

Основные аспекты использования ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов в лечении заболеваний дыхательных путей

✎ А.Б. Строк, Ж.А. Галеева

*Кафедра клинической фармакологии Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Рассмотрены вопросы рационального использования современных средств доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути при обструктивных заболеваниях легких — дозированного аэрозольного ингалятора, порошкового ингалятора, небулайзера, спейсера. Обсуждаются данные сравнительных клинических исследований фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов.

Ключевые слова: дыхательные пути, ингаляторы, обструктивные заболевания легких.

Преимущества ингаляционного введения лекарственных препаратов включают легкость применения, эффективность небольших доз, быстрый ответ на препарат в результате быстрого всасывания, проникновение необходимого препарата к наиболее отдаленным участкам дыхательной системы, возможность введения газообразных и летучих веществ. Ингаляционное введение лекарственных препаратов используется чаще всего при заболеваниях дыхательных путей, так как позволяет оказывать непосредственное местное действие с минимальными побочными эффектами.

Основным преимуществом местного назначения препаратов является возможность достижения высокой локальной концентрации с минимальной концентрацией в системном кровотоке. Однако применительно к респираторной медицине реализация этой возможности зависит как от степени проникновения лекарственного вещества в бронхиальное дерево (бронхи, бронхиолы, альвеолы), так и от химической структуры препарата, а именно от липо-

фильности молекул действующего вещества. Отложение препарата в дыхательных путях называется легочной депозицией (ЛД).

Основные механизмы ЛД:

- инерционное столкновение, которое осуществляется в верхних дыхательных путях, в глотке, гортани и в местах бифуркации дыхательных путей;
- седиментация (оседание), ответственная за ЛД частиц аэрозоля, которые не подверглись столкновению при вхождении в легкие;
- диффузия, ответственная за ЛД частиц с размерами менее 0,5 мкм.

Чем больше частиц препарата подвергается инерционному столкновению и оседает в верхних дыхательных путях, в глотке, тем больше препарата путем всасывания попадает в системный кровоток, оказывая системное действие.

Депозиция частиц аэрозоля в дыхательных путях зависит от их размера:

- 5–10 мкм — осаждение в ротоглотке, гортани и трахее;
- 2–5 мкм — осаждение в нижних дыхательных путях;
- 0,5–2 мкм — осаждение в альвеолах;
- менее 0,5 мкм — не осаждаются в легких.

Контактная информация: Строк Алина Борисовна, (499) 261-25-90

Разные ингаляционные средства доставки лекарственных средств характеризуются различной величиной респираторной фракции, т.е. выраженной в процентах доли респираторных частиц в аэрозоле. Респираторные частицы — это частицы с аэродинамическим диаметром <5 мкм (именно они проникают в нижние дыхательные пути).

Средства доставки лекарственного вещества

Общепринятыми ингаляционными средствами доставки лекарственного вещества являются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), ДАИ со спейсерами, дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры.

Дозированные аэрозольные ингаляторы являются наиболее популярными и распространенными в мире системами доставки лекарственных аэрозолей. Достоинствами ДАИ являются их удобство, портативность, возможность быстрого их использования, низкая стоимость. Доля ДАИ среди всех систем доставки достигает 68–80%, а общий мировой объем производства и сбыта ингаляционных препаратов в виде ДАИ составляет не менее 500 млн. в год.

На ЛД при использовании ДАИ влияют **пропеллент** и **техника ингаляции**. При использовании в ДАИ в качестве пропеллента гидрофторалкана (HFA) частицы аэрозоля имеют меньшие размеры, чем в ДАИ с пропеллентом хлорфторуглеродом (CFC, фреон). Например, частицы, образуемые в ДАИ беклометазона с HFA, имеют размер 1,1 мкм, тогда как у частиц ДАИ беклометазона с CFC размер 3,5 мкм.

У больных с хорошей координацией вдоха и высвобождения аэрозоля ЛД препарата (18,6%) в 2,6 раза больше, чем у пациентов с неадекватной техникой использования ДАИ (7,2%). Трудности возникают с синхронизацией вдоха и момента нажатия на баллончик. Однако даже при соблюдении техники ингаляции менее 20% дозы препарата достигает нижних отделов дыхатель-

ных путей, а большая часть этой дозы оседает в ротоглотке и затем проглатывается. Для преодоления этих недостатков были разработаны следующие системы доставки, дополняющие ДАИ: оптимизатор (аутохалер), спейсер, лицевая маска (используется у детей первых двух лет жизни), синхронер.

Спейсер представляет собой объемную насадку на ингалятор, которая увеличивает расстояние между ингалятором и полостью рта больного. В результате возрастает временной интервал от выброса лекарства из баллончика до его попадания в полость рта, благодаря чему облако аэрозоля успевает потерять излишнюю скорость, а пропеллент испаряется. Поскольку скорость струи аэрозоля снижается, уменьшается и воздействие на заднюю стенку глотки. Больные реже ощущают холодовой эффект фреона, и у них реже возникает рефлекторный кашель. Таким образом, не только уменьшаются местные побочные эффекты от применения лекарственного препарата, но и снижается риск системного воздействия с вытекающими отсюда последствиями.

Комбинация ДАИ со спейсером большого объема (более 750 мл) к тому же дает возможность вводить препараты в больших дозах, что особенно актуально при купировании тяжелых приступов бронхиальной астмы (БА) бронхолитиками, а также увеличивает величину респираторной фракции препарата. Эффективность этой комбинации сопоставима с эффективностью небулайзеров.

Дозированные порошковые ингаляторы характеризуются тем, что респираторные частицы сухого вещества ДПИ аэродинамически более стабильны, чем частицы ДАИ. Они транспортируются в легкие со скоростью потока воздуха, а не со скоростью струи пропеллента, не меняют своего размера и формы после высвобождения из устройства, а потому обеспечивают большую ЛД — до 30%.

По типу дозирования все ДПИ можно разделить на три класса:

1) однократные капсульные — препарат находится в желатиновых капсулах, кото-

Преимущества и недостатки ингаляций с помощью небулайзера

Преимущества	Недостатки
• Нет необходимости координации нажатия баллончика и вдоха • Возможно проведение высокодозной терапии при тяжелой обструкции бронхов • Генерируются относительно однородные высокодисперсные частицы аэрозоля • Возможно включение в рабочий контур аппаратуры подачи кислорода или искусственной вентиляции легких • Отсутствует пропеллент	• Недостаточная портативность (громоздкость), шумность • Необходим постоянный источник питания • Требуется специальное обучение пациента или родственников работе с прибором • Значительная продолжительность ингаляции • Возможна микробная контаминация аппаратуры • Высокая стоимость

рые помещают в ингалятор и перед использованием прокалывают (Спинхалер, Роталер, ХандиХалер, Аэролайзер);

2) мультидозовые резервуарного типа — весь препарат содержится в резервуаре, и перед ингаляцией необходимо провести манипуляции для высвобождения дозы препарата (Турбухалер, Циклохалер, Изихалер, Кликхалер, Твистхалер и др.);

3) мультидозовые блистерные — препарат (от 4–8 до 60 разовых доз) содержится в блистерах, перезарядки в процессе лечения не требуется (Дискхалер, Мультидиск, Дискус, Аккухалер).

Опыт использования ДПИ показал, что они лишены ряда недостатков, свойственных ДАИ: отсутствует раздражающий эффект, связанный с большой скоростью поступления вдыхаемых частиц; не требуется координации вдоха и активации ингалятора; отсутствует пропеллент.

Блистерные ингаляторы успешно решают проблему защиты лекарственного вещества от влаги и обеспечивают довольно высокую точность дозирования.

Одним из серьезных недостатков ДПИ является необходимость значительного инспираторного усилия для ингаляции (требуемая скорость воздушного потока при вдохе для большинства ингаляторов >60 л/мин). При использовании ДПИ существует реальный риск увеличения орофарингеальной депозиции лекарственного средства, что особенно актуально для глюкокортикостероидов (ГКС).

Небулайзеры представляют собой ингаляционные устройства, разработанные для превращения жидкого лекарственного средства в аэрозоль, отличающийся относительно небольшими размерами генерируемых частиц (от 1 до 5 мкм). Небулайзеры делятся на ультразвуковые и компрессионные. Ультразвуковой небулайзер распыляет лекарственный препарат посредством воздействия на него ультразвуковых волн, компрессионный — воздействием воздуха под давлением. В обоих случаях создается аэрозольная взвесь частиц лекарственного препарата, и больной вдыхает ее через мундштук или лицевую маску. Доза препарата доставляется в течение 10–15 мин, пока пациент нормально дышит. Преимущества и недостатки ингаляций с помощью небулайзера представлены в таблице.

Средства доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути и правильность их использования играют важную роль в лечении обструктивных заболеваний как у взрослых, так и у детей. По данным литературы, правильно используют ДАИ примерно 22% взрослых и 20% детей. При сравнительном исследовании различных ингаляционных устройств было выявлено, что при использовании устройств, активируемых вдохом, у 91% больных отмечалась хорошая техника ингаляций, тогда как при использовании обычных ДАИ — только у 79%.

Для повышения эффективности ингаляционной терапии и уменьшения числа не-

желательных побочных реакций в лечении бронхообструктивных заболеваний исследования ведутся не только в области создания оптимальных средств доставки препаратов, но и в плане определения оптимальных режимов дозирования лекарственных средств.

Фиксированные комбинации лекарственных средств при лечении БА

Согласно современным рекомендациям по лечению БА, потребность в комбинированной терапии достаточно высока и возникает уже на второй ступени терапии, когда пациенты получают базисные средства — ингаляционные ГКС (ИГКС) или антилейкотриеновые препараты — и нуждаются в дополнительном использовании бронхорасширяющих средств. С этой целью в настоящее время рекомендуется добавление β_2 -агонистов длительного действия (ДДБА). Соединение двух препаратов (ГКС и ДДБА) в одном ингаляторе (фиксированная комбинация) облегчает пациенту выполнение назначений врача и потенциально улучшает комплайнс. Было показано, что комплайнс при двукратном суточном применении ингаляционного препарата при БА составляет 71%, при трехкратном — снижается до 34%, а при четырехкратном — до 18%. Поэтому чем проще режим дозирования и чем активнее препарат, тем эффективнее сотрудничество пациента с врачом и лучше результаты лечения.

Положительными сторонами фиксированных ингаляционных препаратов ГКС и длительнодействующих бронходилататоров являются: удобство для пациентов, так как отпадает необходимость одновременного использования двух ингаляторов; возможность подбора оптимальных доз препаратов в зависимости от тяжести БА без изменения числа ингаляций в сутки. Немаловажное значение имеет и лучшее соотношение стоимость/эффективность при использовании комбинированных ингаляционных препаратов.

В настоящее время в РФ представлены следующие комбинированные ингаляционные препараты: серетид (флутиказона пропионат + салметерола ксинафоат) и симбикорт (будесонид + формотерола фумарат).

Сравнение эффективности различных фиксированных комбинаций проводилось в исследовании COSMOS (2143 больных БА в 246 центрах 16 стран). Оценивалась эффективность будесонида/формотерола (БД/Ф) в качестве поддерживающей терапии и терапии “по требованию” в сравнении с поддерживающей терапией препаратом флутиказон/салметерол (ФЛ/С) в сочетании с применением сальбутамола по потребности. В исследовании принимали участие пациенты не моложе 12 лет, болеющие БА не менее 6 мес, получавшие ежедневно ≥ 500 мкг будесонида или флутиказона (или ≥ 1000 мкг другого ИГКС) в течение ≥ 1 мес до исследования. Пациенты имели объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) до приема тербуталина 40–90% от должного и ≥ 1 тяжелого обострения длительностью > 2 нед в пределах 12 мес до включения в исследование. Потребность в препаратах составляла ≥ 4 раз/сут в течение 7 дней вводного периода. Критерием исключения было использование БД/Ф или ФЛ/С в течение последних 3 мес до начала исследования. Длительность исследования составила 12 мес. Подростки и взрослые с БА имели средние исходные значения $ОФВ_1$ (73% от должного) и среднюю суточную дозу принимаемого ИГКС (884 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат). Они были рандомизированы в две группы: 1) БД/Ф в дозе 160 мкг/4,5 мкг по 2 ингаляции в день в сочетании с дополнительным приемом БД/Ф по потребности; 2) ФЛ/С в дозе 250 мкг/50 мкг по 2 ингаляции в день с сальбутамолом по потребности. Спустя 4 нед с учетом клинической картины дозы препаратов в обеих группах могли быть изменены. Оценивалось время до первого тяжелого обострения БА, приводящего к госпитализации либо к обращению за неотложной медицинской помощью и к назначению пероральных ГКС более чем на

3 дня. Оценивали число и длительность тяжелых обострений и число дней приема пероральных ГКС.

Оба режима терапии привели к улучшению всех клинических показателей эффективности по сравнению с исходным уровнем и хорошо переносились.

Сравнение режима гибкого дозирования комбинаций ИГКС и ДДБА с назначением фиксированной комбинации проводилось по данным 8 многоцентровых рандомизированных исследований, в которые включались пациенты с БА средней степени тяжести. В большинстве из проведенных исследований результатом стало уменьшение суммарной дозы ИГКС на 15% в группе гибкого дозирования. В то же время необходимо отметить недостатки режима гибкого дозирования: во-первых, данный режим подходит лишь для комплаентных больных, которые способны не только усвоить, но и правильно выполнять рекомендации врача, а также ежедневно фиксировать симптомы заболевания; во-вторых, врач должен обучить больного и строго контролировать его действия.

Применение фиксированных комбинированных препаратов при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

Для лечения ХОБЛ стабильного течения и при обострениях применяются ДДБА и ИГКС. Сочетание этих препаратов в случае ХОБЛ позволяет улучшить приверженность режимам лечения и повысить его эффективность. Была проведена оценка комбинированной терапии ФЛ/С в сравнении с плацебо либо с другими препаратами у взрослых пациентов с ХОБЛ. Метаанализ 6 клинических исследований, включавших 4118 пациентов, у которых использовались комбинации ФЛ/С и БД/Ф, показал, что лечение комбинированными препаратами было эффективнее, чем лечение плацебо, по таким параметрам, как среднее число обострений, качество жизни и легочная функция. Лечение комбинацией ФЛ/С

способствовало незначительному сокращению числа обострений по сравнению с таковым при терапии любым из ее составляющих (флутиказон или салметерол). Комбинация БД/Ф была более эффективна в снижении количества обострений, чем формотерол. Не было никаких существенных различий в назначении БД/Ф в сравнении с будесонидом (по числу обострений). По сравнению с плацебо терапия комбинациями ИГКС/ДДБА приводила к клинически значимому улучшению качества жизни и симптоматики, а также к снижению числа обострений ХОБЛ.

Заключение

Эффективность ингаляционной терапии при заболеваниях дыхательных путей зависит не только от фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Правильно выбранные средства доставки препаратов и правильная техника выполнения ингаляции обеспечивают создание высоких концентраций лекарственных препаратов в дыхательных путях, позволяют избежать их передозировки и повышают комплаинс больных. Правильно выбранный режим дозирования лекарственных средств в совокупности с вышеизложенными факторами обеспечивает адекватный контроль за течением обструктивных болезней дыхательных путей.

Рекомендуемая литература

- Авдеев С.Н.* Небулайзерная терапия при бронхиальной астме (часть 2) // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2001. № 1 (2). С. 22–25.
- Авдеев С.Н.* Новая бесфреоновая технология ингаляционной терапии // Consilium Medicum. Пульмонология. 2005. Т. 7. № 1. С. 27–30.
- Авдеев С.Н.* Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 5. С. 255–262.
- Огородова Л.М.* Системы ингаляционной доставки препаратов в дыхательные пути // Пульмонология. 1999. № 1. С. 84–87.

Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Пути повышения кооперативности больных бронхиальной астмой // Астма.ru. 2001. Пилот. вып. С. 25–28.

Цой А.Н. Преимущества и недостатки приспособлений для индивидуальной ингаляционной терапии // Пульмонология. 1997. № 3. С. 71–74.

Цой А.Н., Архипов В.В., Чанурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. 2007. № 3. С. 34–40.

Aalbers R., Backer V., Kava T.T.K. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma // Curr. Med. Res. Opin. 2004. V. 20. № 2. P. 225–240.

Calverley P., Anderson J., Bartolome C. et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. P. 775–789.

Dal Negro R.W., Pomari C., Tognella S. et al. Salmeterol & fluticasone 50 microg/250 microg bid in combination provides a better long-term control than salmeterol 50 microg bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline // Pulm. Pharmacol. Ther. 2003. V. 16. P. 241–246.

Giraud V., Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. № 2. P. 246–251.

Nannini L., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. № 3. P. CD003794.

Main Aspects of Use of Inhalational Medications Delivery Systems in Treatment of Upper Respiratory Tract Diseases

A.B. Strok and Zh.A. Galeeva

We reviewed rational use of contemporary methods of delivery of medications into respiratory pathways in obstructive pulmonary disease: dosed spray inhalator, powder inhalator, nebulizer and spacer. Data of comparative clinical studies of fixed combinations of inhalational glucocorticoids with β_2 -agonists are discussed.

Key words: respiratory pathways. inhalators, pulmonary obstructive diseases.



Продолжается подписка на журнал **“Лечебное дело”** – периодическое учебное издание РГМУ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832.