

*С.Ю.Федоров, А.А.Хадарцев, Б.А.Никаноров*

## ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕГИСТРАЦИЯ РЕАКЦИЙ СТРУКТУР ГОРТАНОГЛОТКИ НА ИНГАЛЯЦИИ ПОРОШКОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

НИИ новых медицинских технологий Минздрава РФ, объединенный с НИЦ медицинского факультета Тульского государственного университета

VIDEO ENDOSCOPY REGISTRATION OF THE LARYNGOPHARYNX REACTION AGAINST INHALATION WITH  
POWDER MEDICINES

*S. Yu. Fiodorov, A. A. Khadartsev, B. A. Nikanorov*

### Summary

Video endoscopy technique is described for registration of the processes developing in a laryngopharynx when powder drugs are inhaled by various inhalers. The technique was tested for 47 patients with respiratory organ diseases. The efficacy of both the proposed inhalation technique with a resistive resistance to a breath and the inhaler, has been confirmed.

### Резюме

Описывается способ видеоэндоскопической регистрации процессов, происходящих в гортаноглотке при ингаляции порошковых лекарственных средств через различные типы ингаляторов у 47 пациентов с заболеваниями органов дыхания. Подтверждена эффективность предложенного способа ингаляции с резистивным сопротивлением входу и устройства для его осуществления.

Распространенные в настоящее время распылители порошка работают в условиях форсированного вдоха, при котором скорость движения воздуха прямо пропорциональна скорости изменения объема. При этом условия доставки лекарственного средства (ЛС) через различные устройства к органу-мишени составляет 10—38%. 60—90% дозы седиментируется в верхних дыхательных путях [6,14,15]. В связи с актуальностью поиска эффективной доставки ЛС в дистальные отделы дыхательных путей нами теоретически и экспериментально был разработан новый способ ингаляции порошковых ЛС, реализованный конструктивно в лекарственной форме ИН-2 [3,4,7—12]. Кардинальным для решения поставленной задачи являлось определение условий седиментации порошка в зоне максимума — гортаноглотке.

Одним из наиболее информативных методов исследования респираторного тракта является бронхоскопия, посредством которой производится визуальная оценка состояния дыхательных путей [1,2,5,13]. Эндоскопическое исследование позволяет выявить не только морфологические изменения дыхательных путей, но также и определенные функциональные нарушения. Используемая местная анестезия позволяет сохранять с больным контакт, и помимо спонтанной вентиляции пациент может выполнять некоторые произвольные дыхательные маневры, что и обусловило

выбор метода для исследования реакций структур гортаноглотки на ингаляцию порошкового ЛС через различные устройства.

Данными теоретических и экспериментальных исследований была выявлена зона наибольшей седиментации ЛС при ингаляции — гортаноглотка, где осаждается до 60% препарата. С целью выявления морфофункциональных изменений, происходящих в гортаноглотке при инспирации через различные ингаляторы, была разработана и применена у 47 человек методика видеоэндоскопической регистрации.

Группа обследуемых представлена больными с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом (без нарушений ФВД), осложненными вентиляционной недостаточностью обструктивного и обструктивно-рестриктивного характера от умеренно до значительно выраженных. Диагноз подтвержден данными анамнеза, клиники, лабораторных обследований, а также рентгенологического, спирографического и бронхологического исследований. Средний возраст составлял  $39,7 \pm 1,8$  года, возрастной разброс от 16 до 65 лет. Обследовано 13 женщин и 34 мужчины, причем все они ранее не применяли ингаляционные ЛС с виде порошков.

Видеоэндоскопическая регистрация реакций структур гортаноглотки на ингаляцию осуществлялась аппаратом "Fujinon PC7-E07", EVE processor "EPX-

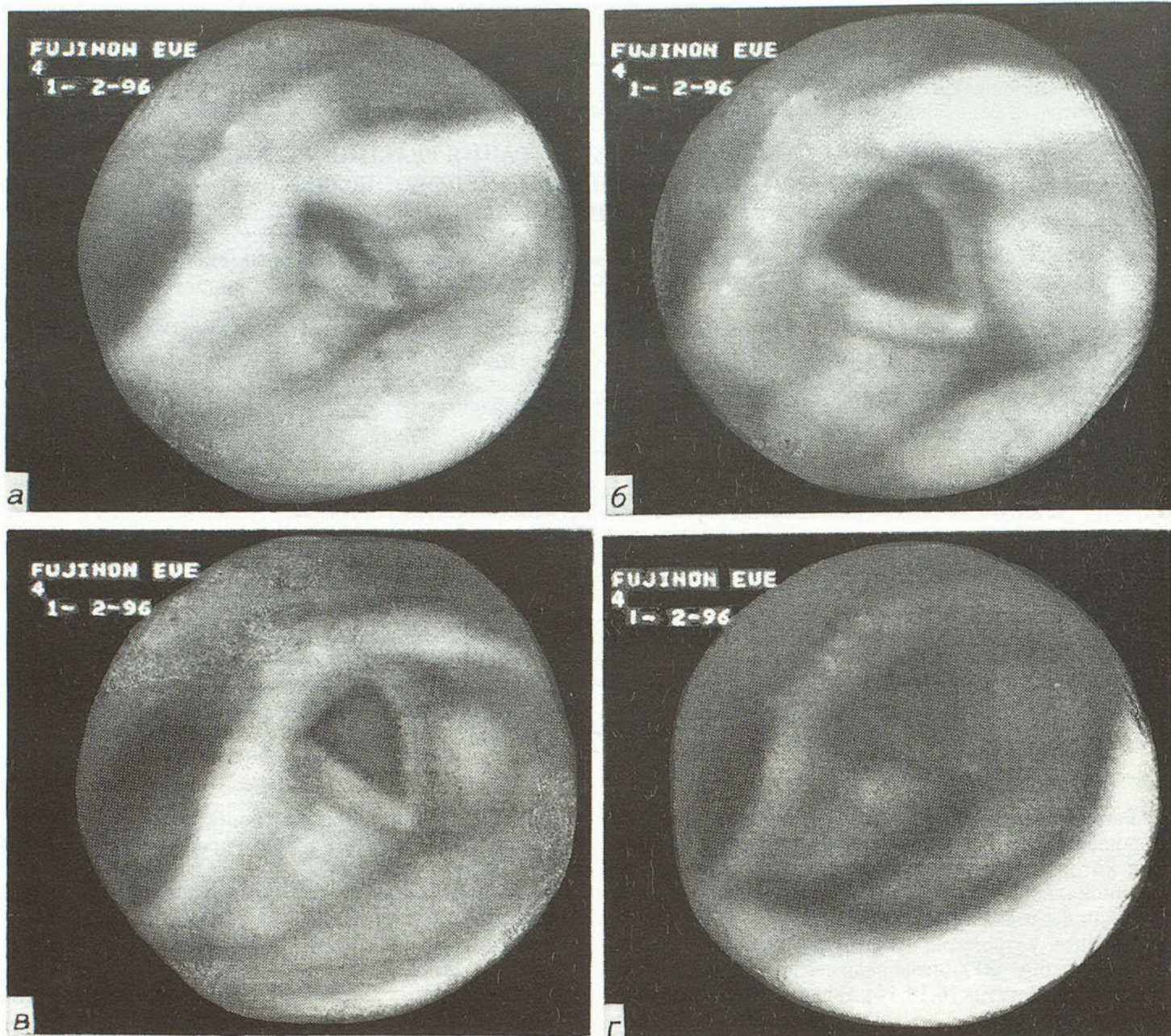


Рис. 1. а — состояние просвета голосовой щели в момент форсированного выдоха перед инспирацией; б — момент вдоха через Дискхалер без порошкового ЛС; в — состояние просвета голосовой щели в момент форсированного выдоха перед инспирацией; г — момент вдоха через устройство Спинхалер без порошкового ЛС.

302". Бронхофиброскопия (БФС) проводилась в положении сидя в кресле. Инструмент вводился через один из носовых ходов.

В отличие от общепринятой методики премедикация транквилизаторами не проводилась с целью уменьшения угнетающего воздействия на рефлексы верхних дыхательных путей. За 30 минут до процедуры в рекомендуемых дозах вводили атропин и димедрол. Местная анестезия осуществлялась орошением носовых ходов 10% раствором аэрозоля лидокаина, а при выраженности рвотного и кашлевого рефлексов, затруднявших исследование, анестезии подвергалась задняя стенка глотки. Голосовые складки не анестезировали.

Эндоскоп устанавливался на уровне надгортанника. Исследования реакций гортаноглотки тонического и спастического характеров проводились при: спокойном и форсированном дыхании, кашле, ингаляции через различные устройства без ЛС, а впоследствии с порошком сальбутамола (АММ 330 297.7 фирмы "Glaxo") на лактозном носителе в дозе 200 мкг. Регистрация характера реакций осуществлялась визуально в момент исследования, параллельно производилась запись на видеопленку и ретроспективно подвергалась подробному анализу в режимах "slow" и "freeze" с последующей покадровой печатью на видеопринтере.

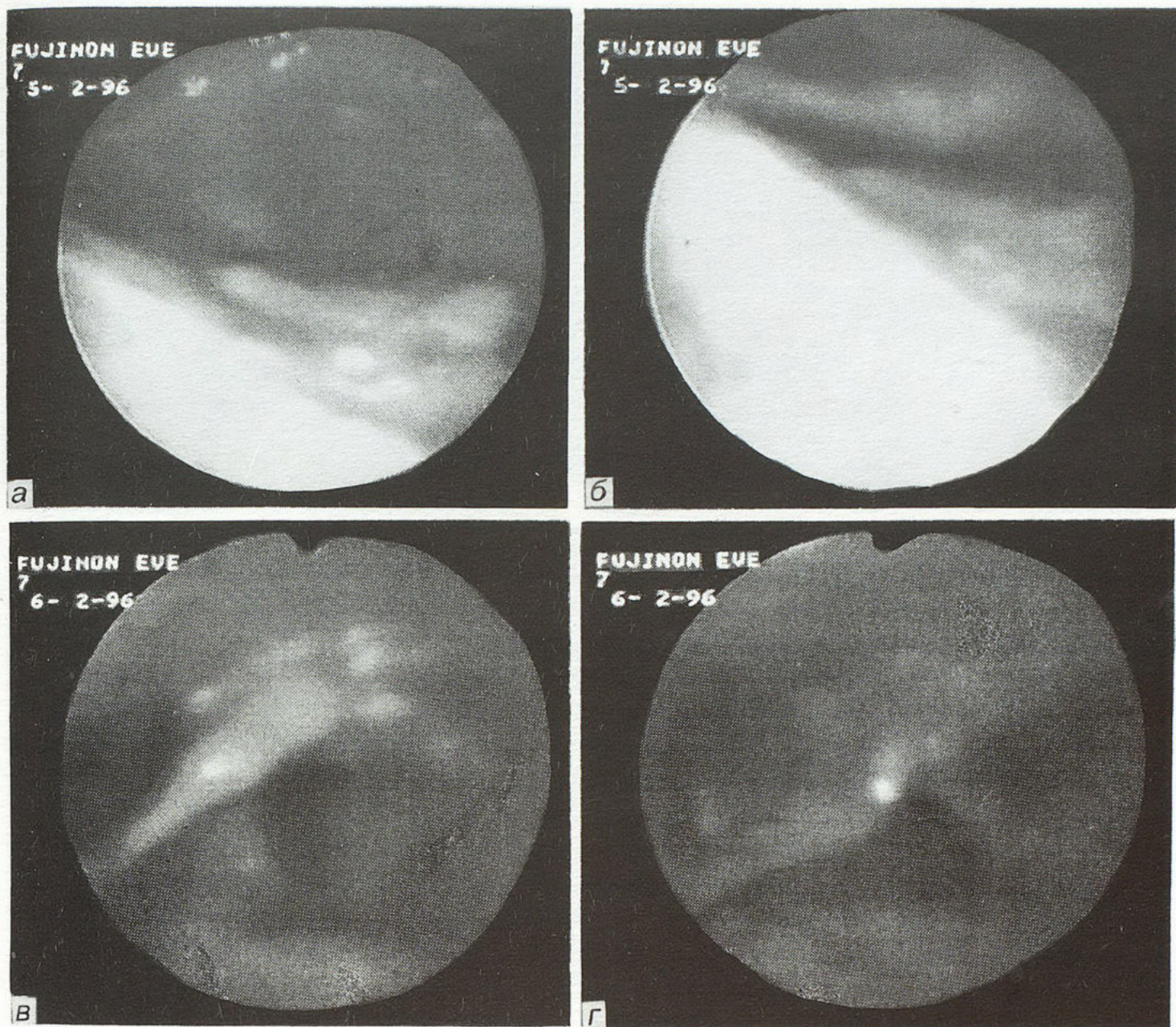


Рис.2. а — начало инспирации порошкового ЛС через Дискхалер; б — кашель, закрытие просвета голосовой щели надгортанником; в — начало вдоха через ИН-2 без порошкового ЛС; г — голосовая щель в момент сбаватывания ИН-2 с высоким уровнем разрежения (практически полное смыкание голосовых складок).

Необходимый для осуществления ингаляции через разработанную лекарственную форму барометрический диапазон оптимального разрежения, создаваемого дыхательной мускулатурой, определялся мановакумометром МВПЗ-У (ТУ 25.02.180335-84).

Спокойное дыхание мало изменяло тонус мышц глотки и гортани, отчетливо определялось сближение черпаловидных хрящей в фазу выдоха. При форсированном дыхании отмечалось расширение голосовой щели на вдохе и напряжение голосовых складок с некоторым сужением просвета в фазу выдоха. Произвольный кашель характеризовался смыканием голосовых складок, напряжением *plica vocalis*, повышением

тонуса ряда групп мышц: *m.aryepiglottis*, *m.arytenoideus transversus*.

Реакции, подобные форсированному дыханию, наблюдались при инспирации через ингаляторы с небольшим внутренним сопротивлением потоку (Спинхалер, Дискхалер), то есть расширение голосовой щели на вдохе и некоторое ее сужение в период предваряющего инсuffляцию выдоха.

Особое место заняли исследования реакций гортаноглотки при работе с ингалятором, имеющим различное задаваемое пиковое сопротивление вдоху. Инспирация через лекарственную форму ИН-2 проводилась при различных уровнях разрежения, которое устанавли-

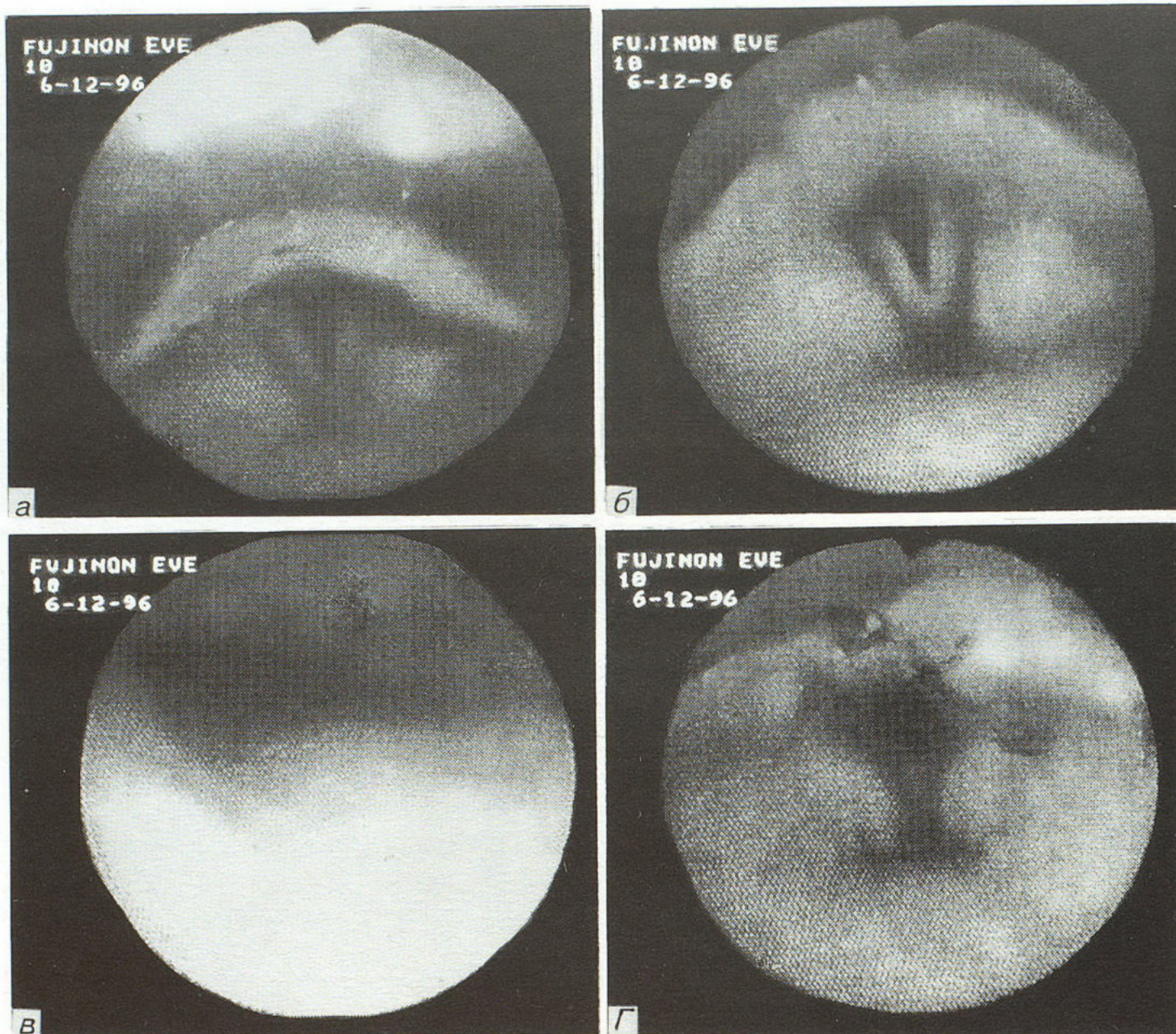


Рис.3. а — состояние просвета голосовой щели в момент разрежения в пределах  $0,06 - 0,08 \text{ кг/см}^2$ ; б — сужение голосовой щели в момент срабатывания ингалятора ИН-2. в — состояние просвета голосовой щели в момент разрежения на уровне  $0,12 \text{ кг/см}^2$ ; г — сужение голосовой щели в момент срабатывания ингалятора ИН-2.

ливалось регулировочным кольцом устройства. При высокой степени задаваемого отрицательного давления определялось тоническое напряжение гортани и голосовых складок, а в момент сброса сопротивления и залпового вдоха наблюдалось спастическое сокращение голосовых складок с полным закрытием голосовой щели. При малых и средних степенях разрежения документировалось меньшей степени выраженности напряжение мышечных структур гортани, напряжение голосовых складок с сужением просвета *rima vocalis* на  $1/4 - 4/5$  в зависимости от уровня давления в момент срабатывания затвора ингалятора и одновременным началом инспирации.

Параллельно эндоскопическим исследованиям проводилось определение барометрического диапазона разрежения, создаваемого разработанным ингалятором. Оно осуществлялось созданием общего контура между мановакуоометром и соплом ингалятора с регистрацией показателей давления при последовательно изменяемых положениях регулировочного кольца. В большинстве случаев максимальный пороговый уровень разрежения, при котором закрытие голосовой щели приближалось к полному, составил  $0,12 \text{ кг/см}^2$ . Минимальный уровень, когда еще возможно было наблюдать характерные для разработанного способа реакции, составил  $0,04 \text{ кг/см}^2$ . Таким образом, был

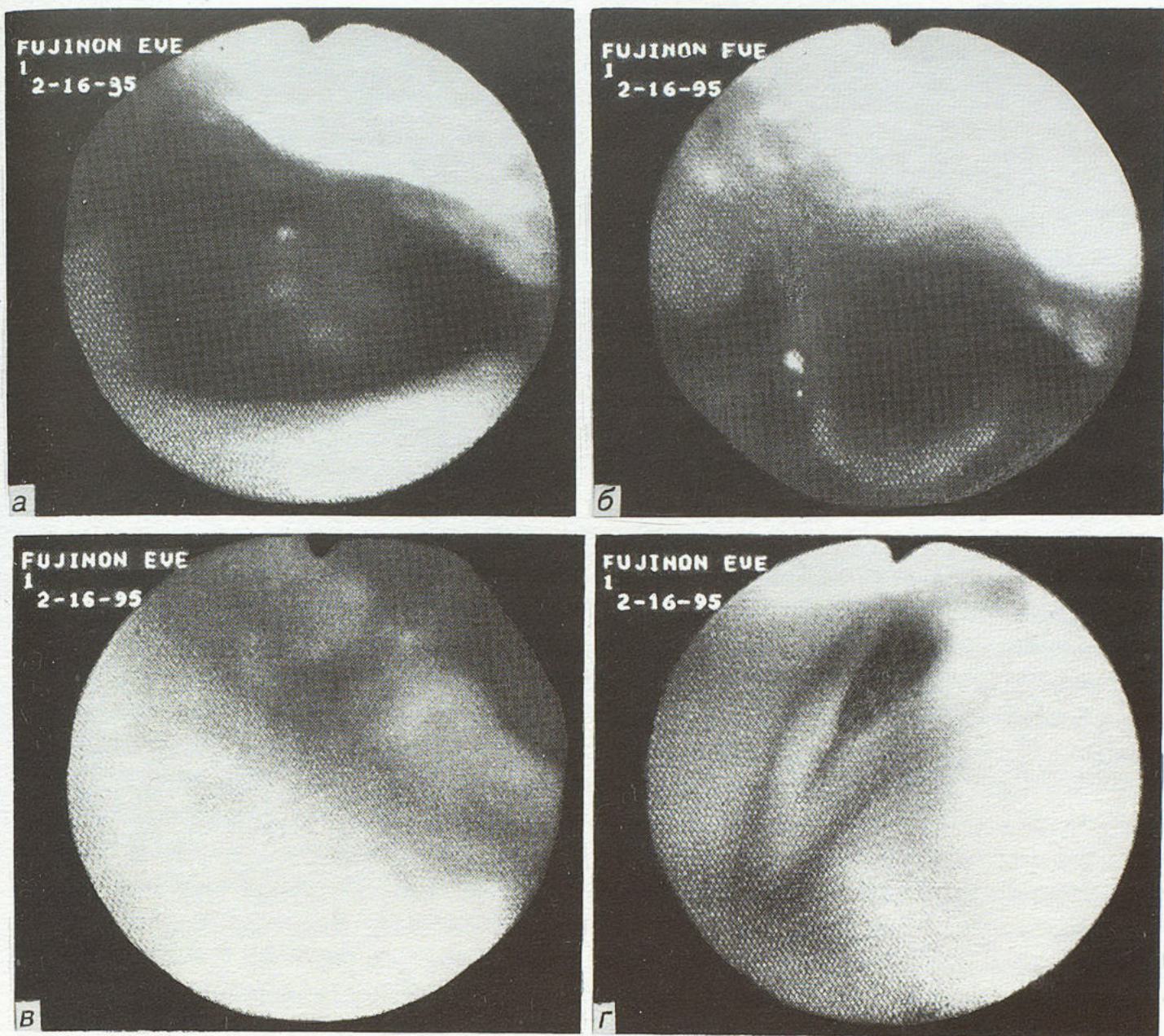


Рис.4. а — состояние структур гортани в период создания разрежения устройством ИН-2 в пределах  $0,08 - 0,10 \text{ кг/см}^2$ ; б — состояние структур гортани в момент срабатывания ИН-2 при разрежении  $0,08 - 0,10 \text{ кг/см}^2$  (без ЛС); в — состояние структур гортани в период создания разрежения устройством ИН-2 в пределах  $0,10 - 0,12 \text{ кг/см}^2$ ; г — срабатывание ИН-2, состояние голосовой щели в момент прохождения ЛС при предшествующем разрежении  $0,10 - 0,12 \text{ кг/см}^2$ .

определен диапазон разрежения для оптимальной инсuffляции через разработанное устройство ИН-2.

В дальнейшем проводилось исследование реакций гортаноглотки на прохождение порошка. Во всех случаях визуализировалось прохождение в виде "облака" смеси воздух—препарат через голосовые складки при инспирации через устройство Дискхалер. В 17% отмечено при прохождении порошкового препарата полное смыкание голосовых складок с последующим пароксизмом кашля, разнообразными спастическими реакциями структур гортаноглотки и закрытием голосовой щели надгортанником. В остальных 83% случаев

в момент прохождения смеси воздух—препарат отмечалось тоническое напряжение голосовых складок с сужением просвета межскладочного пространства на  $1/5 - 1/4$ .

Ингаляции порошкового препарата через устройство ИН-2 проводили с задаваемым уровнем разрежения от  $0,08$  до  $0,12 \text{ кг/см}^2$ , определенным ранее как оптимальный. Во всех случаях отмечено повышение мышечного тонуса структур гортаноглотки в фазу вдоха в период создания пикового сопротивления. В момент срабатывания затвора и открытия контура ингалятора воздушному потоку отмечалось тоничес-

кое напряжение голосовых складок с сужением голосовой щели от 1/3 до 4/5 просвета в зависимости от предварительно задаваемого разрежения. Смесь воздух-препарат практически мгновенно распространялась в дыхательные пути со сформированным потоком. Кашлевой рефлекс не отмечался (см. эндосоно — рис.1—4).

Таким образом были определены оптимальные условия для повышения эффективности ингаляции порошковых ЛС.

### Выводы

1. На основе разработанной методики видеоэндоскопической регистрации структур гортаноглотки исследованы изменения ее мышечного тонуса и возникновение спастических реакций при дыхании, кашле и ингаляции порошкового лекарственного средства через различные устройства.
2. Определены параметры барометрических оптимумов ингаляции и установлен диапазон пикового разрежения при срабатывании затвора ингалятора, реализующего новый способ, в пределах 0,08—0,12 кг/см<sup>2</sup>.
3. В 17% случаев при ингаляции через Дискхалер наблюдался кашель с полным закрытием просвета голосовой щели.
4. При ингаляции через разработанный ингалятор ИН-2 в момент срабатывания затвора наблюдалось сужение голосовой щели на 1/3—4/5 просвета и повышение тонуса мышечных структур гортаноглотки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Герасин В.А., Паламарчук Г.Ф., Кизела А.П. Бронхофиброскопическая оценка воспалительных изменений и гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1994.— № 3.— С.15—19.
2. Лукомский Г.И., Шулуток М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопневмонология.— М., 1982.— 400 с.

3. Никаноров Б.А., Федоров С.Ю., Хадарцев А.А., Евтеев К.П. Тренажер дыхательной мускулатуры с резистивным сопротивлением вдоху и выдоху // Всероссийская науч.-техн. конф. "Конверсия, приборостроение, рынок": Материалы.— Владимир, 1995.— С.162—165.
4. Никаноров Б.А., Федоров С.Ю., Хадарцев А.А. К вопросу повышения эффективности ингаляции лекарственного порошка // Вестн. новых мед. технологий.— 1996.— № 1.— С.34—37.
5. Руководство по клинической эндоскопии.— М., 1985.— С.348—465.
6. Суточникова О.А., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Ингаляционные глюкокортикостероиды при лечении бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1995.— № 4.— С.78—83.
7. Федоров С.Ю., Никаноров Б.А., Хадарцев А.А., Евтеев К.П. Новый способ ингаляции порошковых лекарственных средств // Там же.— 1992.— № 4, приложение.— С.734.
8. Федоров С.Ю., Никаноров Б.А., Хадарцев А.А., Евтеев К.П. Распылители лекарственных порошков нового поколения // Всероссийская конф. "Физиотерапевтическая аппаратура, применение и перспективы на современном этапе".— М.: ВНИИМТ, 1993.— С.42.
9. Федоров С.Ю., Хадарцев А.А., Никаноров Б.А., Евтеев К.П. Эффективный способ ингаляции порошковых лекарственных средств // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сборник резюме.— М., 1994.— № 610.
10. Федоров С.Ю., Никаноров Б.А., Хадарцев А.А. Инсуффляторы и ингаляторы нового поколения // Всероссийская науч.-техн. конф. "Конверсия, приборостроение, рынок": Материалы.— Владимир, 1995.— С.157—159.
11. Федоров С.Ю., Никаноров Б.А., Хадарцев А.А. Новый принцип распыления и получения аэрозолей. Устройства для его реализации // Международная науч.-практ. конф. "Проблемы охраны здоровья и социальные аспекты освоения газовых и нефтяных месторождений в арктических районах", 2-я.— Надым, 1995.— С.77.
12. Хадарцев А.А., Никаноров Б.А., Евтеев К.П., Федоров С.Ю. Новый принцип тренировки дыхательной мускулатуры // Пульмонология.— 1992.— № 3.— С.16—20.
13. Шевелев В.И., Андросов В.В. Бронхологические методы в диагностике и лечении заболеваний легких.— Л., 1984.— С.50—54.
14. Thorsoon L., Edsbacker S., Conradson T.B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler (pMDI) // Thorax.— 1993.— Vol.48.— P.434.
15. Видерен М., Кярккяйнен А., Каррилайнен П., Паронен П., Нуутинен Дж. Влияние конструкции порошкового ингалятора на отложение лекарственного вещества в дыхательных путях // Пульмонология.— 1991.— № 4.— С.26—30.