

Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом

Н.А. Вознесенский

В пульмонологии среди средств доставки ингаляционных препаратов лидирующие позиции занимают **дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ)**. Этот тип ингаляторов известен простотой и надежностью конструкции, компактностью, а также малой стоимостью.

В то же время при применении ДАИ пациенты часто делают ошибки, которые существенно уменьшают доставку препарата в дистальные дыхательные пути и, следовательно, эффективность лечения. Не могут эффективно пользоваться ДАИ $\geq 50\%$ всех пациентов [1]. **Правильность использования ДАИ** в реальных условиях изучалась французскими исследователями [2]. Каждый врач частной практики по специальному протоколу оценивал технику ингаляции у 3 последовательных больных бронхиальной астмой (БА) старше 6 лет, использующих ДАИ. Таким образом в исследование было включено 668 взрослых и 100 детей. Адекватная техника ингаляции (глубокий вдох синхронно с нажатием на баллончик с последующей задержкой дыхания на 5 с) отмечена у 33,2% взрослых и 26% детей, а оптимальная техника (то же самое плюс предварительное встряхивание ингалятора, нажатие на баллончик только один раз) – лишь у 22,1% взрослых и 20% детей. Даже среди пациентов, ранее инструктированных по технике ингаляции, картина была такой же.

Следует учитывать, что ситуация с ДАИ может быть еще серьезнее. Оце-

нивалась эффективность ингаляции из ДАИ у пожилых пациентов (средний возраст 70,8 года) по мнению специалиста и объективно – с помощью инфракрасного датчика и спирометра (если активация ингалятора не сопровождалась вдохом не менее 50% от жизненной емкости легких, ингаляция считалась неэффективной) [3]. Если специалист признал ингаляцию эффективной у 60% пациентов, то объективно она оказалась таковой только у 36%. Таким образом, субъективная оценка эффективности ингаляции из ДАИ является завышенной.

Главная проблема, возникающая при использовании ДАИ, – трудность синхронизации вдоха и активации ингалятора (нажатия на баллончик). Решить эту проблему и повысить эффективность терапии могут другие типы ингаляционных устройств: сочетание ДАИ со спейсером, активируемые вдохом ДАИ, порошковые ингаляторы и небулайзеры [4]. Однако **небулайзеры** не могут служить полноценной заменой компактным ДАИ в силу своей лишь относительной портативности, большой длительности ингаляции и высокой стоимости. Эти же факторы (хотя и в меньшей степени) ограничивают использование **спейсеров** большого объема, наряду с влиянием статического электричества [4]. Поэтому реальной альтернативой обычным ДАИ являются **ДАИ, активируемые вдохом (ДАИ-АВ)** и **порошковые ингаляторы (ПИ)**.

ДАИ, активируемые вдохом, представлены ингаляторами Autohaler и Easi-Breathe. В России ДАИ-АВ Easi-Breathe применяется под названием **Легкое дыхание** – это бесфреоновые препараты сальбутамола (**Саламол Эко Легкое дыхание**) и беклометазона дипропионата (**Беклазон Эко Лег-**

кое дыхание). Среди ПИ, представленных в России, наиболее распространены следующие устройства: Турбухалер, Мультидиск (Diskus), Аэролайзер, Циклохалер и некоторые другие.

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, т.е. в период, составляющий всего 9% от общей продолжительности вдоха (данные по Autohaler) [5].

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 до 20,8% от номинальной дозы (по сравнению с 7,2% у обычного ДАИ) [6].

Еще больше легочная депозиция при использовании **Беклазона Эко Легкое дыхание**. Этот ДАИ-АВ, содержащий гидрофторалкан в качестве пропеллента, создает ультрадисперсный аэрозоль со средним аэродинамическим диаметром частиц 0,9–1,1 мкм (у фреонсодержащего ДАИ беклометазона 3,5–4 мкм). В результате респираторная фракция (доля частиц размером менее 5 мкм) достигает 53–60% от номинальной дозы (у фреонсодержащего ДАИ беклометазона только 4–7%) [7, 8], причем она остается стабильной в широком диапазоне скорости вдоха (26–137 л/мин) [9]. Клинически это приводит к

Николай Арнольдович Вознесенский – канд. мед. наук, зав. лабораторией неинвазивных методов диагностики НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ.

увеличению эффективности более чем в 2 раза при уменьшении риска осложнений со стороны верхних дыхательных путей [10, 11].

Легочная депозиция препарата может существенно зависеть от **параметров вдоха**. С помощью каскадного импактора (прибор, определяющий размер частиц аэрозоля) оценивалась легочная депозиция различных препаратов, “ингалируемых” из обычного ДАИ или нескольких ПИ при инспираторных потоках 30 и 60 л/мин [12]. Она оказалась более постоянной у ДАИ, чем у ПИ, независимо от препарата и конкретного ингалятора.

В сходном исследовании [13] изучались ингаляторы, содержащие салбутамол или тербуталин: обычный ДАИ, ДАИ-АВ и три вида ПИ. Изменение инспираторного потока не оказывало значимого влияния на легочную депозицию из ДАИ и ДАИ-АВ. Однако у всех ПИ и респираторная фракция, и общая доставленная доза уменьшались со снижением потока.

В исследовании [14] показано, что кроме пикового инспираторного потока на доставку препарата в легкие существенно влияют и другие параметры ингаляционного маневра: ускорение вдоха и его общий объем. Эти показатели следует по возможности учитывать при выборе ингалятора для конкретного больного. При сравнении трех ингаляторов, содержащих глюкокортикостероиды (ГКС), при разных параметрах вдоха респираторная фракция варьировала от 3,4 до 22,1% от номинальной дозы у Турбухалера, от 10,6 до 18,5% у Diskus и от 43,1 до 56,6% у ДАИ-АВ (Autohaler). Таким образом, наиболее стабильная и высокая легочная депозиция наблюдается именно у ДАИ-АВ.

Изучалась также **вариабельность доставленной дозы** салбутамола у одного и того же пациента [15]. Измерения с каждым из 5 ингаляторов (ДАИ, ДАИ со спейсером, Easi-Breathe, Турбухалер, Diskus) проводились 5 раз в разные дни у здоровых добровольцев. Вариабельность была наименьшей у ДАИ со спейсером и ДАИ-АВ Easi-Breathe (Легкое дыха-

ние), хотя различия не достигли статистически значимого уровня.

Ошибки при ингаляции и комплайнс

Хотя и ДАИ-АВ, и ПИ активируются вдохом и должны исключать ошибки, связанные с плохой координацией, тем не менее определенные сложности могут встречаться и при их использовании.

При сравнении эффективности различных ингаляционных препаратов в клинические исследования не включаются пациенты, не способные правильно пользоваться ингаляторами. Однако в реальной жизни **частота ошибок при ингаляции** служит одним из ключевых факторов, определяющих эффективность терапии. В обзорном исследовании “реальной практики” у 3811 пациентов оценивали правильность применения их привычного ингалятора (по специальным протоколам для каждого из наиболее распространенных устройств) [16]. Хотя бы одну ошибку в технике ингаляции из обычного ДАИ допустили 76% больных 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 (Autohaler), Аэролайзера и Diskus, у 28% – обычного ДАИ и у 32% – Турбухалера. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких ошибки делали немного чаще: серьезные нарушения отмечены у 11,5–14,9; 37,4 и 38,1% соответственно [17]. Самыми частыми ошибками, встречавшимися почти у половины больных (независимо от типа ингалятора), были две: пациент не выдыхает перед ингаляцией или не задерживает дыхание после нее [18].

Kamin W.E. et al. был разработан компьютерный прибор “Inhalation Manager”, позволяющий после измерения параметров ингаляции у пациента рассчитать легочную депозицию препарата и дать рекомендации по улучшению техники ингаляции [19]. Прибор оценивает эффективность доставки ГКС из 3 самых распространен-

ных устройств: ДАИ-АВ (Autohaler), Турбухалера и Diskus. Результаты измерений более чем у 2200 пациентов, постоянно использующих одно из этих устройств, показали: среди больных в возрасте 18–59 лет техника ингаляции нуждается в улучшении у 1,5% (ДАИ-АВ), 16,7% (Diskus) и 38,9% (Турбухалер); в группе старше 60 лет – у 1,5; 31,5 и 66,1% соответственно.

Легкость обучения использованию ДАИ-АВ изучали у 2467 взрослых больных БА [20]. Смогли правильно провести ингаляцию уже после прочтения инструкции 42,8% пациентов, а после объяснения врача – 82%. В аналогичном испытании ДАИ-АВ у детей и подростков с БА (n = 379, средний возраст 10 лет) эти цифры составили 42 и 84% [21].

Контрастируют с легкостью обучения ингаляции из ДАИ-АВ данные по ПИ. Среди взрослых больных БА после прочтения инструкции показали правильную технику ингаляции из Diskhaler 32%, из Турбухалера – только 6%. После объяснений врача и 3 дней использования правильно использовали ингалятор 54 и 64% соответственно [22].

Неудивительно, что и сами пациенты высоко оценивают легкость использования ДАИ-АВ. Сочли, что ДАИ-АВ (Легкое дыхание) проще использовать, чем обычный ДАИ, 86% испытуемых [23]. 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 Autohaler) и 4 современными ПИ оценивалась техника их использования, а также пациентам (n = 100) было предложено выбрать 3 самых лучших устройства [24]. Лучшее всего пациенты обучались использованию ДАИ-АВ (Легкое дыхание и Autohaler) – 91% хороших результатов. По мнению больных, лучшим ингалятором являлся ДАИ-АВ Легкое дыхание, за ним следовали ДАИ-АВ Autohaler, ПИ Clickhaler и Accuhaler.

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.

В уже упоминавшемся исследовании [3] ингаляция была эффективной у достоверно большего числа **пожилых пациентов** при использовании ДАИ-АВ: по субъективной оценке – у 79% (обычный ДАИ – 60%), по объективной оценке – у 64% (36%). Предпочли ДАИ-АВ обычному ингалятору 71% пожилых людей.

При изучении ДАИ-АВ Autohaler у 100 **детей** в возрасте 3–10 лет было продемонстрировано, что большинство детей в возрасте 7 лет и старше могут эффективно использовать ДАИ-АВ уже после нескольких минут обучения [25]. В другом рандомизированном исследовании [26] изучалась способность **детей с обострением БА** ($n = 51$) сделать эффективную ингаляцию из ДАИ-АВ Autohaler и ПИ Rotahaler. Инспираторный поток оказался достаточным для активации ДАИ-АВ в 99% случаев, а ПИ – только в 74%. Никто из 11 детей младше 6 лет не смог в период обострения сделать ингаляцию из Rotahaler, но 5 из них смогли активировать Autohaler.

У взрослых с тяжелой бронхиальной обструкцией, у которых объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составлял менее 1 л (или пиковая скорость выдоха <200 л/мин), также доказана возможность применения ДАИ-АВ [27]. Из 156 человек смогли активировать ингалятор 97%: с первой попытки – 146, со второй – 5. Только 5 больных 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 [28], в котором у взрослых больных сравнивалось введение β_2 -агонистов **при среднетяжелом**

обострении БА (ОФВ₁ 40–70% от должного) с помощью ДАИ-АВ и небулайзера. Ингаляции проводились трижды в течение часа – по 6 доз пирбутерола (1,2 мг) из ДАИ-АВ плюс плацебо через небулайзер или альбутерол (2,5 мг) через небулайзер плюс 6 доз плацебо из ДАИ-АВ. Через 2 ч прирост ОФВ₁ в обеих группах составил 13%, при этом ингаляции из ДАИ-АВ требовали в среднем в 3 раза меньше времени. Таким образом, ДАИ-АВ с β_2 -агонистом может использоваться при среднетяжелом обострении БА в качестве альтернативы небулайзеру.

Заключение

ДАИ, активируемые вдохом, обеспечивают высокую и стабильную легочную депозицию препаратов. Они могут применяться даже у сложных категорий пациентов, превосходя в ряде случаев по эффективности как обычные ДАИ, так и многие ПИ. ДАИ-АВ позволяют решить проблемы с техникой ингаляции, благодаря чему такое лечение характеризуется наименьшей частотой ошибок и высоким комплаенсом со стороны пациентов. Тем не менее к выбору ингаляционного устройства для конкретного пациента следует подходить индивидуально, взвешивая все преимущества и недостатки того или иного ингалятора и препарата.

Интегральным показателем эффективности может служить снижение потребности в лекарствах при использовании ДАИ-АВ – даже только с β_2 -агонистами (а не ГКС). В рандомизированном исследовании длительностью 1 год ($n = 301$) показано, что в группе ДАИ-АВ суммарная потребность в β_2 -агонистах была на 23% ниже по сравнению с теми, кто использовал обычный ДАИ [29]. Применение ДАИ-АВ с β_2 -агонистами снижает затраты на лечение на 14,6% [30]. У больных БА ($n = 5556$), применявших ДАИ-АВ с β_2 -агонистами, была достоверно меньшая (на 11–88%) потребность в лекарственных препаратах (бронходилататорах, антибиотиках и таблетированных ГКС) и консультациях врача (у

детей – на 30%, у взрослых – на 23%), чем в группе обычного ДАИ [31].

Список литературы

1. Crompton G., Duncan J. // Practitioner. 1989. V. 233. № 1463. P. 268.
2. Liard R. et al. // Rev. Epidemiol. Sante Publique. 1995. V. 43. № 3. P. 242.
3. Chapman K.R. et al. // Chest. 1993. V. 104. № 5. P. 1332.
4. Jackson C., Lipworth B. // Br. J. Gen. Pract. 1995. V. 45. № 401. P. 683.
5. Marshik P.L. // J. Aerosol Med. 1995. V. 8. № 2. P. 187.
6. Newman S.P. et al. // Thorax. 1991. V. 46. № 10. P. 712.
7. Leach C.L. // Respir. Med. 1998. V. 92. Suppl. A. P. 3.
8. Leach C.L. et al. // Chest. 2002. V. 122. № 2. P. 510.
9. Leach C.L. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. № 6. P. 250.
10. Davies R.J. et al. // Respir. Med. 1998. V. 92. Suppl. A. P. 23.
11. Gross G. et al. // Chest. 1999. V. 115. № 2. P. 343.
12. Ross D.L., Schultz R.K. // J. Aerosol Med. 1996. V. 9. № 2. P. 215.
13. Smith K.J. et al. // J. Aerosol Med. 1998. V. 11. № 4. P. 231.
14. Kamin W.E. et al. // J. Aerosol Med. 2002. V. 15. № 1. P. 65.
15. Aswania O. et al. // J. Aerosol Med. 2004. V. 17. № 3. P. 231.
16. Molimard M. et al. // J. Aerosol Med. 2003. V. 16. № 3. P. 249.
17. Girodet P.O. et al. // Therapie. 2003. V. 58. № 6. P. 499.
18. Molimard M. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2005. V. 21. Suppl. 4. P. 33.
19. Kamin W.E. et al. // J. Aerosol Med. 2003. V. 16. № 1. P. 21.
20. Le Cocquic Y., Zureik M. // Rev. Pneumol. Clin. 1997. V. 53. № 1. P. 13.
21. Zureik M., Delacourt C. // Arch. Pediatr. 1999. V. 6. № 11. P. 1172.
22. Nimmo C.J. et al. // Ann. Pharmacother. 1993. V. 27. № 7–8. P. 922.
23. Price D.B. et al. // Int. J. Clin. Pract. 1999. V. 53. № 1. P. 31.
24. Lenney J. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. № 5. P. 496.
25. Pedersen S., Mortensen S. // Lung. 1990. V. 168. Suppl. P. 653.
26. Ruggins N.R. et al. // Arch. Dis. Child. 1993. V. 68. № 4. P. 477.
27. Fergusson R.J. et al. // Eur. Respir. J. 1991. V. 4. № 2. P. 172.
28. Silverman R. et al. // Chest. 1998. V. 114. № 3. P. 766.
29. Kelloway J.S., Wyatt R. // Manag. Care Interface. 1997. V. 10. № 9. P. 99.
30. Langley P.C. // Clin. Ther. 1999. V. 21. № 1. P. 236.
31. Price D. et al. // Respir. Med. 2003. V. 97. № 1. P. 12. ●