготовителем уже не гарантируется.

В марте 2003 г. Агентство по контролю за пищевыми продуктами

и лекарственными препаратами США (FDA) выпустило руководство – “Встраивание в ДАИ с лекарственным средством устройства для подсчета доз”, рекомендуя в нем установку счетчиков, показывающих количество оставшихся в ДАИ доз [17].

• Дополнение ДАИ встроенным счетчиком доз помогает пациенту контролировать число использованных и оставшихся доз, способствует своевременной замене ингалятора, уменьшает беспокойство пациента из-за возможной нехватки препарата скорой помощи. •

Согласно рекомендациям FDA, компания TEVA разработала ДАИ со встроенным счетчиком доз и в июле 2013 г. зарегистрировала в России ДАИ со встроенным счетчиком доз лекарственного препарата Тевакомб (салметерол/флутиказон) [18].

Установка счетчика доз в ДАИ позволяет повысить удовлетворенность пациентов удобством поль-

зования ДАИ, что подтверждено в исследовании с участием 268 больных БА и ХОБЛ, имевших не менее чем четырехлетний опыт применения ингаляторов [19]. Исходно 62% пациентов высказывали обеспокоенность из-за того, что не знали количество оставшегося в их ингаляторах лекарства. Оценка пациентами счетчика доз представлена на рисунке.

Приведенные результаты показывают, что дополнение ДАИ встроенным счетчиком доз является для пациентов надежным индикатором количества оставшихся в ингаляторе доз и повышает уверенность врача в том, что пациент не будет применять ингалятор после того, как количество рекомендованных доз израсходовано.

Преимущества ДАИ со счетчиком доз:

- помогает пациенту знать количество израсходованных и оставшихся доз;
- предупреждает о необходимости приобрести новый ингалятор при малом количестве оставшихся доз;
- позволяет отслеживать потребление лекарства, что особенно важно для бронхорасширяющих препаратов;
- позволяет родителям лучше следить за использованием ингалятора их ребенком, особенно если речь идет об ингаляторе, который ребенок берет с собой в школу;
- избавляет от беспокойства по поводу неожиданного окончания лекарства;
- уменьшает риск приема пациентом доз, недостаточных для достижения терапевтического эффекта;

- улучшает соблюдение предписанного режима приема лекарства и приверженность терапии;
- усиливает веру пациента в эффективность препарата.

Характеристика ДАИ со встроенным счетчиком доз препарата Тевакомб:

- отображает численные показания;
- сохраняет прежний вид ингалятора (благодаря привычному внешнему виду не требует дополнительного обучения пациентов использованию);
- точен;
- имеет надежную конструкцию, которая не подведет в реальной жизни.

Таким образом, ДАИ остаются наиболее распространенными и часто назначаемыми формами доставки. Препарат Тевакомб (салметерол/флутиказон) в форме ДАИ со встроенным счетчиком доз предоставляет пациентам надежный способ определения количества оставшихся доз лекарства в ингаля-

торе, повышает удовлетворенность пациентов удобством пользования ДАИ, создает условия для соблюдения предписанного режима приема лекарства и приверженности терапии.

Список литературы

1. Fact Sheet on Asthma. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report. 2007. www.ginasthma.com
3. Цой А.Н. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. № 3. С. 16.
4. Cochrane M.G. et al. // Chest. 2000. V. 117. P. 542.
5. Княжеская Н.П., Новиков Ю.К. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007. № 3. С. 37.
6. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. // Consilium Medicum. 2003. T. 5. № 4. С. 192.
7. Labiris N.R., Dolovich M.V. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003. V. 56. P. 588.
8. Самойленко В.А. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012. № 1. С. 6.
9. Авдеев С.Н. // Рус. мед. журн. 2002. T. 10. № 5. С. 255.
10. Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине. Клинические рекомендации // Пульмонология. 2011. № 6. С. 17.
11. Esposito-Festen J.E. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2007. V. 64. P. 328.
12. Lindström M. Particles in Small Airways: Mechanisms for Deposition and Clearance & Pharmacokinetic Assessments of Delivered Dose to the Lung. Stockholm, 2004. <http://publications.ki.se/xmlui/handle/10616/37702>
13. Schuepp K.G. et al. // J. Aerosol Med. 2005. V. 618. P. 225.
14. Newman S.P. et al. // Eur. J. Respir. Dis. Suppl. 1982. V. 63. P. 57.
15. Usmani O.S. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 172. P. 1497.
16. Molimard M. et al. // J. Aerosol Med. 2003. V. 16. P. 249.
17. Integration of Dose Counting Mechanisms into MDI Drug Products: Guidance for Industry. Rockville, 2003. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071731.pdf>
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Тевакомб ЛСР-008795/10 (изменение № 2 от 03.07.2013 г.).
19. Wasserman R.L. et al. // Allergy Asthma Proc. 2006. V. 27. P. 486.

Статья подготовлена при поддержке ООО "Тева", Россия, Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10, корп. 2, Бизнес-центр "Конкорд", сектор А, 3-й этаж.



Наши новые книги

Интенсивная терапия в пульмонологии / Под ред. Авдеева С.Н. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Пятая монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с интенсивной терапией в пульмонологии. В первом томе представлены разделы, рассматривающие дыхательную недостаточность (ДН), ургентную кислородотерапию, применение инвазивной и неинвазивной вентиляции легких при ДН, ингаляционную терапию, интенсивную терапию при обострении ХОБЛ, астматическом статусе, остром респираторном дистресс-синдроме, тяжелой внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Второй том также увидит свет в этом году. В нем рассмотрены проблемы интенсивной терапии при аспирационной пневмонии и аспирационных синдромах, тяжелых формах гриппа, травмах грудной клетки, сепсисе, острой ДН при неинфекционных диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, особенности интенсивной терапии при тромбоэмболии легочных артерий, кровохаркании и легочном кровотечении, плевральных выпотах, пневмотораксе, ДН при нервно-мышечных заболеваниях и многое другое. Т. 1, 304 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, хирургов, реаниматологов, клиницистов и врачей общей практики.

Эту и другие книги издательства вы можете заказать на сайте [HTTP://ATM-PRESS.RU](http://atm-press.ru)

OXYGEN-TEVKOMB-ART-070514-MEDIA-413-060515