

Легочная депозиция тиотропия у здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ

 О.Н. Бродская

НИИ пульмонологии ФМБА России

В настоящее время ни у кого не вызывают сомнений преимущества, которыми в терапии легочных заболеваний обладает ингаляционный метод доставки лекарственных препаратов. Ингаляционная терапия позволяет достичь более быстрого лечебного действия при меньшем риске системных нежелательных эффектов.

В отличие от аэрозольных ингаляторов при использовании **порошкового ингалятора** больному не требуется специально координировать вдох с активацией ингалятора, что позволяет увеличить частоту правильного применения устройства. По данным одного из исследований, технически правильно пользовались порошковыми ингаляторами 59% пациентов, в то время как дозированный аэрозоль корректно использовали лишь 43% пациентов. Однако и при использовании порошковых ингаляторов существует ряд типичных проблем: неправильное использование устройства, влияние повышенной влажности на ингалируемые частицы лекарства, зависимость эффективности ингаляции от создаваемого пациентом инспираторного потока.

Некоторые жизненно важные при **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)** препараты существуют только в форме порошковых ингаляторов. Так, **тиотропий (Спирива)** выпускается в виде капсул с порошком для ингаляций, которые применяют с помощью ингалятора **ХандиХалер**. Тиотропий — антихолинергический препарат, чье пролонгированное 24-часовое бронхолитическое действие реализуется благодаря длительному взаимодействию с

M_1 - и особенно M_3 -рецепторами бронхов и быстрой диссоциации с M_2 -рецепторами. В клинических исследованиях доказано, что тиотропий при ХОБЛ обладает выраженным бронхолитическим действием, уменьшает степень гиперинфляции легких и выраженность одышки, улучшает переносимость физических нагрузок, уменьшает частоту обострений и скорость снижения функции легких. В международном руководстве GOLD (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ) тиотропий рекомендуется к применению при всех стадиях ХОБЛ начиная со среднетяжелой.

При использовании Спиривы, как и любого другого ингаляционного препарата, возможны ошибки в технике ингаляции из-за недостаточного обучения пациента. В то же время влияние повышенной влажности на ингалируемые частицы (чаще всего это происходит при выдохе пациента в ингалятор) для тиотропия не имеет значения, так как каждая доза для ингаляции содержится в отдельной капсуле.

В отношении тиотропия и других активированных вдохом порошковых ингаляторов высказываются опасения о том, что пациенты с ХОБЛ из-за сниженной функции легких не смогут создать достаточный инспираторный поток, это ухудшит попадание лекарственного препарата в легкие и снизит его эффективность. Вследствие подобных сомнений некоторые пациенты с тяжелыми обструктивными нарушениями не получают наиболее действенных при ХОБЛ препаратов.

Эффективность ингаляционной доставки тиотропия у здоровых людей и больных ХОБЛ

Параметр	Здоровые люди	Легкая ХОБЛ	Среднетяжелая ХОБЛ	Тяжелая ХОБЛ
Доза на выходе из ингалятора, % от номинальной дозы	41	47	49	42
Легочная депозиция, % от номинальной дозы	18	19	22	18
Легочная депозиция, % от дозы на выходе из ингалятора	43	41	43	42

Для проверки обоснованности этих сомнений был проведен ряд исследований. Chodosh S. et al. изучали, какова респираторная фракция частиц тиотропия (размером <5 мкм) при ингаляции с инспираторными потоками в диапазоне от 60 до 20 л/мин. Выяснилось, что ингаляция Спиривы оказывается эффективной даже при минимальном потоке (20 л/мин), а такой инспираторный поток могут создать даже пациенты с крайне тяжелой ХОБЛ.

Исследование **легочной депозиции тиотропия с радиоактивной меткой** (Brand P. et al.) было призвано оценить долю частиц тиотропия, достигающих своих мишеней в легких у больных ХОБЛ и здоровых добровольцев.

В исследование было включено 20 человек — 5 здоровых добровольцев и 15 пациентов с ХОБЛ: 4 пациента с легкой ХОБЛ, 6 — со среднетяжелой и 5 — с тяжелой. Все больные ХОБЛ были курильщиками со стажем курения не менее 10 пачек-лет. Здоровые добровольцы ранее не курили или прекратили курение как минимум 5 лет назад (стаж курения не более 5 пачек-лет). Тяжесть ХОБЛ в исследовании определяли согласно объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) до использования бронхолитиков: легкая ХОБЛ — ОФВ_1 50–70% от должного, среднетяжелая ХОБЛ — ОФВ_1 35–50% от должного, тяжелая ХОБЛ — ОФВ_1 $<35\%$ от должного.

В течение 14 дней пациенты получали ингаляции тиотропия (18 мкг 1 раз в сутки). На 15-й день пациенты ингалировали две капсулы тиотропия, меченного радиоактивным технецием ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), из стандартно-

го ХандиХалера. Выдох производился через специальный фильтр. Сразу после ингаляции при помощи гамма-камеры регистрировали распределение радиоактивного препарата в организме (в легких, ротоглотке, трахее, пищеводе и желудке). Для того чтобы обозначить границы легких, ротоглотки и желудка, параллельно проводилось вентиляционное сканирование с криптоном ($^{81\text{m}}\text{Kr}$). При помощи специального счетчика измерялась радиоактивность в неиспользованной капсуле тиотропия, фильтре выдоха, использованной капсуле и ингаляторе. Затем были рассчитаны доза тиотропия на выходе из ингалятора, его легочная и внелегочная депозиция по отношению к номинальной дозе. Параметры функции внешнего дыхания измерялись непосредственно перед ингаляцией радиоактивно меченного препарата.

Пробы крови для изучения фармакокинетических параметров тиотропия брали на 14-й день через 5, 10, 20 мин и 1, 2, 4, 8 ч после ингаляции, а также на 15-й день — через 20 мин и 2 ч после ингаляции. Анализы мочи собирали на 14-й и 15-й день в интервале 0–4 и 4–8 ч после ингаляции. Оценивались следующие фармакокинетические параметры: максимальная концентрация тиотропия в плазме крови, площадь под кривой концентрации тиотропия в плазме в течение 4 ч после ингаляции и экскреция тиотропия с мочой за 8 ч после ингаляции.

В исследовании не было обнаружено значимых различий **дозы на выходе из ингалятора** между группой здоровых лиц (41% от активности заполненной капсулы) и пациентами с ХОБЛ — 42–49% (таблица). **Легоч-**

ная депозиция в процентах от номинальной дозы (активности заполненной капсулы) составляла 18–22%, а по отношению к дозе на выходе из ингалятора — 41–43%. Таким образом, различий в легочной депозиции тиотропия в зависимости от параметров спирометрии и тяжести ХОБЛ обнаружено не было. Также не выявлено различий во внелегочной депозиции тиотропия между здоровыми добровольцами и пациентами с ХОБЛ различной степени тяжести.

Экскреция тиотропия с мочой не различалась между группами, тогда как максимальная концентрация тиотропия в плазме крови была значимо выше у пациентов с ХОБЛ (12,4–16,2 пг/мл) по сравнению со здоровыми добровольцами (7,5 пг/мл). ОФВ₁ достоверно не коррелировал с максимальной концентрацией тиотропия в крови или площадью под фармакокинетической кривой.

Таким образом, исследование Brand P. et al. продемонстрировало, что при ингаляции тиотропия (Спиривы) с помощью ХандиХалера доставленная доза и легочная де-

позиция существенно не различаются у здоровых добровольцев и пациентов с различной тяжестью ХОБЛ. Эти данные позволяют использовать Спириву у пациентов с тяжелой ХОБЛ без каких-либо сомнений относительно эффективности доставки через ХандиХалер и без коррекции дозы.

Рекомендуемая литература

- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2003.
- Brand P., Meyer T., Weuthen T. et al. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Clin. Pharmacol. 2007. V. 47. P. 1335–1341.
- Chodosh S., Flanders J.S., Kesten S. et al. Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity // J. Aerosol Med. 2001. V. 14. № 3. P. 309–315.
- Rau J.L. Practical problems with aerosol therapy in COPD // Respir. Care. 2006. V. 51. № 2. P. 158–172.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166.