

Активируемые вдохом аэрозольные ингаляторы — эффективные устройства для ингаляционной терапии

 А.С. Белевский, Н.А. Вознесенский

НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития России

Ингаляционный путь введения лекарственных препаратов является основным при **бронхиальной астме (БА)** и **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)**. При этом среди средств доставки ингаляционных препаратов лидируют **дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ)**. Этот тип ингаляторов известен простотой и надежностью конструкции, компактностью, а также малой стоимостью. Однако при применении ДАИ пациенты часто делают ошибки, которые существенно уменьшают доставку препарата в дистальные дыхательные пути и эффективность лечения. Не может эффективно пользоваться ДАИ как минимум половина всех пациентов [1].

Правильность использования ДАИ в реальных условиях изучалась у 668 взрослых и 100 детей, больных БА [2]. Оптимальная техника ингаляции (предварительное встряхивание ингалятора, нажатие на баллончик только один раз синхронно с глубоким вдохом, последующая задержка дыхания на 5 с) отмечена лишь у 22% взрослых и 20% детей.

При этом следует учитывать, что субъективная оценка эффективности ингаляции из ДАИ является завышенной: если врач признал ингаляцию эффективной у 60% пациентов, то объективно (с помощью специальной техники измерения) она оказалась таковой только у 36% [3].

Главная проблема, возникающая при использовании ДАИ, — трудность синхронизации вдоха и активации ингалятора (нажатия на баллончик). Решить эту проблему и повысить эффективность терапии могут

ДАИ, активируемые вдохом (ДАИ-АВ) и **пошковые ингаляторы (ПИ)**, а также небулайзеры (правда, небулайзеры не могут полностью заменить собой компактные ДАИ). Активируемые вдохом ДАИ представлены в России под названием **Легкое Дыхание** — это бесфреоновые препараты сальбутамола (**Саламол Эко Легкое Дыхание**) и беклометазона дипропионата (**Беклазон Эко Легкое Дыхание**).

Доставка препарата в бронхи

Выброс дозы аэрозоля из ДАИ-АВ происходит автоматически при вдохе пациента из мундштука. Специальное устройство обеспечивает срабатывание ингалятора через 0,2 с после начала вдоха. Благодаря этому ДАИ-АВ позволяют решить проблему дискоординации вдоха и активации ингалятора, значительно улучшая доставку препарата в дистальные дыхательные пути. Исследование с радиоактивной меткой обнаружило, что у больных БА с недостаточной координацией использование ДАИ-АВ позволяет увеличить **легочную депозицию** сальбутамола почти в 3 раза — до 20,8% от номинальной дозы (по сравнению с 7,2% у обычного ДАИ) [4].

Еще больше легочная депозиция при использовании **Беклазона Эко Легкое Дыхание**. Этот бесфреоновый ДАИ-АВ, содержащий гидрофторалкан в качестве пропеллента, создает ультрадисперсный аэрозоль беклометазона дипропионата (БДП) со средним аэродинамическим диаметром частиц 0,9–1,1 мкм (у фреонсодержащего ДАИ — 3,5–4 мкм). В результате респираторная фракция (доля частиц размером

менее 5 мкм, достигающих мелких бронхов) составляет 53–60% от номинальной дозы (у фреонсодержащего ДАИ – 4–7%) [6], причем она остается стабильной в широком диапазоне скорости вдоха. Клинически это увеличивает эффективность Беклазона Эко Легкое Дыхание более чем в 2 раза и снижает риск осложнений со стороны верхних дыхательных путей.

Легочная депозиция препарата может существенно зависеть от **параметров вдоха**. В ряде исследований показано, что при использовании ДАИ-АВ доставка препарата в бронхи практически не зависит от “силы вдоха” (инспираторного потока), а эффективность ПИ существенно уменьшается при снижении потока вдоха [7].

Ошибки при ингаляции и комплайнс

Использование любых ингаляционных устройств сопровождается определенным процентом ошибок, причем в реальной жизни **частота ошибок при ингаляции** служит одним из ключевых факторов, определяющих эффективность терапии.

Обычно в клинические исследования не включаются пациенты, не способные правильно пользоваться испытываемыми ингаляторами. Чтобы выяснить действительную ситуацию с частотой ошибок, в исследовании “реальной практики” у 3811 пациентов оценивали правильность применения их привычного ингалятора. Хотя бы одну ошибку в технике ингаляции из обычного ДАИ допустили 76% больных БА по сравнению с 49–55% пациентов, использующих ПИ или ДАИ-АВ. Серьезные ошибки, снижающие эффективность лечения, наблюдались у 11–12% пациентов при использовании ДАИ-АВ, ПИ Аэролайзера и Мультидиска, у 28% – обычного ДАИ и у 32% – Турбухалера. Пациенты с ХОБЛ ошибки делали немного чаще: серьезные нарушения отмечены у 11,5–14,9; 37,4 и 38,1% соответственно. Самыми частыми ошибками, встречавшимися почти у половины больных (независимо от типа ингаля-

тора), были две: пациент не выдыхает перед ингаляцией или не задерживает дыхание после нее [8].

Легкость обучения использованию ДАИ-АВ изучали у 2467 взрослых больных БА [9]. Смогли правильно провести ингаляцию уже после прочтения инструкции 42,8% пациентов, а после объяснения врача – 82%. Дети так же хорошо обучаются ингаляциям из ДАИ-АВ. Порошковые ингаляторы вызывают значительно большие сложности с обучением технике ингаляции (по-видимому, из-за необходимости подготавливающих манипуляций).

Неудивительно, что и сами пациенты высоко оценивают легкость использования ДАИ-АВ. Сочли, что ДАИ-АВ (Легкое Дыхание) проще использовать, чем обычный ДАИ, 86% испытуемых [10]. Простота использования и уверенность в эффективной доставке дозы были главными факторами, обусловившими **выбор больными ингалятора**: 82% предпочли ДАИ-АВ Легкое Дыхание обычному ДАИ.

После ознакомления с двумя видами ДАИ-АВ (Легкое Дыхание и Аутохалер) и четырьмя современными ПИ оценивалась техника их использования, а также пациентам было предложено выбрать три самых лучших устройства [11]. Легче всего пациенты обучались использованию ДАИ-АВ – 91% хороших результатов, и эти же ингаляционные устройства были лучшими по мнению больных.

Применение у сложных категорий больных

Чрезвычайно важна возможность применения ДАИ-АВ у тех категорий больных, которые особенно часто испытывают трудности при ингаляциях: детей, пожилых и больных с тяжелой бронхиальной обструкцией.

Пожилые пациенты достоверно чаще могли сделать эффективную ингаляцию из ДАИ-АВ (64% больных по объективной оценке), чем из обычного ДАИ (только

36%). Предпочли ДАИ-АВ обычному ингалятору 71% пожилых людей [3].

В исследовании у **детей** (возраст 3–10 лет) было продемонстрировано, что большинство детей в возрасте 7 лет и старше могут эффективно использовать ДАИ-АВ уже после нескольких минут обучения [12]. В другом рандомизированном исследовании [13] обнаружено, что даже при обострении БА в 99% случаев поток вдоха у ребенка достаточен для того, чтобы сделать эффективную ингаляцию из ДАИ-АВ.

У взрослых с тяжелой бронхиальной обструкцией, у которых объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составлял менее 1 л, также доказана возможность применения ДАИ-АВ [14]. Из 156 человек только пятеро (3%) не смогли воспользоваться ДАИ-АВ, однако это не были пациенты с наиболее тяжелой обструкцией. Об эффективности ДАИ-АВ при выраженной обструкции говорят и результаты рандомизированного исследования [15], в котором у взрослых больных сравнивалось введение β_2 -агонистов **при среднетяжелом обострении БА** с помощью ДАИ-АВ и небулайзера. Через 2 ч наблюдался одинаковый прирост $ОФВ_1$ в обеих группах, при этом ингаляции из ДАИ-АВ требовали в среднем в 3 раза меньше времени. Таким образом, ДАИ-АВ с β_2 -агонистом могут использоваться при среднетяжелом обострении БА в качестве альтернативы небулайзеру.

Таким образом, **активируемые вдохом аэрозольные ингаляторы** обеспечивают высокую и стабильную легочную депозицию препаратов. ДАИ-АВ позволяют решить проблемы с техникой ингаляции, благодаря чему такое лечение характеризуется наименьшей частотой ошибок и высоким комплайнсом. Они могут применяться даже у сложных категорий пациентов (детей, пожилых и при тяжелой обструкции), превосходя по эффективности как обычные ДАИ, так и многие ПИ. Всё сказанное в полной мере относится к **Саламолу Эко Легкое**

Дыхание и **Беклазону Эко Легкое Дыхание**, однако последний препарат требует отдельного рассмотрения своих свойств.

Особенности Беклазона Эко Легкое Дыхание

В соответствии с Монреальским протоколом (1987 г.) [16] фреон, служивший пропеллентом в аэрозольных ингаляторах, был заменен экологически безопасными веществами — **гидрофторалканами (ГФА)**. С переходом на пропеллент ГФА препараты беклометазона дипропионата радикально изменились. Если другие **ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)** с ГФА образуют суспензии (как и их фреонсодержащие предшественники), то в Беклазоне Эко беклометазон существует в виде раствора в ГФА [17]. Результатом перехода от суспензии лекарства к раствору стало уменьшение частиц образующегося аэрозоля. Как уже говорилось, Беклазон Эко создает **ультрадисперсный аэрозоль**, что позволяет добиться лучшего проникновения лекарства к месту действия — в мелкие бронхи.

Кроме того, Беклазон Эко за счет пропеллента ГФА не вызывает “эффекта холодного фреона” — он генерирует аэрозольное облако, обладающее меньшей скоростью и более высокой температурой по сравнению с фреонсодержащими ингаляторами. Это также уменьшает долю препарата, оседающего в ротоглотке, и, следовательно, риск нежелательных эффектов.

Эти данные послужили предпосылкой для **снижения применяемых доз ультрадисперсного аэрозоля БДП-ГФА (Беклазона Эко)** по сравнению с фреонсодержащими препаратами БДП (БДП-Ф), а также пересмотра его эквивалентных доз (по сравнению с другими ИГКС).

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) сравнивалась эффективность бесфреонового и фреонсодержащего ДАИ беклометазона при среднетяжелой БА [18]. В исследование было включено

но 233 больных, у которых БА не контролировалась БДП-Ф в дозе 400–800 мкг/сут. После вводного периода пациентам назначали БДП-Ф в дозе 1500 мкг/сут или БДП-ГФА в дозе 800 мкг/сут на срок 12 нед. За время лечебного периода динамика функциональных и клинических показателей была одинаковой в обеих группах. По частоте и спектру клинических нежелательных эффектов группы не отличались, но при лечении БДП-ГФА у меньшего числа больных наблюдалось уменьшение уровня кортизола плазмы ниже нормы – 5,1 против 17,3%.

Аналогичные результаты получены в сходном по своему дизайну РКИ ($n = 347$), сравнивавшем эффективность БДП-ГФА в дозе 400 мкг/сут и БДП-Ф в дозе 800 мкг/сут [19]. В этом исследовании также бесфреоновый БДП во вдвое меньшей суточной дозе оказался равным по эффективности фреонсодержащему препарату, превосходя его по профилю безопасности.

Близким по дизайну к реальной клинической практике было открытое многоцентровое исследование [20], изучавшее возможность перехода с фреонсодержащего БДП на бесфреоновый. Больным БА ($n = 473$), у которых контроль заболевания был достигнут на дозе БДП-Ф 400–1600 мкг/сут, назначали лечение БДП-ГФА, уменьшая дозу в 2 раза, или продолжали прежнюю терапию. В течение 8 нед группы не отличались по показателям пиковой скорости выдоха (ПСВ), симптомам и частоте обострений.

Задачей многоцентрового РКИ [21] ($n = 150$) было изучение не только клинических и функциональных параметров контроля БА, но также маркеров воспаления и бронхиальной гиперреактивности в процессе перехода от БДП-Ф к БДП-ГФА с уменьшением дозы в 2,5 раза (от 1000 до 400 мкг/сут). Группы через 10 нед лечения значимо не отличались по показателям спирометрии, бронхиальной гиперреактивности, числу эозинофилов крови и

уровню эозинофильного катионного протеина плазмы.

В обсуждавшихся выше работах срок терапии не превышал 3 мес. Долговременная эффективность и безопасность бесфреонового БДП изучена в двух исследованиях [22, 23]. Открытое многоцентровое исследование [22] ($n = 473$) длилось 12 мес. Треть пациентов продолжала принимать дозу БДП-Ф, контролировавшую симптомы БА (400–1600 мкг/сут), а 2/3 переводились на терапию БДП-ГФА с уменьшением дозы в 2 раза. Группы за время наблюдения не различались по ПСВ, ОФВ₁, симптомам и потребности в β_2 -агонистах. Число дней месяца, свободных от симптомов, увеличилось к 12-му месяцу на 11,5% в группе БДП-ГФА и на 4,6% – в группе БДП-Ф. Частота побочных эффектов, включая изменения уровня остеокальцина и кортизола плазмы, была сопоставимой.

Другое исследование [23] было двойным слепым, длилось 6 мес и включало пациентов ($n = 141$) с тяжелой БА (исходная терапия – БДП-Ф 1000–2000 мкг/сут). Сравнимые дозы БДП-Ф и БДП-ГФА были больше (1500 и 800 мкг/сут). Уровень кортизола мочи снизился в группе БДП-ГФА и БДП-Ф у 15 и 25% пациентов ($p = 0,35$). Частота орофарингеального кандидоза была низкой в обеих группах, а уровень внутриглазного давления не изменялся.

Таким образом, было обосновано **снижение дозы БДП-ГФА (Беклазона Эко) в 2 раза** по сравнению с фреонсодержащими препаратами БДП.

В ряде исследований **бесфреоновый БДП сравнивался по эффективности с другими ИГКС** в соотношении доз, уменьшенном по сравнению с фреонсодержащим БДП.

Бесфреоновые (ГФА) ингаляторы беклометазона и флутиказона пропионата (ФП) изучались в открытом 8-недельном исследовании [24] ($n = 198$). Пациентов, у которых на фоне лечения БДП-Ф (500–1000 мкг/сут) сохранялись симпто-

мы БА, переводили на лечение ГФА-препаратами БДП (800 мкг/сут) или ФП (1000 мкг/сут). Через 8 нед в обеих группах произошло сопоставимое улучшение ПСВ, также за время наблюдения группы значимо не различались по ОФВ₁, симптомам, потребности в β_2 -агонистах и числу дней, свободных от симптомов. Однако в группе БДП-ГФА достоверно сильнее снизились содержание эозинофилов в крови (через 3 и 8 нед) и уровни эозинофильного катионного протеина плазмы (через 8 нед). Оба режима терапии хорошо переносились, не отличаясь по влиянию на концентрацию кортизола в моче. Авторы заключают, что бесфреоновый беклометазон в дозе 800 мкг/сут по крайней мере не уступает по эффективности и безопасности ФП в дозе 1000 мкг/сут.

В двух открытых РКИ сопоставляли БДП-ГФА (ДАИ, активируемый вдохом) с будесонидом (ПИ Турбухалер) при соотношении доз 1 : 2. Больным БА, у которых не достигался контроль заболевания при использовании будесонида в дозе 400 мкг/сут [25] или 500–1000 мкг/сут [26], назначали будесонид в дозе 800 (или 1600) мкг/сут или БДП-ГФА в дозе 400 (или 800) мкг/сут соответственно. БДП-ГФА во вдвое меньшей дозе оказался эквивалентным по клинико-функциональной эффективности и безопасности будесониду, а у более тяжелых больных даже превосходил его по способности уменьшать симптомы БА и достоверно меньше угнетал секрецию эндогенного кортизола.

Крупное (n = 716) многоцентровое открытое РКИ [27] изучало возможность перевода на меньшие дозы БДП-ГФА (не более 800 мкг/сут) пациентов, получающих БДП-Ф (до 2000 мкг/сут), будесонид (до 1600 мкг/сут), флутиказон (до 1000 мкг/сут) или флунизолид (до 2000 мкг/сут). Лечение редуцированными дозами БДП-ГФА в течение 24 нед позволило не только сохранить функциональный контроль БА, но и достоверно уменьшить частоту дневных и

ночных симптомов и потребность в β_2 -агонистах, а также улучшить качество жизни пациентов.

Таким образом, данные масштабных клинических исследований свидетельствуют, что ультрадисперсный аэрозоль бесфреонового беклометазона (БДП-ГФА, Беклазон Эко) может использоваться при БА в уменьшенной в 2 раза дозе без снижения эффективности и безопасности. Использование ДАИ, активируемых вдохом (Беклазон Эко Легкое Дыхание), дополнительно улучшает легочную депозицию лекарства и комплайнс.

Список литературы

1. Crompton G., Duncan J. Clinical assessment of a new breath-actuated inhaler // *Practitioner*. 1989. V. 233. № 1463. P. 268–269.
2. Liard R., Zureik M., Aubier M. et al. Misuse of pressurized metered dose inhalers by asthmatic patients treated in French private practice // *Rev. Epidemiol. Sante Publique*. 1995. V. 43. № 3. P. 242–249.
3. Chapman K.R., Love L., Brubaker H. et al. A comparison of breath-actuated and conventional metered-dose inhaler inhalation techniques in elderly subjects // *Chest*. 1993. V. 104. № 5. P. 1332–1337.
4. Newman S.P., Weisz A.W., Talaee N. et al. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurized aerosol for patients with poor inhaler technique // *Thorax*. 1991. V. 46. № 10. P. 712–716.
5. Leach C.L. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways // *Respir. Med*. 1998. V. 92. Suppl. A. P. 3–8.
6. Smith K.J., Chan H.K., Brown K.F. Influence of flow rate on aerosol particle size distributions from pressurized and breath-actuated inhalers // *J. Aerosol Med*. 1998. V. 11. № 4. P. 231–245.
7. Molimard M. How to achieve good compliance and adherence with inhalation therapy // *Curr. Med. Res. Opin*. 2005. V. 21. Suppl. 4. P. 33–38.
8. Le Cocguic Y., Zureik M. [Evaluation of the everyday use of a metered dose aerosol triggered by inhalation (the "Autohaler" system)] // *Rev. Pneumol. Clin*. 1997. V. 53. № 1. P. 13–19.
9. Price D.B., Pearce L., Powell S.R. et al. Handling and acceptability of the Easi-Breathe

- device compared with a conventional metered dose inhaler by patients and practice nurses // *Int. J. Clin. Pract.* 1999. V. 53. № 1. P. 31–36.
11. Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices // *Respir. Med.* 2000. V. 94. № 5. P. 496–500.
12. Pedersen S., Mortensen S. Use of different inhalation devices in children // *Lung.* 1990. V. 168. Suppl. P. 653–657.
13. Ruggins N.R., Milner A.D., Swarbrick A. An assessment of a new breath actuated inhaler device in acutely wheezy children // *Arch. Dis. Child.* 1993. V. 68. № 4. P. 477–480.
14. Fergusson R.J., Lenney J., McHardy G.J. et al. The use of a new breath-actuated inhaler by patients with severe airflow obstruction // *Eur. Respir. J.* 1991. V. 4. № 2. P. 172–174.
15. Silverman R., Sellers J., Greene S. et al. Comparison of the Maxair Autohaler to wet nebulizer in patients with acute asthma // *Chest.* 1998. V. 114. № 3. P. 766–770.
16. Montreal protocol on substances that deplete ozone layer // www.unep.org/ozone/Montreal-Protocol/Montreal-Protocol2000.shtml
17. Zeidler M., Corren J. Hydrofluoroalkane formulations of inhaled corticosteroids for the treatment of asthma // *Treat. Respir. Med.* 2004. V. 3. № 1. P. 35–44.
18. Davies R.J., Stampone P., O'Connor B.J. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate at approximately half the total daily dose // *Respir. Med.* 1998. V. 92. Suppl. A. P. 23–31.
19. Gross G., Thompson P.J., Chervinsky P. et al. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 microg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 microg, for the treatment of moderate asthma // *Chest.* 1999. V. 115. № 2. P. 343–351.
20. Demedts M., Cohen R., Hawkinson R. Switch to non-CFC inhaled corticosteroids: a comparative efficacy study of HFA-BDP and CFC-BDP metered-dose inhalers // *Int. J. Clin. Pract.* 1999. V. 53. № 5. P. 331–338.
21. Magnussen H. Equivalent asthma control after dose reduction with HFA-134a beclomethasone solution aerosol. Comparative Inhaled Steroid Investigation Group (CISIG) // *Respir. Med.* 2000. V. 94. № 6. P. 549–555.
22. Fireman P., Prenner B.M., Vincken W. et al. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001. V. 86. № 5. P. 557–565.
23. Boulet L.P., Cartier A., Ernst P. et al. Safety and efficacy of HFA-134a beclomethasone dipropionate extra-fine aerosol over six months // *Can. Respir. J.* 2004. V. 11. № 2. P. 123–130.
24. Aubier M., Wettenger R., Gans S.J. Efficacy of HFA-beclomethasone dipropionate extra-fine aerosol (800 microg day⁻¹) versus HFA-fluticasone propionate (1000 microg day⁻¹) in patients with asthma // *Respir. Med.* 2001. V. 95. № 3. P. 212–220.
25. Reichel W., Dahl R., Ringdal N. et al. Extrafine beclomethasone dipropionate breath-actuated inhaler (400 micrograms/day) versus budesonide dry powder inhaler (800 micrograms/day) in asthma // *Int. J. Clin. Pract.* 2001. V. 55. № 2. P. 100–106.
26. Worth H., Muir J.F., Pieters W.R. Comparison of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate Autohaler with budesonide Turbuhaler in asthma control // *Respiration.* 2001. V. 68. № 5. P. 517–526.
27. Ederle K. for Multicentre Study Group. Improved control of asthma symptoms with a reduced dose of HFA-BDP extrafine aerosol: an open-label, randomised study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2003. V. 7. № 2. P. 45–55.

АТМОСФЕРА

Atmosphere

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).