



Средства доставки препаратов в пульмонологии

В.К. Прозорова, А.Г. Абросимов, В.В. Архипов

Настоящий обзор посвящен характеристике наиболее распространенных средств доставки препаратов в пульмонологии: дозированных аэрозольных ингаляторов, порошковых ингаляторов и Респимата.

Ключевые слова: дозированные аэрозольные ингаляторы, порошковые ингаляторы, Респимат.

Лечебное действие препаратов, применяемых при заболеваниях дыхательных путей, во многом зависит от эффективности средств доставки. При этом ингаляционные системы, имеющиеся на рынке, могут существенно различаться как по сложности выполнения ингаляции, так и по степени доставки аэрозоля в легкие. Идеальных устройств доставки не существует, но знание преимуществ и недостатков отдельных устройств для ингаляции позволяет врачу индивидуализированно подходить к выбору ингалятора для больного. Настоящий обзор посвящен характеристике наиболее распространенных средств доставки препаратов в пульмонологии: дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), порошковых ингаляторов (ПИ) и Респимата.

Дозированные аэрозоли

Дозированные аэрозольные ингаляторы появились в 1950-х годах и до сих пор лидируют в общем объеме продаж препаратов для терапии бронхолегочных заболеваний. Современные бесфреоновые аэрозоли (в качестве пропеллента применяется гидрофторалкан – HFA) отличаются меньшим средним диаметром аэрозольных частиц и меньшей скоростью потока аэрозоля на выходе из ингалятора. Благодаря этому бесфреоновые ингаляторы обеспечивают большую степень легочной депозиции частиц в сравнении с традиционными ингаляторами, содержащими фреон.

Однако в большинстве ДАИ действующее вещество содержится в виде суспензии, т.е. представляет собой взвесь твердых частиц в жидком

пропелленте. В среднем при образовании аэрозоля только 1% частиц содержит действующее вещество [1]. Остальные частицы аэрозоля не содержат действующего вещества, причем на долю частиц диаметром <2 мкм (а именно такие частицы лучше проникают в периферические дыхательные пути) приходится всего 30% дозы, т.е. основная масса препарата сосредоточена в более крупных каплях аэрозоля [2].

За последние годы созданы ингаляторы, в которых действующее вещество (будесонида пропионат и циклесонид) растворено в пропелленте. Благодаря этому до 90% дозы препарата содержится в частицах размерами <2 мкм, а легочная депозиция может достигать 50–55% дозы (в ингаляторах, содержащих препарат в виде суспензии, – 5–15% дозы) [2]. Дозированные аэрозольные ингаляторы, содержащие растворы глюкокортикостероидов (ГКС), обладают целым рядом преимуществ:

- высокая легочная депозиция;
- возможность доставлять препарат в малые дыхательные пути;
- депозиция мало зависит от скорости вдоха больного (в обычных ДАИ при скорости вдоха более 30 л/мин депозиция снижается);
- нет необходимости встряхивать ингалятор перед использованием.

Но, к сожалению, далеко не все препараты способны образовывать устойчивые растворы.

Для успешной ингаляции через ДАИ необходимо соблюдение ряда условий. Во-первых, ингаляция должна проводиться со скоростью не более 30 л/мин [3]. Дело в том, что аэрозоль покидает баллончик с достаточно высокой начальной скоростью: от 2 до 8 м/с в зависимости от модели ингалятора и действующего вещества [4]. При таких скоростях частицы аэрозоля приобретают высокую инерцию и, двигаясь по прямой, осаждаются на языке и задней стенке глотки. Если

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.
Валерия Константиновна Прозорова – канд. мед. наук, доцент кафедры.
Анатолий Георгиевич Абросимов – канд. мед. наук, доцент кафедры.
Владимир Владимирович Архипов – профессор.



больной делает вдох с высокой (более 30 л/мин) скоростью, это дополнительно увеличивает инерцию аэрозольных частиц и уменьшает поступление аэрозоля в бронхи в 2–3 раза [5, 6]. Сказанное справедливо и для новых бесфреоновых аэрозолей, содержащих препарат в виде суспензии.

Слишком быстрый вдох является самой распространенной ошибкой при использовании ДАИ – ее допускают до 60% больных [7]. У больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) скорость вдоха почти не зависит от степени бронхообструкции, поэтому даже тяжелые пациенты делают вдох со скоростью более 30 л/мин [8, 9]. Например, оказалось, что средняя скорость вдоха у больных с тяжелым обострением БА составляет 55 л/мин, а у больных с тяжелым течением ХОБЛ – 53 л/мин [9, 10]. Эти показатели значительно превышают оптимальный уровень воздушного потока при вдохе через ДАИ – менее 30 л/мин. Очень быстрый вдох через ДАИ (скорость более 90 л/мин) делают 59,5% больных ХОБЛ (средняя величина объема форсированного выдоха за 1-ю секунду 47,8%) и 92% больных с обострением БА [11, 12]. В исследовании, включавшем 265 детей разного возраста, практически у всех детей старше 6 лет и у 74% детей до 6 лет средняя скорость вдоха была более 30 л/мин [13].

Интересно отметить, что врачи-пульмонологи при обучении пациентов технике ингаляции через ДАИ тоже в большинстве случаев делают вдох через ингалятор слишком быстро (у 94% из 3271 специалиста скорость вдоха через ДАИ была более 90 л/мин) [14].

Ошибки, связанные с высокой скоростью вдоха, незаметны со стороны, поэтому их трудно идентифицировать и исправить. Обычная скорость вдоха у большинства больных, включая детей, существенно выше, чем нужно для правильной ингаляции через ДАИ. Больной, которому предполагается назначить ДАИ, должен быть обучен вдыхать через ингалятор медленно. Низкая скорость вдоха достигается в том случае, когда продолжительность вдоха составляет 4–5 с у взрослых или 2–3 с у детей [5]. Таким образом, при выполнении ингаляции через ДАИ больного следует ориентировать на выполнение долгого спокойного вдоха.

Кроме того, вдох через ДАИ должен быть максимально глубоким. Общий объем проводящей зоны дыхательных путей у взрослого человека составляет примерно 900 мл, в то время как средний дыхательный объем у мужчин составляет 750 мл, а у женщин – всего 450 мл. Если объем ингаляции не превышает обычного дыхательного объема пациента, частицы аэрозоля будут про-

никать только в проксимальные отделы бронхиального дерева. Было установлено, что повышение объема ингаляции на 1 л обеспечивает дополнительное увеличение депозиции на 40% [15].

Таким образом, для успешной ингаляции через ДАИ больной должен выполнять очень глубокий вдох (существенно превышающий обычный дыхательный объем) с очень низкой скоростью (в 2–3 раза ниже обычной). Сложность маневра усугубляется тем, что после ингаляции больной должен задержать дыхание примерно на 10 с, чтобы дать возможность мелким частицам аэрозоля осесть в дыхательных путях. Выполнить все эти условия очень трудно, особенно если речь идет о детях и пожилых пациентах.

Другой частой ошибкой при использовании ДАИ является плохая координация вдоха и активации ингалятора. Каждая доза аэрозоля высвобождается из ингалятора всего за 0,1–0,2 с [4]. Таким образом, преждевременная активация ингалятора (до начала вдоха) или преждевременный вдох существенно влияют на степень легочной депозиции препарата [16]. У определенной части больных этот недостаток можно преодолеть путем обучения пациента или при использовании ДАИ, активируемых вдохом [16]. Но в целом суммарная распространенность только двух основных ошибок при использовании ДАИ (слишком быстрый вдох и плохая координация) достигает 92% [7].

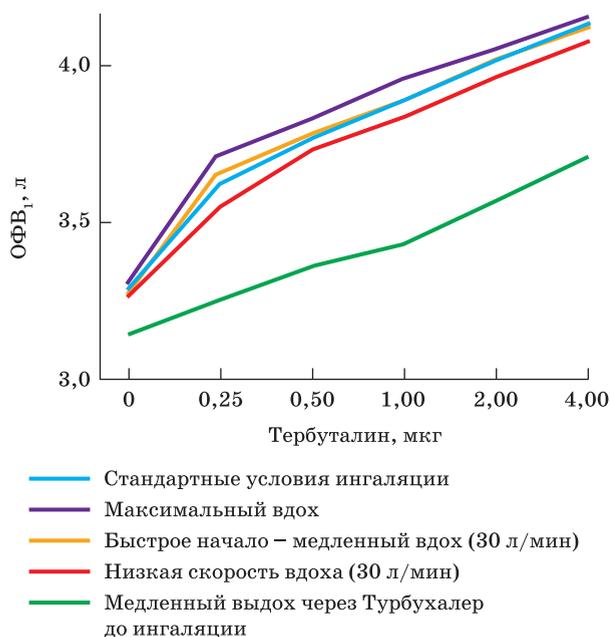
Еще одним недостатком ДАИ является высокая вариабельность депозиции, т.е. у больных, использующих один и тот же ингалятор, количество препарата, реально достигшего дыхательных путей, может существенно различаться. Коэффициент вариаций при вдыхании через ДАИ достигает $\pm 61,2\%$ [17].

В отличие от ДАИ порошковые ингаляторы с высоким собственным сопротивлением (Турбухалер, Твистхейлер и ХандиХалер) обеспечивают существенно более низкий коэффициент вариаций (при использовании Турбухалера всего $\pm 8,2\%$ [18]).

Порошковые ингаляторы

Все ПИ относятся к устройствам пассивного типа, т.е. выделение препарата в них происходит под воздействием потока воздуха, создаваемого вдохом больного. Благодаря этому ПИ не требуют координации вдоха, которая необходима для эффективного использования ДАИ.

При ингаляции через ПИ скорость вдоха больного должна быть достаточной для того, чтобы поток воздуха “захватил” и доставил частицы порошка в дыхательные пути. Таким образом, вдох через ПИ должен быть достаточно быст-



Эффективность тербуталиина при разных условиях ингаляции через Турбухалер [19].

рым. Минимальные значения скорости вдоха у разных ингаляторов различаются. Для успешной ингаляции через Турбухалер, ХандиХалер и Мультидиск достаточно вдоха со скоростью 30 л/мин, а при ингаляции через Аэролайзер – 60 л/мин [5]. Важно подчеркнуть, что высокая (более 30 л/мин) скорость вдоха через ДАИ отрицательно влияет на депозицию препарата, в то время как для ПИ быстрый вдох является обязательным условием эффективной ингаляции.

Как было отмечено выше, больные БА (включая детей) и ХОБЛ, как правило, делают вдох со скоростью существенно выше 30 л/мин. Таким образом, ингаляция через ПИ больше соответствует естественной скорости вдоха у большинства пациентов, в то время как при использовании ДАИ больной должен выполнять искусственно замедленный инспираторный маневр.

В целом ПИ менее требовательны к технике ингаляции и позволяют больным избежать двух основных ошибок, связанных с использованием ДАИ, таких как слишком быстрый вдох и плохая координация. В исследовании T. Engel et al. больным было предложено выполнять стандартный вдох через Турбухалер, затем испытуемые должны были выполнять ингаляции с максимальной и минимальной скоростью, а также делать быстрый вдох с последующим замедлением [18]. Во всех этих случаях терапевтическая эффективность ингаляций была примерно одинаковой (рисунк).

Единственной ошибкой, снижающей эффективность ПИ, является выдох в ингалятор, так

как влага, содержащаяся в выдыхаемом воздухе, смачивает частицы порошка, нарушая их аэродинамические свойства.

Среди ПИ можно выделить устройства с высоким (Турбухалер и ХандиХалер), средним (Мультидиск) и низким (Аэролайзер) собственным сопротивлением. Высокое сопротивление ингалятора позволяет уменьшить вариабельность доставки препарата [19, 20]. Например, в исследовании, включавшем детей от 8 до 14 лет, ингалятор с более высоким собственным сопротивлением (Турбухалер) обеспечивал существенно более низкую вариабельность депозиции (24,2%) в сравнении с Мультидиском (64,2%) [21]. А у взрослых больных БА вариабельность при использовании Турбухалера и Мультидиска составила 9 и 37% соответственно [22].

Применение ингаляторов с высоким сопротивлением удлиняет продолжительность вдоха, благодаря этому мелкие частицы успевают осесть на поверхности бронхов даже в том случае, когда больной забывает задержать дыхание после ингаляции.

Между частицами порошка в ингаляторе возникает адгезивное взаимодействие, в результате которого частицы притягиваются друг к другу, образуя относительно крупные “комки”. Эта особенность мелкодисперсных порошков мешает равномерному распределению препарата в дыхательных путях. В ингаляторах с высоким сопротивлением создается дополнительное давление, которое способствует лучшей дезагрегации частиц, как следствие, ингаляторы с высоким сопротивлением продуцируют более мелкие частицы [23, 24]. Таким образом, высокое сопротивление ПИ является положительным фактором при выборе ингалятора для терапии БА и ХОБЛ.

Во многих ПИ имеются дополнительные приспособления для дезагрегации частиц порошка. Например, спиральные каналы в Турбухалере, вихревая камера в Твистхейлере. В Изихейлере для дезагрегации частиц используется эффект Вентури. Всё это позволяет обеспечить высокую (до 30–40%) легочную депозицию при использовании современных ПИ.

Таким образом, современные ПИ обладают рядом принципиальных преимуществ в сравнении с ДАИ. Определенным недостатком порошковых систем является их более высокая стоимость. Благодаря более низкой стоимости назначение бронхолитиков в виде ДАИ может быть вполне оправданным. После ингаляции бронхорасширяющих средств эффект лечения очевиден для больного, и если вследствие ошибок в технике ингаляции больной не чувствует облегчения симптомов, он может повторить вдох через ДАИ.



Напротив, эффект ингаляционных ГКС не очевиден для пациента. Поэтому для назначения ГКС следует использовать более надежные и менее требовательные в плане техники ингаляции порошковые средства доставки, несмотря на их более высокую стоимость [25]. Эту позицию разделяют многие западные специалисты, например в странах Европейского Союза ингаляционные ГКС чаще назначаются в виде ПИ, а короткодействующие бронхолитики обычно применяются в виде ДАИ.

Респимат

Респимат объединяет в себе лучшие качества ДАИ, такие как простота, компактность, возможность быстро выполнить ингаляцию, и положительные свойства небулайзера: ингалятор медленно (около 1,5 с) выделяет аэрозоль, таким образом, у больных не возникает проблем с координацией дыхания в процессе ингаляции.

Во время ингаляции Респимат выделяет аэрозоль со скоростью около 1 м/с, т.е. в несколько раз меньшей, чем скорость потока частиц, которую создают ДАИ. Двигаясь медленно, частицы аэрозоля избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта. Как следствие, существенно увеличивается количество действующего вещества, доставленное в дыхательные пути.

При этом Респимат выделяет аэрозоль в течение 1,5 с, в то время как из ДАИ препарат выделяется в среднем всего за 0,2 с [4]. Длительное выделение препарата существенно снижает последствия ошибок, связанных с недостаточной координацией вдоха у больных. В результате в сравнении с ДАИ Респимат способен в несколько раз увеличить депозицию препарата в нижних дыхательных путях.

Кроме того, до 55% дозы препарата выделяется через Респимат в виде частиц оптимального аэродинамического диаметра, что гарантирует высокую степень легочной депозиции.

В сравнении с ПИ, которые требуют от больного более быстрого и продолжительного вдоха, Респимат не предъявляет особых требований к дыхательному маневру, который осуществляет больной.

Благодаря высокой степени легочной депозиции суточная доза тиотропия в Респимате составляет всего 5 мкг, но при этом ингалятор обеспечивает лечебный эффект, сопоставимый с таковым при применении 18 мкг тиотропия через ПИ [26].

Респимат прост в использовании. В исследовании P. Brand et al. 97,7% опрошенных пациентов заявили, что использовать Респимат “очень

просто” или “просто”. На вопрос: “Как быстро Вы почувствовали уверенность при использовании Респимата?” – большинство больных (76,6%) ответили, что почувствовали уверенность после первого или второго опыта использования этого ингалятора. Среди больных, применявших для лечения ХОБЛ как Респимат, так и ДАИ, 74% отдали предпочтение Респимату, 19% – ДАИ и 9% затруднились дать ответ [27].

Выводы

Многообразие средств доставки препаратов создает условия для персонализированного выбора препарата. Больным с плохой координацией больше подойдет ПИ или ДАИ со спейсером. При хорошей координации и низкой скорости вдоха терапия может быть назначена в виде ДАИ. У больных ХОБЛ адекватная легочная депозиция может быть обеспечена при использовании Респимата. Наконец, наиболее универсальным средством доставки для больных любого возраста является небулайзер [5]. Назначая эти средства доставки с учетом возраста и особенностей больного, врач может обеспечить высокую эффективность лечения бронхообструктивных заболеваний.

Список литературы

1. Stain S.W. // AAPS PharmSciTech. 2008. V. 9. P. 112.
2. Dolovich M. // Can. Respir. J. 1999. V. 6. P. 290.
3. Laube B.L. et al. // Eur. Respir. J. 2011. V. 37. P. 1308.
4. Hochrainer D. et al. // J. Aerosol Med. 2005. V. 18. P. 273.
5. Laube B.L. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1992. V. 89. P. 510.
6. Newman S. et al. // Eur. J. Respir. Dis. 1982. V. 63. P. 57.
7. Melani A.S. et al. // Respir. Med. 2011. V. 105. P. 930.
8. Brown P.H. et al. // Eur. Respir. J. 1995. V. 8. P. 1940.
9. Malmberg L.P. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2010. V. 5. P. 257.
10. Dewar M. et al. // Respir. Med. 1999. V. 93. P. 342.
11. Al-Showair R. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. P. 2395.
12. Al-Showair R.A.M. et al. // Chest. 2007. V. 131. P. 1776.
13. Pedersen S. et al. // Arch. Dis. Child. 1990. V. 65. P. 308.
14. Jon Bell. Presented at ERS Annual Scientific Meeting, Stockholm, between 1 June 2006 and 5 September 2007.
15. Gerrity T.R. et al. // J. Appl. Physiol. 1979. V. 47. P. 867.
16. Newman S.P. et al. // Thorax. 1991. V. 46. P. 712.
17. Borgstrom L. et al. // Int. J. Pharm. 2000. V. 193. P. 227.
18. Engel T. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 1992. V. 33. P. 439.
19. Meyer T. et al. // J. Aerosol Med. 2004. V. 17. P. 43.
20. Thorsson L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 67. P. A896
21. Agertoft L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 168. P. 779.
22. Thorsson L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 167. P. A896.
23. Assi K.H. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 63. P. 443.
24. Weuthen T. et al. // J. Aerosol Med. 2002. V. 15. P. 297.
25. Crompton G.K. et al. // Respir. Med. 2006. V. 100. P. 1479.
26. van Noord et al. // Respir. Med. 2009. V. 103. P. 22.
27. Brand P. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008. V. 3. P. 763.