

57. Wood A.M., Dinh Xuan A.T., Cremona G. et al. The effect of al-adrenergic agonist metoxamine and 'loop' diuretic frusemide reduce nasal potential difference // Eur. Respir. J.— 1991.— Vol.4, № 7.— P.802—806.
58. Zabner J., Couture L.A., Smith A.E., Welsh M.J. Correction of cAMP-stimulated fluid secretion in cystic fibrosis airway epithelia:

efficiency of adenovirus-mediated gene transfer in vitro // Hum. Gene Ther.— 1994.— Vol.5, № 5.— P.585—593.

Поступила 09.07.96.

© ОГОРОВОДА Л.М., 1999

УДК 615.032.23

Л.М.Огородова

## СИСТЕМЫ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ В ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

Сибирский государственный медицинский университет

В 1997 году врачи России присоединились к Европейскому пульмонологическому сообществу, приняв Российскую программу по бронхиальной астме [1]. В последующем были утверждены протоколы диагностики и лечения астмы. Современная концепция болезни стала широко внедряться в здравоохранение. Однако возникли проблемы с пониманием новых направлений в терапии, преодолением фобии к гормонам. В связи с накоплением новых знаний по фармакокинетике, а также появлением на российском рынке большого числа новых ингаляторов достаточно сложным для врачей оказался вопрос выбора средств доставки лекарств в дыхательные пути. Эта проблема требует в настоящее время дополнительного обсуждения с врачебной аудиторией.

Ингаляционная терапия является главным способом доставки лекарств для подавляющего большинства больных бронхиальной астмой. Ее цель — максимальная доставка препарата в дыхательные пути для обеспечения его местной активности и минимизация побочных эффектов, связанных с его проникновением в системное кровообращение [2,6]. Известно, что первая система ингаляционной доставки была предложена для больных туберкулезом в 1876 году. С этой целью Seeger's создал небулайзер, основанный на испарении лекарства при нагревании раствора. Небулайзер, более близкий по конструкции к современному, появился в 1935 году в США, его использовали для лечения больных с хроническими обструктивными болезнями легких. Подлинный прорыв в повышении эффективности ингаляционной терапии произошел в 1956 году, когда больным был предложен дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ). С этого периода фармацевтические компании направили свои усилия на совершенствование устройств доставки и разработали множество различных ингаляторов, поскольку стало очевидным, что эффективность и безопасность ингаляционных препаратов, помимо их фармакологических свойств, зависит от устройства, обеспечивающего его доставку в дыхательные пути.

В настоящее время все системы доставки препаратов в дыхательные пути можно разделить на три группы:

1. ДАИ	со спейсером, камерой "Легкое дыхание" не содержащие фреона
2. Порошковые	капсульные резервуарные мультидозированные
3. Небулайзеры	струйные ультразвуковые

Для правильного выбора системы доставки необходимо в первую очередь оценить факторы, от которых зависит попадание лекарств из ингалятора в легкие больного — технику ингаляции, скорость выброса препарата, объемную скорость вдоха, объем респираторной фракции (количество частиц препарата размером от 0,5 до 5 мкм в процентах от отгруженной из контейнера ингалятора разовой дозы).

Известно, что, несмотря на популярность ДАИ среди больных бронхиальной астмой [20], благодаря их портативности и доступной цене, воспроизвести правильную технику ингаляции при использовании этого типа ингаляторов могут только 20—40% больных [8,15]. Следствием необходимости строгого соблюдения маневра ингаляции является возрастное ограничение к использованию ДАИ (от 12 до 45 лет) [3]. Ввиду высокой скорости выброса лекарства и оседания его на задней стенке глотки пациента при применении ДАИ отмечается низкий объем респираторной фракции (около 10%) и более высокий риск осложнений, чем при использовании других ингаляторов [6]. Наконец, ДАИ не отвечает условиям экологической безопасности, т.к. для образования и выброса аэрозоля из ингалятора используется фреон, разрушающий озоновый слой атмосферы. Созданные в последние годы безфреоновые ингаляторы не получили еще широкого распространения

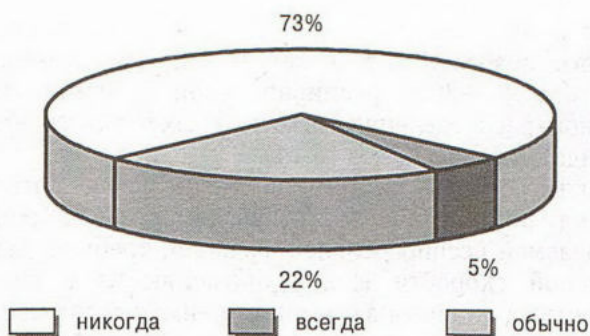


Рис.1. Использование пациентами спейсеров, %.

в России. С целью оптимизации использования ДАИ были предложены различные типы расширителей объема лекарственного аэрозоля — спейсеры и камеры. Эти устройства позволяют уменьшить оседание крупных частиц препарата (диаметром более 5 мкм) в ротоглотке на 80% и снизить суммарную системную дозу, что очень важно в случае кортикостероидной терапии; позволяют увеличить объем респираторной фракции до 20%, требуют лишь пассивного взаимодействия с больным (рис.1). В настоящее время создано большое количество спейсеров с активным (для взрослых) и пассивным (для детей раннего возраста) клапанным устройством, большого (для приступного периода) и малого (для ежедневного применения) объемов, с тренирующим эффектом (синхронер) или без него.

Таким образом, спейсеры позволяют преодолеть недостатки, связанные с применением ДАИ. Однако результаты опроса пациентов показывают, что 50% больных никогда не применяют спейсер или пользуются им только периодически (рис.2). При этом указывают на такие неудобства приспособления, как его размер и повышение стоимости лечения.

Новый класс ДАИ — дозированные аэрозольные ингаляторы “Легкое дыхание” позволяют совместить требования эффективной терапии и удобства для больного. Новая система доставки не требует синхронизации манипуляций и вдоха, т.к. срабатывает на вдох пациента (ДАИ, активируемые вдохом), высвобождает дозу препарата с меньшей скоростью (около 30 км в час), чем традиционные ДАИ (около 110 км в час). При разработке этой системы авторы уделили особое внимание эффективной работе ингалятора даже в том случае, если больной делает слабый вдох с невысокой объемной скоростью воздушной струи (10—25 л/мин) [10]. Такие характеристики устройства делают его доступным для большинства больных бронхиальной астмой даже при тяжелой обструкции дыхательных путей (табл.1). Для сравнения — объемная скорость вдоха у здоровых людей исчисляется сотнями литров в мин. Благодаря этому свойству ингалятор “Легкое дыхание” можно использовать при тяжелых приступах бронхиальной астмы. Важным преимуществом ингалятора “Легкое дыхание” является то, что он имеет собственный портативный спейсер “Оптимизатор”. Было показано, что использование Оптимизатора также эффективно (на 70—80%) снижает депонирование препарата в ротоглотке, как спейсер “Волюматик”,

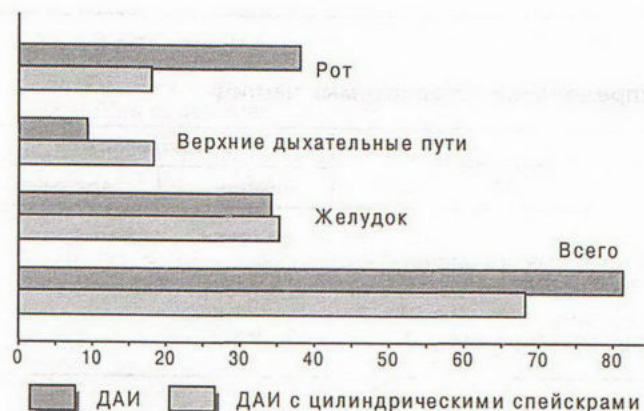


Рис.2. Распределение препаратов: ДАИ и спейсеры, %. Newman et al, Am Rev Resp Dis 1981

наряду с этим не уменьшается объем легочной фракции, а респираторный объем достигает 15% [4,12,17].

Ингалятор “Легкое дыхание” получил более высокую оценку, чем обычные ДАИ, по целому ряду других параметров (простота применения, легкость обучения, привлекательный дизайн). Подавляющее большинство больных (86%) не испытывают трудностей при использовании ингалятора [10]. 96% медицинских сестер считают, что больные могут эффективно проводить многократные ингаляции с помощью системы “Легкое дыхание”, не нуждаясь в повторных инструктажах и не утрачивая навыков техники ингаляции ( $p < 0,05$ ). Указанные преимущества ингалятора позволяют добиться высокого воспроизведения дозы, расширения возрастного диапазона использования (от 5 лет и старше), эффективного применения в кризисных ситуациях, оптимального распределения лекарства в дыхательных путях.

Широкое распространение в ряде европейских стран в настоящее время получили порошковые ингаляторы. Это связано с борьбой за экологическую безопасность и за достижение комплаенса, т.к. низкая воспроизводимость дозы при использовании ДАИ отрицательно влияет на результат терапии и, соответственно, на партнерство врача и пациента в процессе лечения. Порошковые устройства относят к ингаляторам, управляемым дыханием, поскольку лекарственное вещество может высвободиться из ингалятора только во время активного вдоха больного. Среди общих характеристик порошковых ингаляторов следует иметь в виду следующие: более высокая, чем в ДАИ, воспро-

Таблица 1

**Характеристика систем доставки в зависимости от объемной скорости вдоха**

Устройство	Объемная скорость вдоха, л/мин
Обычный ДАИ	25—30
ДАИ “Легкое дыхание”	10—25
Порошковый ингалятор	30—60

Таблица 2

## Распределение ингалируемых частиц

Устройство	% высвобожденной дозы	
	Бронхи	Альвеолы
Флютиказона пропионат 250 мкг, Мультидиск	7,5	2,7
Будесонид 200 мкг, Турбухалер	7,8	8,1

Pritchard and Burnell: RDDVI, 1998.

изводимость дозы, необходимая объемная скорость вдоха 30—60 л в мин, отсутствие проблемы синхронизации (возможность произвести несколько активных вдохов), широкий возрастной диапазон, низкая скорость выброса, более высокий, чем в ДАИ, объем респираторной фракции (до 20%) [13,14].

Известны три поколения порошковых ингаляторов: капсульные (Спинхалер, Ротакхалер, Дискхалер); резервуарные (Турбухалер, Циклохалер, Изихейлер); Мультидозированные (Мультидиск, или Аккухалер). К недостаткам устройств первого поколения относят необходимость высокой объемной скорости вдоха (60 л/мин), что затрудняет их использование в приступном периоде; неудобство, связанное с вкладыванием каждой новой дозы или блистера; риск вдыхания частичек пластиковой стенки капсулы (Спинхалер, Ротакхалер). К преимуществам — точность дозирования [9].

Главная проблема использования ингаляторов второго поколения — отсутствие точности дозирования, что связано, во-первых, с неравномерностью объема респираторной фракции при изменении скорости вдоха [5,16], во-вторых, с недостаточной защищенностью контейнера с порошком от влаги и ограничением срока годности после вскрытия упаковки. Преимуществом резервуарных ингаляторов является более низкая объемная скорость вдоха (30 л/мин), встроенный счетчик доз, наличие наполнителя с антигрибковым действием (Циклохалер). Отсутствие у Турбухалера цифрового счетчика воспринимается больными как недостаток [11]. Турбухалер является единственным ингалятором, не содержащим наполнитель. В связи с этим лекарство не раздражает дыхательные пути, но больной лишен возможности контролировать полученную дозу по вкусовым качествам субстанции.

Третье поколение порошковых ингаляторов представлено единственным устройством — Мультидиском, или Аккухалером. Мультидиск был разработан для удовлетворения потребности больных и врачей в ингаляторе, который активируется вдохом пациента, сохраняет все преимущества уже существующих порошковых ингаляторов, но и обладает дополнительными полезными характеристиками. Его основные свойства: легко использовать, легко научить больного технике ингаляции, имеет счетчик доз, высвобождает стабильную дозу, защищен от влаги, создает низкое сопротивление воздушному потоку, благодаря чему Мультидиск

могут пользоваться больные с тяжелой обструкцией разного возраста (от 3 лет и старше), позволяет добиться 20—30% респираторной фракции, оптимального распределения в дыхательных путях, содержит 60 индивидуальных доз [6,14].

Таким образом, системы доставки различаются по точности дозирования, воспроизводимости дозы, объему создаваемой респираторной фракции, требуют разной объемной скорости вдоха, применяются в разных возрастных диапазонах, имеют преимущества использования в разных стадиях болезни. При выборе ингалятора важно учитывать комплексную характеристику каждого из них и оценивать конкретную клиническую ситуацию.

Достаточно ли вышеперечисленных критериев для выбора идеального ингалятора? Нет. Не исключая обсуждаемых ранее характеристик систем доставки, необходимо также учесть, в каких отделах легких распределяется лекарственное вещество и как это влияет на клинический результат и безопасность. Обсуждение ключевых факторов успеха должно строиться на понимании следующей важной концепции: эффективность обеспечивается высоким уровнем распределения препарата в центральных отделах дыхательных путей (диаметр частиц от 2 до 5 мкм); одновременно с этим безопасность достигается низким уровнем распределения в дистальных отделах дыхательных путей и альвеолах (диаметр частиц менее 2 мкм) [18]. К сожалению, не для всех систем доставки опубликованы данные характеристики. Для примера можно привести известные сравнительные данные для двух наиболее современных ингаляторов — Турбухалера и Мультидиска (табл.2) [18]. При сопоставимом объеме фракции, обеспечивающей эквивалентную клиническую эффективность, эти ингаляторы различаются по объему альвеолярной фракции. При использовании Турбухалера величина фракции с частицами менее 2 мкм в 3,5 раза выше.

Подобная информация о системах доставки, особенно при лечении больных тяжелой бронхиальной астмой высокими суточными дозами ингаляционных кортикостероидов, является важной. Если в респираторной фракции преобладают частицы с диаметром менее 2 мкм, можно ожидать системного эффекта, т.к. альвеолярная фракция, наряду с ротоглоточной и желудочной, поступает в системный кровоток. В этой ситуации необходимо учитывать биодоступность препарата. Для молекул, которые обсуждаются в приведенном примере (флютиказона пропионат и будесонид), в связи с их низкой биодоступностью, размером альвеолярной фракции в оценке безопасности можно пренебречь. Для молекул с высокой биодоступностью это может оказаться очень существенным. Тем не менее данный пример наглядно демонстрирует различие систем доставки с точки зрения эффективности и одновременной безопасности.

Наконец, возможно, самым важным в выборе ингалятора является мнение самого пациента о нем и готовность больного применять назначенный врачом ингалятор. Результаты зарубежных исследований сви-

детельствуют, что, выбирая из группы порошковых ингаляторов, пациенты отдают предпочтение Мульти-дису, связывая свой выбор с улучшенным дизайном, встроенным счетчиком доз и т.п. [19]. Поскольку достижение комплаенса является необходимым условием эффективной терапии бронхиальной астмы, то следует признать, что лучшее устройство для ингаляции в будущем — это прежде всего то устройство, которое отвечает полностью потребностям наших пациентов.

Итак, идеальный ингалятор должен быть:

- эффективным;
- точно воспроизводить дозу препарата;
- соответствовать возрасту и тяжести заболевания;
- обеспечивать высокий уровень распределения в центральных дыхательных путях;
- безопасным;
- гарантировать низкую системную дозу;
- быть экологически безопасным;
- обеспечивать высокий комплаенс;
- иметь небольшие размеры, привлекательный дизайн;
- быть простым, удобным, надежным в применении;
- обладать оптимальным соотношением стоимость—эффективность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь США и ВОЗ // Пульмонология.— 1996.— Приложение.— С.1—154.
2. Цой А.Н. Преимущества и недостатки приспособлений для индивидуальной ингаляционной терапии // Пульмонология.— 1997.— № 4.— С.71—74.
3. Armitage J.M., Williams S.J. Inhaler Technique in the elderly // Age and ageing.— 1988.— Vol.17.— P.275—278.
4. Barry P.W., Ocallaghan C. Multiple actuations of salbutamol MDI into a spacer device reduce the amount of drug recovered in the respirable range // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.1707—1709.
5. Brindley A., Sumbly B.S., Smith I. et al. Design, manufacture and dose consistency of the Serèvent diskus inhaler // Pharm. Techn. Eur.— 1995.— Vol.7.— P.14—22.
6. British Thoracic Society (BTS) and others. Guidelines on the management of asthma // Thorax.— 1993.— Vol.48.— Suppl.— P.1—24.
7. Chou K.J., Cunningham S.J., Crain E.F. Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma // Arch. Pediatr. Adolesc.— 1995.— Vol.149.— P.201—205.
8. Crompton G.K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers // Eur. J. Respir. Dis. Suppl.— 1992.— Vol.119.— P.101—104.
9. Crompton G.K. Clinical use of dry powder systems // Eur. J. Respir. Dis. Suppl.— 1992.— Vol.122.— P.96—99.
10. Fergusson R.J., Lenney J., Mc Hardy G.J.R. et al. The use of a new breath-actuated inhaler by patients with severe airflow obstruction // Eur. Respir. J.— 1991.— Vol.4.— P.172—174.
11. Gorman P.L., Dawson K.P., Modridge N. Dry powder inhalation devices: consumer perceptions of two new devices // N.Z.Fam. Physician.— 1990.— Vol.41.— P.182—183.
12. Hardy J., Jasuja A., Perkins A. A small volume spacer for use with a breath-operated pressurised metered dose inhaler // International. J. of Pharmaceutics.— 1996.— Vol.142.— P.129—133.
13. Hurrell F. Choosing inhalers devised for children with asthma // Paediatr. Nurs.— 1993.— Vol.5.— P.22—24.
14. Jackson C., Lipworth B. Optimizing inhaled drug delivery in patients with asthma // Br. J. Gen. Pract.— 1995.— Vol.45.— P.683—687.
15. Larsen J.S., Hahn M., Ekholm B. et al. Evaluation of conventional press-and-breathe metered-dose inhaler technique in 501 patients. // J. Asthma.— 1994.— Vol.31.— P.193—199.
16. Malton A., Pharm B., Sumbly B.S., Smiths I.J. A comparison of in vitro drug delivery from two multidose powder inhalation devices // Eur. Clin. Res.— 1995.— Vol.7.— P.177—193.
17. Newman S.P., Weisz A.W.B., Talaee N., Clarke S.W. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique // Thorax.— 1991.— Vol.46.— P.712—716.
18. Pauwels R., Newman S., Borgstrum L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers // Eur. Resp. J.— 1997.— Vol.10.— P.2127—2138.
19. Sparma R. K., Edwards K., Hallet C., Fuller R.W. Perception among paediatric of the Diskus inhaler, a novel multidose powder inhaler for use in the treatment of asthma: comparison with the Turbuhaler inhaler // Clin. Drug. Invest.— 1996.— Vol.11.— P.145—153.
20. Woodcock A. Continuing patient care with metered-dose inhalers // J. Aerosol. Med.— 1995.— Vol.8.— P.5—10.

Поступила 22.03.99.

---

Вниманию авторов!

Сообщаем Вам, что ответственность за правильность оформления и соответствие международным требованиям библиографических ссылок в журнале "Пульмонология" несут авторы публикуемых статей.

Обращаемся к Вам с просьбой о внимательной выверке всей библиографической справки с необходимым указанием всех авторов цитируемых статей, полного названия работ, периодических изданий, где были опубликованы исследования а также года, тома, номера и страниц.

Рассчитываем на Ваше понимание и благодарим за помощь.

---

Редакция журнала "Пульмонология"