

Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей

Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева, С.В. Зайцева

В настоящее время заболевания респираторного тракта сохраняют ведущую роль в общей структуре заболеваемости у детей. Наиболее часто педиатры сталкиваются с острыми респираторными инфекциями (ОРИ), среди которых выделяют заболевания верхних и нижних дыхательных путей. К заболеваниям верхних отделов респираторного тракта относят ринит, ринофарингит, фарингит, риносинусит, тонзиллит, отит и эпиглоттит. Среди заболеваний нижних дыхательных путей различают трахеит, острый простой и обструктивный бронхиты, бронхиолит и пневмонию. Ларингит занимает промежуточное положение. Такое подразделение ОРИ, связанное с поражением слизистой оболочки дыхательных путей на различных ее уровнях, не случайно. Лимфоидная ткань глотки и голосовых связок является естественным барьером на пути внедрения микроорганизмов, в норме колонизирующих носоглотку и ротоглотку, в нижние отделы респираторного тракта. Слизистая оболочка трахеи и бронхов у здорового человека практически свободна от микрофлоры. Эта особенность во многом определяет различия в этиологии и механизмах развития острых респираторных заболеваний в разных отделах дыхательных путей при сходных клинических проявлениях [1].

Особое внимание педиатры уделяют обструктивным состояниям как верхних, так и нижних дыхательных путей, поскольку они могут стать жизнеугрожающими. Это прежде всего острый стенозирующий ларинготрахеит и острый обструктивный бронхит, при которых требуется быстрое и адекватное проведение мероприятий неотложной помощи.

До настоящего времени сохраняется высокий уровень госпитализации детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом и обструктивным бронхитом, однако в последние годы отмечается тенденция к снижению частоты поступления в стационар детей с острыми обструктивными состояниями. Так, по данным отделения респираторной инфекции детской городской клинической больницы святого Владимира, количество госпитализированных детей с острым

обструктивным бронхитом с 2010 по 2011 г. уменьшилось с 39% (499 из 3200 детей) до 21,5% (408 из 2960 детей), а детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом – с 50,4% (1579 из 3200 детей) до 47% (1348 из 2960 детей). Снижение частоты госпитализации детей с обструктивными состояниями нижних дыхательных путей можно объяснить внедрением современных схем терапии бронхообструктивного синдрома (БОС) как в стационаре, так и на этапах амбулаторной и неотложной и скорой медицинской помощи.

В процессе работы педиатры часто сталкиваются с проблемой диагностики и лечения БОС, особенно если БОС носит рецидивирующий характер. По данным литературы, каждый 4-й ребенок в возрасте до 6 лет переносит хотя бы один эпизод бронхиальной обструкции [2]. В настоящее время сохраняется тенденция к увеличению числа детей с рецидивирующим БОС [3–5]. При этом необходимо отметить, что в 1/3 случаев рецидивирующий БОС служит проявлением бронхиальной астмы (БА) и требует раннего назначения адекватной терапии [6].

Среди хронических заболеваний респираторного тракта у детей БА диагностируется наиболее часто, ее распространенность варьирует от 5 до 15% в зависимости от возрастной группы детей и региона проживания. В этой связи проблема выбора оптимального лечения у детей с острыми и хроническими обструктивными заболеваниями респираторного тракта остается актуальной. Кроме того, в детской практике важно принимать во внимание не только сам лекарственный препарат, который используется для купирования обструкции, но и средство его доставки.

Учитывая локализацию патологического процесса в дыхательных путях, наиболее эффективным является местное применение лекарственных веществ путем ингаляций. При таком способе введения лекарств в отличие от их приема внутрь исключается эффект “первого прохождения” и снижения активности препарата в печени. Существенное преимущество ингаляционной терапии состоит в высокой концентрации медикаментов в дыхательных путях при незначительном общем количестве препарата и низкой его системной концентрации за счет разбавления после поглощения. Ингаляционные формы препаратов являются более предпочтительными еще и потому, что клинический эффект наступает значительно быстрее при минимальных побочных явлениях.

Международные программы определяют следующие ключевые факторы успеха ингаляционной терапии: эффективная и безопасная лекарственная субстанция, устройст-

Кафедра педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

Эвелина Эдуардовна Локшина – канд. мед. наук, доцент кафедры.

Ольга Витальевна Зайцева – профессор, зав. кафедрой.

Светлана Владимировна Зайцева – канд. мед. наук, доцент кафедры.

во для ингаляции, которое обеспечивает высокую респираторную фракцию препарата, правильная техника ингаляции, а также комплаинс пациентов [7].

Для ингаляционной доставки препаратов используют различные устройства. У многих детей возникают определенные трудности при применении ингаляторов, поэтому подбор оптимального устройства очень важен для положительного эффекта от терапии. Неверно выполненная ингаляция ведет к неправильному распределению лекарственного вещества в дыхательных путях, необоснованному увеличению объема терапии, росту числа побочных эффектов и повышению общей стоимости лечения.

Наиболее широко в практике используется дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), более 70% больных БА во всем мире отдают ему предпочтение. Дозированный аэрозольный ингалятор обеспечивает ингаляцию определенной дозы суспензии лекарственного вещества, находящейся в баллончике под определенным давлением. К преимуществам ДАИ можно отнести его компактность, оптимальный размер выделяемых частиц лекарственного препарата (3–4 мкм), позволяющий достигать слизистой оболочки бронхов и трахеи и не абсорбироваться в дистальных отделах легких (альвеолах). Кроме того, содержание достаточно большого количества лекарственного средства и относительно недорогая цена обеспечили ДАИ широкое применение. К недостаткам ДАИ относят слишком высокую скорость аэрозольного облака после активации ингалятора, невозможность назначения больших доз препарата и, самое главное, технические сложности при ингаляции, приводящие к значительным потерям лекарственного средства. Проведенные исследования показали, что до 80% пациентов неспособны правильно использовать ДАИ, и даже при их адекватном применении в легкие поступает только 10–15% от номинальной дозы [8].

Использование спейсера дополнительно к ингалятору позволяет избежать проблемы синхронизации (что очень важно у детей), снизить риск побочных эффектов за счет уменьшения депозиции ингалируемого препарата на слизистой оболочке ротоглотки и уменьшить системную биодоступность. Комбинация ДАИ со спейсером большого объема (более 750 мл) позволяет ингалировать большие дозы бронхолитиков. По данным исследований, эффективность ДАИ в комбинации со спейсером сопоставима с таковой при использовании небулайзеров, однако количество вещества, поступающее при этом в легкие, может сильно варьировать [9, 10]. К недостаткам спейсеров также относят большие размеры.

Порошковые ингаляторы (ПИ) способствуют сходному или несколько большему, чем при использовании ДАИ, распределению препаратов в легких, обеспечивают возможность визуального контроля качества доставки препарата и лишены проблемы синхронизации. Кроме того, они имеют портативные размеры и не вызывают сложностей при обучении пациента, но существуют возрастные огра-

ничения при использовании данного типа ингаляторов. К недостаткам ПИ можно отнести нестабильное дозирование при разных скоростях вдоха, вероятность значительного осаждения препарата в ротоглотке и потерю эффекта, если больной произведет выдох через ингаляционное устройство. Среди ПИ выделяют Дискхалер, Мультидиск, Турбухалер, Циклохалер и др.

В 1990 г. были созданы ДАИ, активируемые вдохом (Easy Breathe), которые в России зарегистрированы под названием “Легкое Дыхание”. Особенностью этой ингаляционной системы является наличие пружинного механизма, который взводится открытием колпачка. В ответ на вдох в течение 0,2 с происходит высвобождение фиксированной дозы препарата. Для активации ингалятора пациенту достаточно развить скорость вдоха приблизительно 10–25 л/мин. Эта характеристика устройства делает его доступным для большинства больных БА, даже при тяжелом течении заболевания.

Кроме того, с давних времен в лечении респираторных заболеваний у детей применяли паровые ингаляции. Действие паровых ингаляторов основано на эффекте испарения лекарственного вещества, однако использовать в них можно лишь летучие растворы, имеющие точку кипения ниже 100°C (в основном это эфирные масла), поэтому не так велик выбор средств для ингаляций. Но самый большой недостаток паровых ингаляторов заключается в низкой концентрации ингалируемого вещества, часто она меньше порога лечебного воздействия. Поэтому в последнее время такие ингаляторы практически не используются, а наиболее широкую распространенность в педиатрической практике получили небулайзеры, которые считаются аппаратами выбора для ингаляционной терапии. Небулайзеры (от лат. nebula – “туман, облако”) – это устройства для распыления (т.е. перевода жидкости в аэрозоль) различных лекарственных препаратов и их доставки в дыхательные пути. Различают ультразвуковые, компрессорные и электронно-сетчатые небулайзеры.

Эффективность ингаляционной терапии зависит прежде всего от дозы аэрозоля, оседающего в различных отделах дыхательных путей, и определяется следующими факторами:

- дисперсностью аэрозоля (соотношением частиц в аэрозоле по размеру);
- производительностью распылителя (количеством аэрозоля, образующегося в единицу времени);
- плотностью аэрозоля (содержанием распыляемого вещества в 1 л аэрозоля);
- жизненной емкостью легких больного;
- потерями препарата во время ингаляции [7].

По величине аэрозольные частицы разделяют на 5 групп: высокодисперсионные (до 5 мкм), среднedisперсионные (5–25 мкм), низкодисперсионные (25–100 мкм), мелкокапельные (100–250 мкм), крупнокапельные (250–400 мкм). Размер частиц, произведенных ингаляционным устройством, определяет стабильность аэрозоля.

Аэрозольные частицы высокой дисперсности долго сохраняются во взвешенном состоянии и медленно оседают. Так, частицы аэрозоля величиной менее 1 мкм практически не оседают на слизистых дыхательных путей, они свободно вдыхаются и выдыхаются, не задерживаясь в дыхательных путях и не оказывая терапевтического эффекта. Аэрозольные частицы величиной 3–5 мкм способны оседать на стенках альвеол, бронхиол, бронхов 2-го порядка; аэрозоли величиной 5–25 мкм оседают в бронхах 1-го порядка, крупных бронхах, трахее. Нестабильность особенно характерна для крупнокапельных и мелкокапельных частиц, которые быстро оседают на поверхности, возвращаясь к состоянию обычного раствора. Исходя из этого для лечения БА рекомендуется применять аэрозоли высокой и средней степени дисперсности, а для лечения заболеваний трахеи и носоглотки – средней и низкой дисперсности.

В ультразвуковых ингаляторах распыление осуществляется в результате высокочастотной вибрации пьезоэлектрических кристаллов. Они состоят из источника ультразвуковых колебаний и собственно небулайзера. Размер частичек генерируемого аэрозоля определяется частотой колебаний пьезокристалла. Большая часть образующихся в них частиц имеет относительно крупные размеры и оседает в проксимальных бронхах. С помощью этих устройств можно распылять большие объемы жидкости (20–30 мл за 20–25 мин), что требуется при проведении диагностических исследований (в частности, для получения индуцированной мокроты). Ультразвуковые ингаляторы не рекомендуются применять для ингаляций суспензий лекарственных средств (например, будесонида) и препаратов, обладающих высокой вязкостью (антибиотиков, муколитиков). Ультразвуковые ингаляторы, как правило, имеют высокую стоимость и отличаются меньшей долговечностью при эксплуатации из-за износа пьезокристалла.

В компрессорных ингаляторах генерация аэрозоля осуществляется сжатым воздухом или кислородом. Они состоят из компрессора, который является источником потока газа, и небулайзерной камеры, где происходит распыление жидкости. Небулайзер отличается от обычного ингалятора наличием специальной отражательной заслонки, избирательно удаляющей крупные частицы. Эта важная часть небулайзера определяет его основные характеристики. Принцип работы струйного небулайзера основан на законе Бернулли. Воздух из компрессора проходит через специальное отверстие небольшого размера (отверстие Вентури), на выходе из которого давление падает. Это приводит к увеличению скорости поступления газа и засасыванию жидкости через микротрубочки из резервуара. При встрече жидкости и воздушного потока происходит образование аэрозоля. Его крупные частицы оседают на заслонке и стенках камеры, подвергаясь повторному распылению. Мелкие частицы (размером 1–5 мкм) поступают в дыхательные пути. Количество респираторной фракции, как правило, составляет не менее 50% от общей аэрозольной мощности прибора. Рекомендуемый объем жидкости

для распыления в большинстве небулайзеров – 2–5 мл. Для его достижения в случаях необходимости к лекарственному препарату можно добавить физиологический раствор. Для этих целей нельзя использовать дистиллированную воду, поскольку это может способствовать развитию бронхоконстрикции. Скорость подачи газа в небулайзерах составляет 6–10 л/мин, время распыления – 5–10 мин.

Существует несколько типов компрессорных небулайзеров:

- обычный (конвекционный) небулайзер, который работает в постоянном режиме. Его основной недостаток заключается в том, что генерация аэрозоля происходит в фазу вдоха и выдоха больного, поэтому значительная часть аэрозоля поступает в атмосферу (около 60–70%) и лишь относительно небольшая – в легкие;
- небулайзер, генерирующий аэрозоль постоянно и управляемый вручную: в фазу выдоха больной имеет возможность самостоятельно прекращать поступление аэрозоля, уменьшая его потерю в атмосферу; он может использоваться у пациентов, отличающихся высокой дисциплиной;
- небулайзер, активируемый вдохом больного. Работает в переменном режиме, так как имеет специальный клапан (вентиль), закрывающийся при выдохе пациента, что значительно уменьшает потерю аэрозоля (около 35%);
- дозиметрический небулайзер (небулайзер, синхронизированный с дыханием). Генерирует аэрозоль строго в фазу вдоха благодаря специальному клапану, работой которого управляет электронный датчик. Его недостаток – большая продолжительность одной ингаляции и высокая стоимость прибора.

В комплект поставки небулайзера кроме компрессора и камеры для распыления, как правило, входят дополнительные насадки (мундштуки, лицевая маска, носовые канюли) и соединительные трубки. Лицевая маска используется для облегчения ингаляции у тяжелых больных и у детей до 4 лет.

Электронно-сетчатые небулайзеры представляют собой последние достижения медицинской техники с использованием нанотехнологии, они сочетают в себе практически полную бесшумность ультразвукового небулайзера и широкий спектр препаратов, который ранее могли обеспечить только компрессорные небулайзеры. Благодаря уникальной меш-технологии (от англ. mesh – “сетка, отверстие, ячейка сетки”) препараты не разрушаются под воздействием ультразвука. Результаты проведенных исследований подтвердили эффективность доставки как препаратов, распыляемых с помощью ультразвуковых небулайзеров, так и суспензии будесонида.

Принцип действия сетчатого ингалятора заключается в том, что сеточка совершает колебания на низких частотах и на ее поверхность попадает лекарственный препарат. Меш-мембрана в данном случае выступает в качестве просеивающего элемента, через который проходят микрочастицы лекарственного вещества. Недостатком является то,

что через сеточку нельзя пропустить вещества на масляной основе и нельзя использовать эфирные масла. Среди плюсов устройств такого типа – малые габариты, бесшумная работа, возможность использовать антибиотики, протеины, липосомы. При применении таких приборов значительно сокращается время ингаляции, а также ингаляцию можно проводить под любым углом наклона, даже горизонтально. Так как для расщепления лекарства используются колебания довольно низкой частоты, это позволяет сохранить структуру сложных органических веществ.

Для доставки в бронхи используются аэрозоли препаратов различных классов, таких как бронхолитики, муколитики, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), кромогликат и недокромил натрия, антибактериальные и другие лекарственные средства. На отечественном фармацевтическом рынке в настоящее время представлен широкий спектр лекарственных препаратов для ингаляционного применения, а также разнообразные средства их доставки в респираторный тракт.

Необходимо помнить, что категорически нельзя использовать для ингаляций через небулайзер эфирные масла и масляные растворы, а также суспензии и растворы, содержащие взвешенные частицы, в том числе настои и настойки трав, метилксантины, папаверин, платифиллин, антигистаминные препараты и системные глюкокортикостероиды (СГКС) (гидрокортизон, преднизолон).

Для проведения небулайзерной терапии используются только специально предназначенные для этих целей растворы лекарственных средств, разрешенные к применению Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации. При этом даже маленькая частица раствора в аэрозоле сохраняет все лекарственные свойства вещества, сами растворы не вызывают повреждения слизистой бронхов и альвеол, а упаковка в виде флаконов или небул позволяет удобно дозировать препараты как в стационарных, так и в домашних условиях.

Совсем недавно в нашей стране была зарегистрирована целая линейка генерических препаратов, предназначенных для небулайзерной терапии, включающая ИГКС будесонид (Буденит Стери-Неб) и три бронхолитика: салбутамол (Саламол Стери-Неб), ипратропия бромид (Ипратропиум Стери-Неб) и комбинацию салбутамол/ипратропия бромид (Ипрамол Стери-Неб).

Согласно определению Управления по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA), генерик – это лекарственный препарат, сравнимый с оригинальным препаратом по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, фармакологическим свойствам и показаниям к применению. Для качественных генериков характерно: отсутствие патентной защиты, более доступная цена, чем у оригинального препарата, почти полное соответствие оригинальному продукту по составу (вспомогательные вещества могут быть иными) и производимым эффектам, соот-

ветствие фармакопейным требованиям, производство в условиях GMP (Good Manufacturing Practice – “Надлежащая производственная практика”).

Всеми вышеперечисленными характеристиками обладают Стери-Небы. Препараты в небулах созданы по передовой технологии трехступенчатого “горячего запечатывания”, что обеспечивает максимальную стерильность. В каждом Стери-Небе содержится одна доза лекарственного вещества, и препарат полностью готов к применению (не требует разведения), что исключает ошибки дозирования [11]. Пластиковые ампулы Стери-Неба легко открываются. Лекарственные препараты, находящиеся в Стери-Небах, не содержат бензалкония хлорида и прочих консервантов, это делает их более безопасными, что очень важно при использовании в педиатрической практике.

В основе терапии бронхиальной обструкции лежит противовоспалительное лечение и применение бронхолитиков. Именно ИГКС являются важной составляющей противовоспалительной терапии БОС. В настоящее время небулизированный будесонид при обострении БА рассматривается в качестве альтернативы СГКС [12]. Преимуществом будесонида является гораздо меньший риск развития побочных эффектов и более быстрое действие препарата при ингаляционном назначении (в течение 1–3 ч), максимальное улучшение бронхиальной проходимости через 3–6 ч, снижение гиперреактивности бронхов и высокий профиль безопасности.

С учетом того, что в большинстве клинических исследований небулайзерной терапии будесонидом использовался оригинальный препарат Пульмикорт суспензия, для оценки сопоставимости результатов этих исследований с эффективностью Буденита Стери-Неб было выполнено сравнение фармацевтической эквивалентности указанных препаратов.

Прямое сравнение терапевтической эффективности и безопасности Буденита Стери-Неб (Teva, Израиль) и Пульмикорта суспензии (AstraZeneca, Великобритания) было проведено в многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании в когорте детей (от 5 лет до 11 лет 8 мес), доставленных в отделения неотложной помощи в связи с обострением БА (исследование III фазы в параллельных группах; 23 исследовательских центра в 6 странах – Эстонии, Израиле, Латвии, Польше, Колумбии и Мексике). В исследование было включено 302 ребенка. Буденит Стери-Неб (0,5 и 1,0 мг/2 мл) и Пульмикорт суспензия (0,5 и 1,0 мг/2 мл) значительно не различались по компонентному составу, размеру частиц суспензии, распределению частиц генерируемого аэрозоля по размерам, количеству будесонида во вдыхаемой смеси. Таким образом, по результатам химико-фармакологических исследований Буденита Стери-Неб и оригинального препарата Пульмикорт суспензия была выявлена эквивалентность суспензии будесонида двух производителей по основным показателям, влияющим на терапевтический эффект ИГКС. Была продемонстрирована терапевтическая эквивалентность и

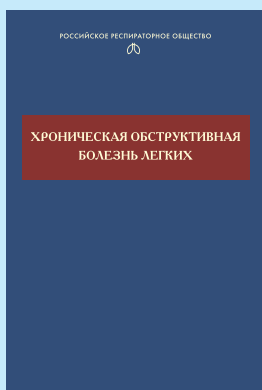
схожий профиль безопасности Буденита Стери-Неб и оригинального препарата Пульмикорт суспензия, что позволяет экстраполировать данные, полученные в исследованиях небулизированного будесонида [13].

Таким образом, в настоящее время именно ингаляционные методы доставки лекарственных препаратов признаны оптимальными для лечения детей с заболеваниями органов дыхания, в том числе больных БА. А появление на фармацевтическом рынке качественных генериков в форме Стери-Небов, в том числе будесонида (Буденит Стери-Неб), расширяет выбор врача-педиатра при терапии БОС у детей.

Список литературы

1. Ключников С.О. и др. Острые респираторные заболевания у детей: Пособие для врачей. М., 2009.
2. Национальная программа “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”. 4-е изд., перераб. и доп. М., 2012.
3. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под ред. Г.А. Самсыгиной. М., 2006.
4. Педанова Е.А. и др. // Матер. XIII Нац. конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2003. С. 188.
5. Волков И.К. // Леч. врач. 2003. № 8. С. 8.
6. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: Рук. для врачей. М., 1987.
7. Зайцева С.В. и др. // Леч. врач. 2000. № 3. С. 28.
8. Жестков А.В. и др. // Consilium Medicum. 2008. Т. 10. № 3. С. 99.
9. Фисенко В.П., Чичкова Н.В. // Врач. 2006. № 1. С. 56.
10. Giraud V., Roche N. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. № 2. P. 246.
11. Авдеев С.Н. // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 3. С. 36.
12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2009 // <http://www.ginasthma.org>
13. Авдеев С.Н., Бродская О.Н. // Научное обозрение респираторной медицины. 2011. № 3. С. 18.

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Овчаренко С.И. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

В монографии обобщен накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, биологические маркеры, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, эмфизема легких, легочная гипертензия, обострения, качество жизни, лечение, вакцинация, реабилитация и др. Впервые освещаются ранее не исследованные вопросы, касающиеся фенотипов заболевания, а также сопутствующих заболеваний, которые наиболее часто встречаются у больных ХОБЛ, в частности сочетание ХОБЛ с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом второго типа. Особого внимания заслуживают те разделы монографии, которые посвящены современным лечебным программам, изложенным с позиции медицины доказательств, а также предоперационной подготовке больных ХОБЛ, страдающих многочисленными сопутствующими заболеваниями. 568 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.

Приобрести ВСЕ книги издательства “Атмосфера” можно на сайте atm-press.ru

АТМОСФЕРА

atm-press.ru

На сайте atm-press.ru вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте atm-press.ru В **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете **ПОЛНУЮ** электронную версию журналов “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и брошюр.