

Влияние средств доставки ингаляционных препаратов на эффективность лечения бронхиальной астмы

Н.П. Княжеская, Ю.К. Новиков

Важной вехой в истории ингаляционных средств доставки стал день, когда 13-летняя девочка, болеющая бронхиальной астмой, сказала своему отцу – президенту фармацевтической компании Riker Laboratories, что лекарства для лечения астмы надо попробовать заправлять в такие же баллончики, как лак для волос. В 1956 г. группа под руководством Charles Thiel представила первый **дозированный аэрозольный ингалятор** (ДАИ), без применения которого сейчас уже невозможно представить терапию хронических обструктивных заболеваний легких [12].

Ингаляционный путь введения лекарств является основным при бронхиальной астме (БА), поскольку создает высокие концентрации препарата в нижних дыхательных путях и позволяет свести к минимуму системные нежелательные эффекты. Но при этом ингаляционный путь доставки является одним из самых сложных, так как неправильная техника ингаляции не только не обеспечит поступления адекватных доз препарата в легкие, но и может вызывать местные нежелательные эффекты за счет депозиции препарата в ротоглотке и трахее. Поэтому трудно не согласиться с утверждением Fink J.B. [5], что эффективность ингаляционной терапии у больных с хроническими заболеваниями легких на 10% определяется самим лекарственным препаратом, а на 90% – правильной техникой ингаляции. Врач, назначающий ингаляционные препараты, на каждом приеме должен проверять правильность выполнения ингаляционного маневра [12]. К сожалению, нередки случаи, когда при назначении ингаляторов врачи не объясняют пациентам технику ингаляции и не проверяют ее правильность при последующих визитах.

Преимущества ингаляционной терапии являются:

- создание высокой концентрации лекарственного препарата в легких;
- отсутствие биотрансформации лекарственного препарата (связывания с белками крови, модификации в печени и др.) до начала его действия;

- уменьшение выраженности системного действия лекарства и его общей дозы.

Но ингаляционный метод доставки имеет и ряд существенных **недостатков**:

- технологические сложности при изготовлении специальных лекарственных форм и ингаляционных устройств;
- необходимость обучения больного технике выполнения ингаляций;
- зависимость эффективности лечения не только от самого препарата, но и от полноты его доставки к органу-мишени;
- возможность местного раздражающего действия, высокая доля депозиции препаратов в ротоглотке (около 80%);
- невозможность доставки больших доз;
- ошибки, допускаемые пациентами.

Ингаляционные устройства и их особенности

Дозированные ингаляторы представлены обычными ДАИ (активируемыми нажатием на баллончик), активируемыми вдохом ДАИ и порошковыми ингаляторами (ПИ).

Первым ПИ был Спинхалер – устройство для ингаляции кромогликата натрия, содержащегося в капсулах. Затем были разработаны многие другие ПИ:

- однократные капсульные (Ротакхалер, Аэролайзер, Хандихалер);
- многократные резервуарные (Турбухалер, Циклохалер и др.);
- многократные блистерные (Дискхалер, Мультидиск и др.).

Несмотря на создание современных ПИ, наиболее широко используемым типом ингаляторов остаются ДАИ. Эти устройства известны своей надежностью, простотой, компактностью, а также относительно малой стоимостью. Однако проведение ингаляции с помощью ДАИ сопряжено с определенными трудностями. Основная проблема связана с необходимостью для пациента синхронизировать вдох с нажатием на баллончик. Результаты клинических исследований показали, что оптимальную технику ингаляции (предварительное встряхивание баллончика; правильное положение ингалятора донцем вверх; глубокий вдох, нача-

Российский государственный медицинский университет, кафедра пульмонологии факультета усовершенствования врачей.

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент.

Юрий Константинович Новиков – профессор, зав. кафедрой.

тый одновременно с распылением препарата; только однократное нажатие на баллончик; последующая задержка дыхания) соблюдали лишь 22% взрослых и 20% детей [8]. Таким образом, около 80% пациентов испытывают сложности с использованием ДАИ.

Другая проблема, связанная с применением ДАИ, состоит в наличии газа-носителя. До недавнего времени в качестве пропеллента в ДАИ использовался фреон (хлорфторуглерод). Высокая начальная скорость струи аэрозоля и эффект охлаждения, обусловленные свойствами фреона, зачастую становились причиной рефлекторной остановки вдоха в момент контакта аэрозоля с ротоглоткой, а также парадоксального бронхоспазма. Это еще больше нарушало технику ингаляции, способствуя увеличению орофарингеальной депозиции препарата и риска нежелательных эффектов.

В связи с выявлением роли фреона в антропогенном разрушении озонового слоя Земли согласно Монреальскому протоколу (1987 г.) выпуск фреонсодержащих аэрозолей должен быть прекращен, а полный переход на бесфреоновые ДАИ должен быть завершен к 2010 г. [9]. Альтернативой фреону стал экологически безопасный пропеллент – гидрофторалкан (ГФА), не только не снижающий эффективности лекарственных препаратов, применяемых с помощью ДАИ, но и обеспечивающий определенные преимущества. Меньшая скорость струи аэрозоля и ее более комфортная температура облегчили проведение ингаляции с помощью ДАИ ГФА.

Для решения проблемы координации вдоха с активацией ДАИ предложено два принципиальных решения: применение ДАИ со спейсером (резервуарной камерой) и использование ДАИ, активируемых вдохом. В обоих случаях устраняется необходимость для пациента делать вдох синхронно с активацией устройства. Помимо решения проблемы координации вдоха, применение ДАИ со спейсером позволяет также замедлить струю аэрозоля и уменьшить орофарингеальную депозицию препарата за счет осаждения крупных частиц на стенках камеры (респираторные частицы остаются во взвешенном состоянии до 30 с). Основным недостатком спейсеров является громоздкость и связанные с этим неудобства их использования и ношения с собой.

Ингалятор Легкое Дыхание

ДАИ, активируемые вдохом, в России представлены ингаляторами Легкое Дыхание: это препараты беклометазона дипропионата (БДП) – Беклазон Эко Легкое Дыхание – и сальбутамола – Саламол Эко Легкое Дыхание. Для активации ингалятора Легкое Дыхание достаточно открыть крышку устройства и произвести глубокий вдох. Клинические исследования показали, что больные очень быстро обучаются технике выполнения ингаляций с использованием ДАИ Легкое Дыхание.

Особенностью ингалятора Легкое Дыхание является активация ингалятора при минимальной скорости вдоха (10 л/мин), что гарантирует поступление необходимого ко-

личества препарата в бронхиальное дерево даже при выраженной обструкции дыхательных путей. Отсутствие необходимости нажимать на баллончик делает ингалятор Легкое Дыхание оптимальным и для лечения детей, у которых проблемы с использованием обычного ДАИ носят непреодолимый характер.

Ингалятор Легкое Дыхание комплектуется небольшим спейсером-оптимизатором (объем 50 мл). Особенностью спейсера этого типа является возможность выполнять вдох без предварительного впрыскивания дозы препарата в спейсер. Использование оптимизатора имеет большое значение для уменьшения орофарингеальной депозиции препаратов и, следовательно, риска развития нежелательных эффектов. Степень уменьшения орофарингеальной депозиции сопоставима с таковой при применении спейсеров большего объема и достигает 70–80%.

В ряде работ было продемонстрировано быстрое обучение правильной технике ингаляции с помощью ингалятора Легкое Дыхание, которую смогли показать 91% больных [6]. Безусловно, простота использования ингалятора Легкое Дыхание способствует улучшению комплайенса больных и, как следствие, обеспечивает высокую эффективность терапии.

Преимуществами ДАИ Легкое Дыхание являются:

- простота ингаляции;
- гарантированное высвобождение препарата в момент вдоха;
- высокая легочная депозиция;
- предпочтения больных по сравнению с другими устройствами.

Беклазон Эко Легкое Дыхание

БДП был первым синтезированным ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС), успешно примененным в лечении пациентов с БА, и до настоящего времени он не утратил своего значения, являясь одним из наиболее часто используемых ИГКС. Длительное использование БДП подтвердило его безусловную эффективность и безопасность; он разрешен к применению у детей и беременных женщин. В современных клинических руководствах эквивалентные дозы ИГКС у взрослых рассчитываются по БДП.

Беклазон Эко Легкое Дыхание – это бесфреоновый активируемый вдохом ДАИ, содержащий в одной дозе 50, 100 или 250 мкг БДП. Пропеллентом служит ГФА, каждый ингалятор содержит 200 доз.

Беклазон Эко Легкое Дыхание создает ультрамелкодисперсный аэрозоль БДП с уменьшенным размером частиц лекарственного препарата. За счет этого значительно увеличивается респираторная фракция и легочная депозиция препарата. В исследовании с радиоактивной меткой (рисунок) установлено, что у здоровых добровольцев при использовании ультрамелкодисперсного аэрозоля БДП (ингалятор Легкое Дыхание) легочная депозиция превышает 50%, и только сравнительно небольшое его количество оседает в ротоглотке (28%). Использование обычного

фреонсодержащего ДАИ обеспечивает легочную депозицию БДП не более 10% [7]. Это позволяет использовать ультрамелкодисперсный аэрозоль БДП (Беклазон Эко Легкое Дыхание) в дозах, вдвое меньших по сравнению с фреонсодержащими ДАИ БДП [1, 4].

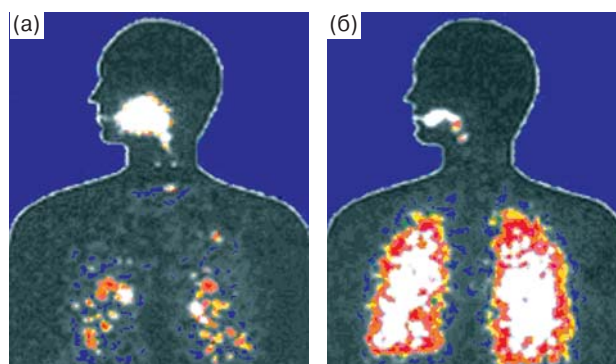
В исследовании, проведенном в НИИ пульмонологии Росздрава [1], сравнивали ультрамелкодисперсный БДП (ДАИ Беклазон Эко и Беклазон Эко Легкое Дыхание) и БДП с обычным размером ингаляционных частиц (бесфреоновый немелкодисперсный БДП в виде ДАИ). Ультрамелкодисперсный БДП при использовании во вдвое меньшей суточной дозе по своей клинической эффективности оказался сравнимым с бесфреоновым немелкодисперсным БДП. На фоне терапии этими препаратами при соотношении доз 1 : 2 наблюдалось достоверное и клинически значимое улучшение качества жизни больных, при этом оба режима терапии не отличались по влиянию на домены качества жизни. Сравниваемые препараты БДП хорошо переносились больными, число нежелательных эффектов было невелико и практически не различалось между группами.

В клинических исследованиях также установлено, что применение ультрамелкодисперсного БДП (Беклазон Эко Легкое Дыхание) в дозе 800 мкг/сут столь же эффективно и безопасно, как использование флутиказона ГФА в дозе 1000 мкг/сут [2].

В исследовании D. Price et al. [10] отмечено значительное улучшение контроля БА у пациентов, получавших ИГКС с помощью ингалятора Легкое Дыхание, по сравнению с использовавшими традиционные ДАИ. Тенденции улучшения состояния на фоне использования Легкого Дыхания наблюдались как у детей, так и у взрослых, и эти тенденции достигли статистической значимости по важным показателям контроля БА: частоте курсов пероральных ГКС при обострениях БА и числу посещений врача общей практики по поводу БА; уменьшилось использование β_2 -агонистов, антибиотиков. Оптимальный выбор ингаляционного устройства важен как для клинических результатов лечения, так и для затрат на общемедицинскую помощь. В попытке сделать лечение более доступным врачи при выборе способа доставки нередко принимают в расчет в основном стоимость ингалятора. Однако прямые расходы на выписываемое лекарство не являются определяющим фактором в структуре общей стоимости лечения БА, и данные исследования D. Price et al. показывают, как ненамного более дорогой ингалятор дает лучший клинический результат, позволяя более эффективно использовать медицинские ресурсы.

Саламол Эко Легкое Дыхание

Саламол Эко Легкое Дыхание – активируемый вдохом ДАИ с пропеллентом ГФА, содержащий селективный β_2 -агонист сальбутамол (100 мкг в 1 дозе). Механизм активации вдохом позволяет использовать этот ингалятор пациентам с тяжелой обструкцией дыхательных путей, даже когда скорость вдоха недостаточна для применения других ингаляционных устройств. Ингалятор Легкое Дыхание су-



Распределение аэрозоля БДП в дыхательных путях (данные γ -сцинтиграфии с ^{99m}Tc у здоровых добровольцев). а – обычный фреонсодержащий ДАИ – легочная депозиция 4–7%. б – активируемый вдохом ДАИ с пропеллентом ГФА – легочная депозиция 55–60% [7].

щественно увеличивает респираторную фракцию препарата и уменьшает его оседание в полости рта и глотки.

Эффективность и безопасность Саламола Эко Легкое Дыхание, а также простота и удобство использования этого ингалятора продемонстрированы в различных исследованиях. Препарат может быть использован для купирования приступов затрудненного дыхания при БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Легкость использования и возможность купирования симптомов меньшими дозами препарата особенно важны для детей и пожилых пациентов [11].

Выбор ингаляционного устройства

К сожалению, в настоящее время отсутствуют практические рекомендации по выбору устройства для ингаляционной доставки лекарств. Создание таких рекомендаций явилось целью систематического обзора Dolovich M.B. et al. [3], для которого отбирались рандомизированные контролируемые клинические исследования, сравнивавшие эффективность различных типов ингаляционных устройств. Из анализа исключались исследования, сравнивавшие устройства одного типа (например, ПИ с ПИ) или ингаляционную терапию с пероральной либо парентеральной.

В анализ было включено 131 исследование; исследования были неоднородны по целям, дизайну и группам больных. При этом участвовавшие в них больные тщательно обучались правильному использованию ингаляционных устройств, которое затем строго контролировалось.

Авторы приводят рекомендации по выбору ингаляционного устройства (ДАИ, активируемый вдохом ДАИ, ДАИ со спейсером/встроенным резервуаром, ПИ, небулайзер малого размера) для различных препаратов (β_2 -агонистов, ИГКС, антихолинергических препаратов) в различных клинических ситуациях (отделении неотложной помощи, стационаре, амбулаторных условиях) при лечении БА и ХОБЛ. Во всех клинических ситуациях **выбор ингаляционного устройства зависит от:**

- способности пациента правильно использовать ингалятор;

- предпочтений пациента;
- наличия данного лекарства в виде конкретных ингаляционных устройств;
- возможностей врача обучить больного правильному применению ингалятора и мониторировать его навыки в дальнейшем;
- стоимости терапии и возможности ее компенсации страховыми компаниями.

Был сделан важный вывод о том, что применение одного типа ингалятора для всех ингаляционных препаратов облегчает обучение больного и снижает вероятность ошибок.

Заключение

Различные устройства для ингаляционной доставки лекарств имеют свои преимущества и недостатки, однако их большое разнообразие затрудняет врачу выбор. Преимуществами ингаляционной терапии являются создание высокой концентрации лекарства в дыхательных путях и минимизация нежелательных эффектов, а одним из недостатков является необходимость обучения больных особой технике ингаляции для каждого вида ингаляционного устройства.

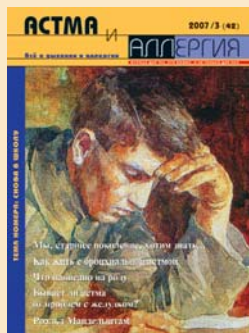
В настоящее время для адекватной противовоспалительной и бронходилатационной терапии хронических обструктивных заболеваний легких созданы устройства, позволяющие избежать ошибок при ингаляции – это активируемые вдохом ДАИ Легкое Дыхание. Для проведения эффективной ингаляции с помощью ДАИ Легкое Дыхание достаточно небольшой скорости вдоха. Активируемые вдохом ДАИ предпочтительны для применения у детей и взрослых, имеющих трудности с использованием других ингаляционных устройств.

Список литературы

1. Белевский А.С., Авдеев С.Н. // Пульмонология. 2005. № 5. С. 80.
2. Aubier M. et al. // Respir. Med. 2001. V. 95. № 3. P. 212.
3. Dolovich M.B. et al. // Chest. 2005. V. 127. P. 335.
4. Ederle K. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2003. V. 7. P. 45.
5. Fink J.B., Rubin B.K. // Respir. Care. 2005. V. 50. № 10. P. 1360.
6. June D. // Eur. Respir. Rev. 1997. V. 7. № 41. P. 32.
7. Leach C.L. et al. // Eur Respir. J. 1998. V. 12. P. 1346.
8. Lenney J. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. P. 496.
9. Matthys H. // Eur. Respir. Rev. 1997. V. 7. № 41. P. 29.
10. Price D. et al. // Respir. Med. 2003. V. 94. P. 496.
11. Rau G.L. // Respir. Care. 2006. V. 51. № 2. P. 158.
12. Rubin B.K., Fink J.B. // Respir. Care. 2005. V. 50. № 9. P. 1191.

Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии



Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".



Продолжается подписка на журнал "Лечебное дело" – периодическое учебное издание РГМУ

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.