



Современные ингаляционные устройства, применяемые в лечении бронхиальной астмы

Е.П. Терехова

Адрес для переписки: Екатерина Петровна Терехова, e.p._terekhova57@mail.ru

В обзоре дана современная классификация ингаляционных систем доставки, а также их подробная характеристика. Описаны преимущества и недостатки использования ингаляционных устройств, факторы, влияющие на депозицию частиц в дыхательных путях. Изложены принципы выбора ингалятора в зависимости от возраста пациента, степени обструкции дыхательных путей, внутреннего сопротивления устройства. Представлено новое в России средство доставки – порошковый ингалятор Изихейлер с лекарственными препаратами формотерол и будесонид.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные системы доставки, порошковый ингалятор Изихейлер, формотерол, будесонид

Введение

Адекватное лечение бронхиальной астмы (БА) – одна из наиболее острых проблем здравоохранения в мире. Несмотря на появление новых препаратов и постоянное совершенствование лечебных стратегий и профилактических мероприятий, ряд вопросов остается нерешенным. Всемирная организация здравоохранения приводит неутешительные данные:

- БА страдают более 300 млн человек в мире;
- рост заболеваемости БА продолжается;
- астма становится одним из наиболее распространенных заболеваний в детской популяции;
- данные официальной статистики БА не соответствуют реаль-

ным показателям, большинство пациентов не получают адекватного лечения [1].

В последние годы представления о том, какой должна быть терапия БА, существенно изменились. Сегодня ее целью является не облегчение симптомов, а эффективный контроль над заболеванием и улучшение качества жизни пациентов [2, 3]. Контроль БА – это непрерывный цикл, который включает в себя оценку тяжести заболевания при постановке диагноза, назначение терапии, направленной на достижение контроля, и ее постоянную коррекцию в соответствии с критериями контроля [3–5].

Согласно клиническим рекомендациям, основной путь введе-

ния лекарственных средств (ЛС) при БА – ингаляционный [2, 3]. Главное преимущество ингаляционной терапии заключается в возможности доставки ЛС непосредственно в дыхательные пути. При этом быстро достигается положительный эффект, а также высокая местная концентрация препарата и низкая системная концентрация, что и определяет высокий терапевтический индекс (отношение желаемых и нежелательных эффектов) и безопасность ЛС [6].

Залогом успешной ингаляционной терапии служит не только правильный выбор препарата, но и такие факторы, как обучение пациента ингаляционной технике, выбор оптимальной системы доставки ЛС [7]. Идеальное устройство доставки предполагает достаточно высокую депозицию (оседание) препарата в легких, надежность и простоту в использовании, возможность применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания [8].

Краткий экскурс в историю

Ингаляционная терапия (аэрозольтерапия) – метод лечения, заключающийся во введении аэрозолей ЛС в дыхательные пути.

В древней Индии, Египте, Греции, Риме, Китае применялись пары горячих минеральных вод, ароматических веществ, курение лекарств-



венных трав (например, *Atropa belladonna*).

В 1859 г. J. Sales-Girons создал первый аэрозоль-генератор (вода под давлением проходила через мелкую сетку) и первый портативный ингалятор для паров смолы и антисептиков.

В 1876 г. система ингаляционной доставки была предложена для больных туберкулезом. W. Seegers разработал небулайзер (от лат. *nebula* – туман или облако), основанный на испарении лекарств при нагревании.

В 1935 г. в США появился небулайзер, который по конструкции близок к современному. Его использовали для лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Важной вехой в истории ингаляционных средств доставки стал день, когда 13-летняя девочка, страдавшая БА, сказала отцу – президенту фармацевтической компании River Laboratories, что лекарства для лечения БА надо заправлять в такие же баллончики, которые используются для лака для волос. В 1956 г. группа под руководством Charles Thiel предложила первый дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), без которого сегодня представить терапию БА невозможно [9]. После этого фармацевтические компаниями было разработано множество ингаляторов, поскольку стало очевидным, что совершенное устройство – ключевой фактор успеха лечения.

Преимущества и недостатки ингаляционной терапии

Преимущества ингаляционной терапии являются:

- ✓ непосредственное воздействие на орган-мишень – трахеобронхиальное дерево;
- ✓ высокая концентрация ЛС в легких;
- ✓ эффективность значительно меньше (в 15–20 раз) дозы по сравнению с вводимой внутрь;
- ✓ отсутствие при местном применении побочных явлений (неизбежны при системном действии препаратов);
- ✓ быстрый ответ на препарат;

✓ проникновение препарата в дистальные отделы дыхательных путей.

Наряду с преимуществами имеются и определенные недостатки:

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

Задачи рабочей группы ERS/ISAM

Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society, ERS) и Международным обществом по использованию аэрозолей в медицине (International Society for Aerosols in Medicine, ISAM) была создана объединенная рабочая группа экспертов разных специальностей, занимающихся фармакологическими аэрозолями. Эксперты должны были подготовить четкие клинические рекомендации, позволяющие врачу-пульмонологу выбрать тип устройства для аэрозольной терапии, наиболее подходящий конкретному пациенту для применения амбулаторно и в стационаре, а также описать технику ингаляции при применении каждого вида устройства.

Была сформирована рабочая группа из 11 участников с опытом применения аэрозольной терапии в пульмонологии. Весь объем информации был разделен на темы. Каждая тема освещалась как минимум двумя экспертами. Все участники подбিরали литературу по собственной методике. Отбор литературы заканчивался в декабре 2009 г. Предварительную версию каждо-

го раздела рассылали участникам рабочей группы на совещаниях в рамках конгресса ISAM 2009 г. и конгресса ERS 2009 г., а также на совещании рабочей группы в рамках Школы ERS по аэрозольной медицине в 2009 г. Во время встреч участники рабочей группы обсуждали предлагаемые рекомендации. Каждая рекомендация принималась по согласию большинства участников. Если мнения расходились, рекомендации пересматривали до достижения консенсуса. Рабочая группа пыталась создать согласительный документ, который можно было бы использовать во всех странах независимо от вида лекарственных препаратов и ингаляционных устройств [10].

Правовой контроль применения ингаляционных устройств

В Европе ингаляционные устройства для аэрозольной терапии контролируются Европейским лекарственным агентством (European Medicines Agency, EMA). В США контролирующим органом является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (US Food and Drug Administration, FDA).

Рекомендации ERS/ISAM

Врач, назначающий лечение, обязан:

1. Знать типы устройств, которые доступны для доставки конкретных препаратов и классов препаратов.
2. Оценить преимущества и недостатки каждого устройства.
3. Выбрать устройства, которые пациент будет эффективно использовать.
4. Выбрать устройства, одобренные законодательными органами.
5. Научить пациентов правильному маневру вдоха, соответствующему назначенному устройству.
6. Регулярно проверять технику ингаляций, применяемую пациентом.
7. Во время каждого визита опрашивать пациента о соблюдении режима назначенной терапии.
8. Не переводить больного на другое устройство без согласования

пульмонология



с пациентом и без последовательного обучения технике использования нового устройства доставки [10].

Что должен знать специалист, назначающий аэрозольную терапию

Для ингаляций используют ЛС, которые разрешены для применения в этих целях регуляторными органами.

Листок-вкладыш к препарату должен допускать или рекомендовать ингаляционный путь введения.

Независимо от личного опыта врача и рекомендаций так называемой старой школы в настоящее время для ингаляций не рекомендованы водорастворимые глюкокортикостероиды (преднизолон, гидрокортизон), Эуфиллин, антигистаминные препараты, многие антибактериальные препараты.

Создание произвольных смесей препаратов для ингаляций, не оговоренное в листке-вкладыше или стандартах оказания медицинской помощи, недопустимо.

Для ингаляционной терапии используют следующие группы ЛС [10].

✓ Традиционные препараты для аэрозольной доставки:

- короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА);
- длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА);
- антихолинергические средства;
- ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС);
- нестероидные противовоспалительные средства;
- антибиотики;
- муколитики.

✓ Перспективные препараты (в стадии разработки для аэрозольной доставки):

- инсулин для лечения диабета;
- генные векторы для лечения муковисцидоза;
- вакцины против кори и вируса папилломы человека;
- химиотерапевтические препараты для лечения рака легких;
- новые формы антибиотиков;
- антипротеазы для лечения муковисцидоза и дефицита альфа-1-антитрипсина;
- морфин для облегчения боли;

■ эрготамин для облегчения головной боли.

В программе «Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA) и в рекомендациях Британского торакального общества (British Thoracic Society, BTS) содержится требование: при назначении ингаляционной терапии следует оценить умение пациента пользоваться ингаляционной техникой и соблюдение им режима дозирования [11].

В действительности 76% больных, использующих ДАИ, и 49–54% пациентов, применяющих ДАИ, активируемые вдохом (ДАИ-АВ), допускают во время процедуры как минимум одну ошибку [12]. Порошковые ингаляторы (ПИ) применяют неправильно от 4 до 94% больных, а 25% никогда не обучались их корректному использованию. Распространенные ошибки при применении ПИ – недостаточно глубокий выдох перед ингаляцией (не достигающий функциональной остаточной емкости) и недостаточно мощный и глубокий вдох [13]. При использовании ДАИ обычно возникают проблемы, связанные с неполной координацией вдоха и активацией ингалятора [14].

Перечислим параметры, характеризующие возможности систем доставки:

- объем отгруженной дозы – количество препарата (мкг), высвобождаемое из ингалятора в процессе его активации. С практической точки зрения важен показатель воспроизводимости дозы, то есть точности отгрузки (недостаток контейнерных ПИ);
- респирбельная фракция – количество препарата (в % от разовой дозы или мкг), поступающее в дыхательные пути, причем преобладающее количество частиц препарата, составляющих эту фракцию, имеет размер 5 мкм и менее. Увеличение респирбельной фракции является стратегической задачей, для чего контролируется техника ингаляции, дополнительно ис-

пользуются спейсеры, холдинг-камеры, лицевые маски;

- легочная фракция – количество препарата (в % от разовой дозы или мкг), распределяющееся преимущественно в центральных и нижних отделах дыхательных путей, размер частиц препарата – 2–5 мкм. Терапевтический эффект при бронхиальной астме связан с действием частиц именно такого размера;
- альвеолярная фракция – количество препарата с размером частиц менее 2 мкм, которое достигает альвеол и, абсорбируясь, попадает в системный кровоток, увеличивая тем самым суммарную биодоступность препарата.

Один из главных параметров эффективности ингаляционного устройства – степень депонирования ЛС в дыхательных путях, которая зависит от системы ингаляционной доставки и колеблется от 4 до 60% отмеренной дозы [15].

На депонирование аэрозоля в дыхательных путях влияют следующие факторы:

- размеры частицы;
- аэродинамический диаметр;
- морфология ротоглотки;
- морфология гортани;
- объем вдоха;
- скорость воздушного потока при вдохе;
- скорость перемещения ингалируемых веществ [10].

Частицы размером более 5 мкм с максимальной долей вероятности будут скапливаться в ротоглотке и проглатываться [16]. В какой-то степени это результат инерции, связанной с массой частицы: способность частиц перемещаться со струей воздуха уменьшается, когда последняя меняет направление от ротоглотки к нижним дыхательным путям. Важно минимизировать депонирование ИГКС в ротоглотке, чтобы снизить риск местных побочных эффектов, таких как охриплость голоса и кандидоз ротовой полости.

Частицы размером 4–5 мкм депонируются в первую очередь в бронхах, а более мелкие остаются в воздушной струе и достигают пе-



риферических отделов дыхательных путей и альвеол. На периферии легких скорость воздушного потока меньше, и частицы депонируются преимущественно за счет осаждения (седиментации), когда «выпадают» под воздействием гравитации. Большинство частиц размером 0,1–1 мкм перемещаются по принципу броуновского движения и депонируются после столкновения со стенкой дыхательных путей. Чем больше время пребывания аэрозоля в мелких периферических дыхательных путях, тем активнее депонирование за счет седиментации и броуновского движения. Задержка дыхания после ингаляции аэрозоля увеличивает время его нахождения в дыхательных путях и усиливает депонирование в периферических отделах. Частицы аэрозоля, которые не осели в дыхательных путях, выводятся с выдыхаемым воздухом [16]. Для оценки аэродинамических характеристик исследуемых препаратов используют импакторы. С их помощью моделируется *in vitro* вдох пациента и производится количественный анализ частиц препарата, собранных на ступенях импактора. Скорость перемещения ингалируемых частиц обычно определяется скоростью инспираторного потока, что влияет на вероятность оседания аэрозоля в ротоглотке и гортани [17]. Чтобы минимизировать депонирование в верхних дыхательных путях и усилить доставку ЛС в легкие при использовании ДАИ со спейсером или без него либо ДАИ-АВ, пациент должен делать вдох медленно. После глубокого выдоха ребенок должен сделать полный вдох за 2–3 с, а взрослый – за 4–5 с. Это обеспечивает скорость потока ~ 30 л/мин, которая считается идеальной при использовании ДАИ. В случае применения ПИ пациент должен сделать глубокий и мощный вдох, чтобы преодолеть внутреннее сопротивление ингалятора и генерировать аэрозоль. ПИ также требуют турбулентной энергии для дезагрегации ЛС во время маневра вдоха и создания

мелкодисперсной дозы. Чем выше скорость инспираторного потока, тем эффективнее дезагрегация частиц аэрозоля.

Ингаляционные устройства можно разделить на пять групп [10].

1. ДАИ – ингалятор под давлением, отмеряющий дозу (применяется самостоятельно, со спейсерами, с аэрокамерами, оснащенными клапаном).
 2. ДАИ-АВ (ингалятор «Легкое Дыхание», Аутохалер).
 3. ПИ – ингаляторы сухого порошка или дозирующие порошковые ингаляторы (капсульные, резервуарные, блистерные).
 4. «Мягкие» аэрозоли (soft-mist) (Респимат).
 5. Небулайзеры (струйные, ультразвуковые, электронно-сетчатые).
- Преимущества и недостатки разных типов ингаляционных устройств приведены в табл. 1 [10].

Дозирующие аэрозольные ингаляторы

ДАИ были введены в практику в 1956 г. как первые портативные многодозовые устройства для ингаляции бронходилататоров и по сей день остаются наиболее распространенными и часто назначаемыми [18].

До недавнего времени ЛС, ингалируемые с помощью ДАИ, содержали хлорфторуглеродный пропеллент (ХФУ). Однако, несмотря на давно известные отрицательные свойства фреона, на дальнейшую судьбу фреонсодержащих ДАИ (ДАИ-ХФУ) повлияли не медицинские, а экологические проблемы. Образование «озоновой дыры» в стратосфере, приводящей к увеличению частоты таких заболеваний, как катаракта, рак кожи, ХОБЛ, связали с широким использованием фреона во многих областях деятельности человека, в том числе в медицине. В 1987 г. был подписан Монреальский протокол «Субстанции, вызывающие истощение озонового слоя». В протоколе жестко регламентировано ограничение производства различных озоноразрушающих химических веществ, в частности фреона. При подписании

Монреальского протокола был оговорен ряд жизненно важных областей, в которых не представлялось возможным немедленно прекратить использование фреона, не заменив его новым пропеллентом (это касалось и медицинских аэрозолей для лечения БА). Почти 10 лет 1400 исследователей (90 лабораторий из 10 стран) вели работу по поиску нового пропеллента. Был проведен анализ 15 000 субстанций, прежде чем эксперты пришли к выводу, что единственно приемлемая альтернатива ХФУ в медицинской практике – гидрофторалканы (ГФА) – ГФУ-134а и ГФА-227.

В связи с заменой ХФУ на ГФА потребовалось изменить конструкцию ингалятора, чтобы сохранить характеристики генерируемого аэрозоля, и заменить материалы, из которых были выполнены отдельные детали ингалятора. Значительные изменения претерпела и формула ЛС. Неизменной осталась только сама субстанция. В ходе многочисленных исследований была подтверждена пригодность обоих пропеллентов – ГФА-134а и ГФА-227 – для медицинских целей. Доказано, что они являются инертными веществами, не взаимодействующими с компонентами аэрозольных лекарственных форм и имеющими нулевой озоноразрушающий потенциал. Введение новых пропеллентов не влияло на стабильность ЛС.

В результате изучения токсичности ГФА-134а (норфлуран) было установлено, что по профилю безопасности он аналогичен пропеллентам на основе ХФУ.

В конце 1995 г. Комитет ЕС по патентованному медицинскому продуктам (СРМР) заключил, что ГФА-134а и ГФА-227 представляют собой «приемлемую альтернативу ХФУ, используемым в настоящее время в медицинских целях, включая дозированные аэрозольные ингаляторы для лечения астмы».

В ходе клинических испытаний ДАИ-ГФА было установлено, что:

- ЛС – жидкость, а не суспензия, поэтому не требуется тщательно встряхивать ингалятор, нет

пульмонология



- необходимости и переворачивать канистру вверх дном;
 - при актуации ДАИ-ГФА пропеллент с ЛС образует легкое облачко, а не струю со значительной скоростью;
 - для стабилизации раствора ЛС используются спирт и цитратные присадки, что определяет привкус ингалируемого препарата, впрочем, он быстро исчезает;
 - температура ЛС достаточно высокая (соответствует условиям хранения ДАИ), что не вызывает раздражительных эффектов;
 - в отличие от фреоновых ДАИ в канистре не остаются неиспользованные дозы препарата;
 - доза ингалируемого препарата не зависит от температуры окружающей среды.
- Кроме того, доклинические и клинические испытания бесфреоновых препаратов выявили положительные свойства ГФА. Наиболее интересное из них – увеличение дисперсности аэро-

Таблица 1. Преимущества и недостатки ингаляционных устройств

Тип	Преимущества	Недостатки
ДАИ-ГФА*	<ul style="list-style-type: none"> ■ Малые размеры ■ Короткое время, затрачиваемое на ингаляцию ■ Высокая воспроизводимость между дозами ■ Отсутствие риска контаминации 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Необходимость координации вдоха и активации ингалятора ■ Большинство больных делают слишком быстрый вдох ■ Низкое депонирование в легких и высокое в ротоглотке ■ Необходимо выпустить несколько доз в воздух перед первым применением нового ингалятора или после длительного перерыва в использовании ■ При ингаляции следует держать ингалятор в вертикальном положении ■ В большинстве ингаляторов трудно определить число оставшихся доз
ДАИ + спейсер	<ul style="list-style-type: none"> ■ В отличие от ДАИ без спейсера и маски в меньшей степени требуют координации вдоха с активацией ингалятора ■ Меньше депонирование препарата в ротоглотке ■ Лучше распределение препарата в легких ■ Эффективен для сохранения достаточной доставки лекарства в дыхательные пути при обострении ■ При использовании клапанного спейсера ингаляция может выполняться при спокойном дыхании ■ Некоторые спейсеры подают звуковой сигнал при слишком высокой скорости вдоха 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Более дорогой и менее портативный, чем простой ДАИ ■ Высокая вероятность уменьшения или вариабельности ингалируемой дозы из-за электростатических свойств пластмассы ■ Специальные инструкции по обработке ■ Важно соблюдать инструкцию по ингаляции препарата через спейсер ■ Ошибки в ингаляционной технике могут привести к уменьшению или полному отсутствию поступления препарата в легкие (например, высвобождение в спейсер нескольких доз подряд до начала вдоха, пауза между высвобождением дозы и началом вдоха) ■ Некоторым детям нравится вызывать звуковой сигнал, специально могут делать слишком быстрый вдох
ДАИ-АВ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Эффективны у больных, которые не могут координировать вдох с активацией ингалятора, а также у пожилых пациентов ■ Высокая легочная депозиция 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Невозможность использования при тяжелом обострении БА ■ Иногда пациенты останавливают вдох в момент активации ингалятора ■ При активации вдохом не контролируется скорость инспираторного потока, поэтому следует проинструктировать пациента делать медленный вдох ■ Возможна значительная орофарингеальная депозиция (если пациент не использует оптимизатор)
ПИ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Компактный. Многие ПИ многодозовые, некоторые однодозовые (каждая доза в отдельной упаковке) ■ Активируются вдохом, поэтому не нуждаются во внешнем источнике энергии ■ Не содержат пропеллент, поэтому не наносят вреда озоновому слою Земли, как ХФУ ■ В отличие от ДАИ не требуют координации вдоха и активации ингалятора ■ Большинство многодозовых ПИ снабжены счетчиком доз ■ Короткое время, затрачиваемое на ингаляцию 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Однодозовые ПИ требуют повторной загрузки перед каждой ингаляцией, что повышает риск ошибок. Для ингаляции каждой дозы нужно сделать два вдоха ■ ПИ могут приводить к высокому депонированию лекарства в ротоглотке, поскольку для активации ингалятора требуется большая скорость инспираторного потока ■ В некоторых ПИ высвобождение дозы зависит от скорости инспираторного потока. При низкой скорости, слишком медленном вдохе возможно плохое высвобождение дозы или полное отсутствие высвобождения лекарства из ингалятора ■ Прежде чем ингалировать лекарство, пациент должен сделать глубокий выдох до уровня функциональной остаточной емкости без ингалятора. Нельзя делать выдох в ингалятор, поскольку можно выдуть из ингалятора приготовленную дозу лекарства ■ Пациенты должны с самого начала делать мощный вдох, а не наращивать скорость вдоха постепенно ■ Риск недополучения дозы лекарства во время обострения ■ Более высокая стоимость по сравнению с ДАИ ■ После подготовки дозы для ингаляции следует держать ингалятор вертикально, во время ингаляции – вертикально или наклонив его горизонтально ■ Ингалятор необходимо хранить в сухом прохладном месте

* Суспензии и растворы.



Тип	Преимущества	Недостатки
Небулайзеры	<ul style="list-style-type: none"> Могут применяться в любом возрасте Вибрационный электронно-сетчатый небулайзер портативный и не нуждается во внешнем источнике электроэнергии Не требуется координация действий пациента Могут использоваться для ингаляции лекарств, которые не выпускаются в виде ДАИ или ПИ Не содержат пропеллента В отличие от пневматических компрессорных небулайзеров у небулайзеров, активируемых вдохом, дозиметрических и электронно-сетчатых небулайзеров потеря лекарственного препарата в окружающую среду значительно меньше Дозиметрические небулайзеры продуцируют аэрозоль только во время вдоха в течение заданного периода времени и отключаются после высвобождения дозы 	<ul style="list-style-type: none"> Пневматические компрессорные небулайзеры для работы требуют источник энергии и компрессор Время ингаляции может значительно увеличиваться Суспензии небулизуются плохо Функциональные характеристики (эмитируемая доза и размеры частиц) могут существенно различаться для разных приборов В пневматических компрессорных небулайзерах часть лекарства теряется, диспергируясь в окружающую среду во время выдоха, при этом окружающие лица и медицинский персонал подвергаются воздействию лекарственного препарата Из-за потерь лекарства во многих пневматических компрессорных ингаляторах некоторый объем раствора не диспергируется (так называемый мертвый объем) При недостаточной тщательной обработке небулайзера существует риск бактериального загрязнения Новые типы небулайзеров (вибрационные электронно-сетчатые) имеют высокую стоимость

золя и соответственно респираторной фракции ингалируемых ЛС [19]. Например, некоторым ИГКС свойственно увеличение доли мелких частиц, которые не оседают в ротоглотке, а проникают глубоко в дыхательные пути. В результате перераспределения крупно- и мелкодисперсных фракций в аэрозоле может меняться эквивалентная доза ИГКС, его системная активность. В результате снижается риск побочных эффектов [20].

В большинстве европейских стран ДАИ-ХФУ полностью заменены на ингаляторы с другим пропеллентом. После 2013 г. ДАИ-ХФУ не будут использоваться в США.

При использовании ДАИ около 30–40% всех частиц аэрозоля, генерируемого ДАИ, находятся в пределах респираторных размеров (< 5 мкм). Преимуществами ДАИ являются портативность, удобство в использовании, быстрота выполнения процедуры, низкая стоимость [20]. Однако проведение ингаляции с помощью ДАИ сопряжено с определенными трудностями, в частности с необходимостью синхронизировать вдох с нажатием на баллончик. Как показали результаты клинических исследований, оптимальную технику ингаляции (правильное положение ингалятора, достаточно глубокий

выдох перед ингаляцией и достаточно мощный и глубокий вдох, начатый одновременно с распылением препарата, однократное нажатие на баллончик, задержка дыхания, ингаляция следующей дозы – не ранее чем через 1 мин после первой) соблюдали только 22% взрослых и 20% детей [9]. Метаанализ, проведенный M.G. Cochrane и соавт. [7], показал, что частота неадекватного использования ДАИ наблюдается у 8–54% всех больных БА. Даже при адекватном применении ДАИ в легкие поступает только 10–15% от номинальной дозы [21]. Дети младше 7 лет, пожилые люди, а также пациенты, не способные произвести адекватный маневр вдоха (при выраженной обструкции, заболеваниях, ограничивающих подвижность грудной клетки, и т.д.), не могут пользоваться ДАИ.

В настоящее время в ДАИ для стабилизации раствора ЛС применяется спирт. Именно поэтому необходимо предупреждать водителей о том, что использование ДАИ:

- не влияет на возможность управления автотранспортом;
- в выдыхаемом воздухе короткое время содержится алкоголь, и тест может быть ложноположительным;
- максимальное количество алкоголя в выдыхаемом воздухе

определяется через 30 с, но уже через 15–20 мин возвращается к исходному уровню;

- тест надо проводить через 15–20 мин после ингаляции;
- в крови алкоголь не определяется;
- побочных эффектов от содержания алкоголя не выявлено.

Спейсеры

Чтобы решить проблему координации вдоха с активацией ДАИ, было предложено использовать ДАИ с дополнительным устройством – спейсером. Это могут быть как простые приспособления, увеличивающие расстояние между ДАИ и ротоглоткой пациента, тем самым уменьшающие депонирование ЛС в ротоглотке и снижающие системную биодоступность, так и более сложные. Некоторые спейсеры снабжены односторонним клапаном (клапанные спейсеры), позволяющим пациенту ингалировать статичное облако аэрозоля. Клапанные спейсеры не требуют координации вдоха с активацией ингалятора и повышают депонирование ЛС в легких у тех пациентов, которые не могут добиться оптимальной координации при пользовании ДАИ [22, 23]. Спейсеры и клапанные спейсеры нельзя использовать с ДАИ-АВ. Спейсеры и клапанные спейсеры уменьшают нежелательное воз-



действие ЛС на ротоглотку и рекомендуются при назначении ИГКС. Тем не менее, поскольку орофарингеальное депонирование все же возможно, пациентам советуют полоскать рот после ингаляции ИГКС независимо от ингаляционного устройства. Смена типа спейсера означает смену системы доставки ЛС, поэтому рекомендуется титровать дозу ИГКС до минимально эффективной.

Спейсеры бывают двух объемов – малого (130–300 мл) и большого (600–800 мл). В некоторые из них встроен свисток, который подает сигнал при слишком быстром вдохе. Пациент должен научиться оптимальной технике ингаляции и делать вдох, не вызывающий звуковых сигналов. Некоторые спейсеры имеют обратный поток для улучшения доставки в дыхательные пути мелких частиц аэрозоля. В таких спейсерах до начала вдоха движение аэрозоля направлено от дыхательных путей, во время вдоха аэрозоль меняет направление движения в сторону ротовой полости. Некоторые ДАИ лицензированы для применения вместе с конкретным спейсером. Так, ДАИ-ГФА Серетид предназначен для использования со спейсерами Волюматик или Аэрочамбер, Кленил лицензирован в России для применения

с Джет-камерой, а в остальных странах Европы – со спейсером Аэрочамбер. ДАИ-ГФА Альвеско лицензирован для использования со спейсером Аэрочамбер. В табл. 2 перечислены наиболее распространенные спейсеры [10]. Основным недостатком спейсеров – большой объем, что снижает портативность ДАИ. Нередко пациенты перестают пользоваться спейсерами и ингалируют ЛС непосредственно из ДАИ. Еще одна причина вариабельности доз ЛС при использовании спейсеров – накопление электростатического заряда на пластмассовых стенках. Лабораторные исследования показали, что электростатический заряд снижает функциональные параметры спейсера, поскольку уменьшает дозу аэрозоля, попадающую в дыхательные пути пациента. Данный эффект особенно выражен у новых, только что приобретенных спейсеров. Как электростатический заряд влияет на клиническую эффективность аэрозольной терапии, не известно. Такое влияние проявляется по-разному в зависимости от препарата [24]. В настоящее время разрабатывается множество неэлектризующихся спейсеров. Все страны постепенно переходят на использование Аэрочамбера,

который производится из пластмассы, не накапливающей электростатического заряда. Ингалятор Вортекс изнутри покрыт очень тонким металлическим слоем, что ослабляет статический заряд. Неэлектризующийся ингалятор Небучамбер сегодня на фармацевтическом рынке отсутствует. Спейсеры применяются в течение многих месяцев, поэтому во избежание ухудшения функционирования клапана их следует периодически подвергать гигиенической обработке. Новые и уже используемые спейсеры рекомендуется мыть в слабом мыльном растворе жидкости для мытья посуды с последующим естественным просыханием [25]. При такой обработке пластмасса покрывается детергентом, который снижает электростатический заряд, уменьшает потери ЛС на стенках и улучшает его депонирование в легких [26]. Для разных спейсеров производители рекомендуют свои режимы обработки. В целом спейсеры следует мыть один раз в неделю или месяц. Высвобождение в спейсер сразу нескольких доз ЛС повышает его потерю в результате усиления турбулентности, поэтому каждая доза должна высвобождаться в спейсер и ингалироваться из него отдельно. Более того, каждую дозу следует ингалировать из спейсера немедленно после ее высвобождения. Отсрочка ингаляции снижает эмитируемую дозу: чем дольше ЛС находится в спейсере, тем больше частиц оседает на его стенках [27].

Дозирующие аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом

В 1990 г. был создан ДАИ-АВ – Аутохалер (Easy Breathe). В России он зарегистрирован под названием «Легкое Дыхание». Такое ингаляционное устройство было разработано для того, чтобы решить проблему плохой координации вдоха с активацией ингалятора при использовании стандартных ДАИ [45]. Особенностью подобной ингаляционной системы является наличие пружинного механизма, который взводится при

Таблица 2. Характеристики наиболее распространенных спейсеров

Спейсер*	Тип	Наличие клапана	Антистатик
Аэрочамбер Плюс	Малый объем	Есть	Нет
Аэрочамбер Макс	Малый объем	Есть	Есть
Оптичамбер	Малый объем	Есть	Нет
Вортекс	Малый объем	Есть	Есть
Волюматик	Большой объем	Есть	Нет
Бибихалер	Большой объем	Есть	Нет
Эйс	Большой объем/ обратный поток	Есть	Нет
Оптихалер	Большой объем/ обратный поток	Нет	Нет
ИнспирИзи	Непрозрачный резервуар/ обратный поток	Нет	Нет
Микроспейсер	Раздвижной	Нет	Нет
Синхро-Бриз	Раздвижной	Нет	Нет

* В России представлены не все виды спейсеров.



открытии колпачка. В ответ на вдох в течение 0,2 с происходит высвобождение фиксированной дозы препарата. Для активации ингалятора пациенту достаточно развить скорость вдоха около 10–25 л/мин. Эта характеристика устройства делает его доступным для большинства больных БА [28]. Ингалятор «Легкое Дыхание», содержащий беклометазона дипропионат, комплектуется небольшим спейсером-оптимизатором (объем 50 мл). Особенностью спейсера этого типа является возможность выполнять вдох без предварительного впрыскивания дозы ЛС в спейсер. Использование оптимизатора имеет большое значение для уменьшения орофарингеальной депозиции ЛС и, следовательно, риска развития нежелательных эффектов [9].

Порошковые ингаляторы

ПИ Спинхалер был разработан в 1968 г. для ингаляции высоких доз кромогликата натрия, содержащегося в капсулах.

Принцип действия ПИ заключается в том, что ингаляция ЛС осуществляется за счет силы вдоха пациента. Это исключает проблемы координации, характерные для ДАИ, и определяет широкое использование ПИ как средств доставки. Среди преимуществ ПИ можно отметить следующие:

- ✓ отсутствие пропеллентов (в отличие от ДАИ);
- ✓ отсутствие проблемы синхронизации;
- ✓ необходимая скорость вдоха 30–75 л/мин;
- ✓ низкая скорость выброса (фактически соответствует скорости вдоха);
- ✓ портативность, компактность;
- ✓ возможность использования у пациентов разных возрастных групп.

В ПИ препарат находится в чистом виде или в соединении с носителем (лактозой, бензоатом натрия) и является крупнодисперсным (около 60 мкм). Во время вдоха часть ЛС вместе с турбулентным потоком, проходя через устройство ингалятора,

измельчается до частиц респираторных размеров. Эти частицы сухого вещества аэродинамически более стабильны, чем частицы ДАИ, поскольку транспортируются в легкие со скоростью потока воздуха, а не со скоростью струи пропеллента, не меняют своего размера и формы после высвобождения из устройства и обеспечивают большую депозицию ЛС в легких – до 40% [2].

Существуют два основных типа ПИ: многодозовые и однодозовые капсульные (Спинхалер, Ротахалер, Аэролайзер, ХандиХалер и др.).

- Многодозовые ПИ представлены:
- ✓ ингаляторами, содержащими большое количество ЛС в резервуаре, которое дозируется пациентом при использовании ингалятора (Турбухалер, Новолайзер, Изихейлер, Твистхейлер, Циклохалер, Кликхалер);
 - ✓ ингаляторы, ЛС для которых расфасовано заводским способом в блистеры внутри ингаляционного устройства (Мультидиск, Дискхалер) [10].

Все существующие ПИ функционируют за счет усилия вдоха больного (или инспираторного потока). В свою очередь инспираторный поток зависит от внутреннего сопротивления устройства и инспираторного усилия пациента. ПИ имеют разное внутреннее сопротивление [29]. Это означает, что для получения необходимой дозы препарата пациент должен сделать глубокий мощный вдох через ингалятор. Недостаточно мощный вдох – распространенная ошибка при использовании ПИ [13]. Именно поэтому при использовании капсульного ПИ важен инспираторный объем пациента. Необходимо сделать повторный вдох, чтобы убедиться, что получена вся доза препарата.

Каждый ПИ имеет минимальную пороговую скорость воздушного потока, при снижении которой дезагрегация будет недостаточной, что приведет к уменьшению эмитируемой дозы. При скорости вдоха ниже порогового значения терапевтического эффекта не

Таблица 3. Минимальные скорости инспираторного воздушного потока для различных порошковых ингаляторов

ПИ	Скорость, л/мин
Турбухалер	Минимальная – 30 Оптимальная – 60
Новолайзер	Минимальная – > 35
Дискус	Минимальная – 30
ХандиХалер	Минимальная – 30
Аэролайзер	Минимальная – > 60
Изихейлер	Минимальная – 28

будет совсем или он будет слабо выражен. В табл. 3 представлена минимальная пороговая скорость инспираторного воздушного потока для различных порошковых ингаляторов [18]. Например, показано, что Турбухалер дает некоторый клинический эффект при низкой скорости вдоха, но минимальная скорость для него ~ 30 л/мин, оптимальная ~ 60 л/мин. Новолайзер не высвобождает дозу при скорости вдоха < 35 л/мин. Изихейлер и Кликхалер эффективны при низких инспираторных скоростях. Для Дискуса и ХандиХалера минимальная скорость вдоха составляет 30 л/мин, для Аэролайзера > 60 л/мин. В исследованиях показано, что дети дошкольного возраста с БА иногда испытывают затруднения при использовании некоторых ПИ, поскольку не могут создать инспираторный поток необходимой мощности. К тому же инспираторный поток снижается при обострениях БА [10].

Среди ПИ, используемых для лечения БА, представляет интерес новый для России порошковый ингалятор Изихейлер, который является оригинальной разработкой компании «Орион Фарма» (Финляндия). В России в 2011 г. зарегистрированы, а с 2012 г. доступны Формотерол Изихейлер 12 мкг/120 доз и Будесонид Изихейлер 200 мкг/200 доз.

В других странах более 15 лет помимо названных применяются изихейлеры, содержащие сальбутамол и беклометазон.

Изихейлер – это дозирующий порошковый ингалятор с относи-

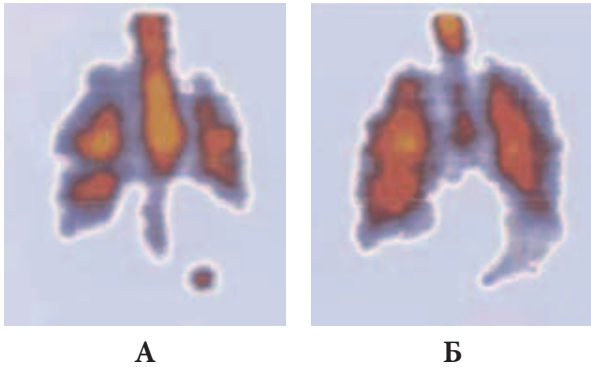


Рис. 1. Депозиция частиц лекарственного вещества и его распределение в легких при ингаляции препарата с помощью ДАИ (а) и ПИ Изихейлер (б)

тельно высоким внутренним сопротивлением. Испытания *in vitro* показали, что доставка дозы происходит единообразно и точно, начиная с минимального потока при вдохе через ингалятор 28 л/мин [30, 31].

При ингаляции препарата из дозирующего порошкового ингалятора Изихейлера генерируются частицы размером более 5 мкм. Считается, что предпочтительный размер частиц ингаляционного препарата, обеспечивающий его равномерное распределение в крупных и дистальных бронхах, для взрослых 1–5 мкм [32], для детей 1,1–3 мкм [33, 34]. Чем больше таких частиц генерируется при ингаляции, тем эффективнее распределение препарата в легких. Использование Изихейлера обеспечивает лучшее распределение ЛС по сравнению с аэрозольными ингаляторами (рис. 1) [30]. В условиях *in vitro* определяли депозицию препаратов при использовании пяти моделей ПИ: Спирива ХандиХалер, Реленза Дискхалер, Сальбутамол Изихейлер, Пульмикорт Турбухалер и Форадил Аэролайзер. Эту депозицию сравнивали с величиной регионарной депозиции, полученной в ходе исследований *in vivo* со скинтиграфией.

Как показали результаты исследования, в условиях *in vitro* средний процент общей легочной депозиции препарата при использовании ингалятора Спирива

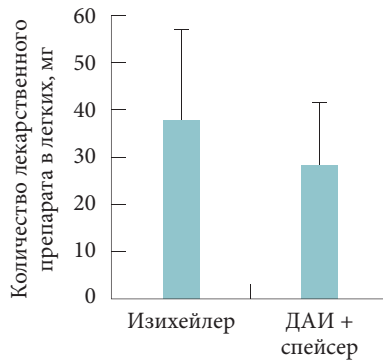


Рис. 2. Распределение в легких лекарственного препарата с помощью ПИ Изихейлер и ДАИ + спейсер

ХандиХалер составил $17,3 \pm 1,2$, Реленза Дискхалер – $22,6 \pm 1,1$, Сальбутамол Изихейлер – $29,0 \pm 1,1$, Пульмикорт Турбухалер – $28,0 \pm 3,0$, Форадил Аэролайзер – $21,7 \pm 1,2$. Установлена корреляция между величиной депозиции, полученной в условиях *in vitro*, и величиной регионарной депозиции, полученной в ходе исследований *in vivo*. Данное исследование продемонстрировало высокую (29%) легочную депозицию препарата с использованием изихейлеров, что выгодно отличает их от других ПИ [35].

Кроме того, проводилось сравнение депонирования в легких ЛС при ингаляции с помощью ПИ Изихейлер и ДАИ + спейсер у 12 здоровых добровольцев. Отмечено преимущество формы доставки Изихейлер (рис. 2) [36].

Техника использования ингалятора

Порядок применения ПИ Изихейлера, равно как и любого аэрозольного ингалятора, следующий:

1. Снять защитный колпачок ингалятора.
2. Встряхнуть устройство, удерживая его в вертикальном положении.
3. Нажать на устройство, медленно сдвигая его между большим и указательным пальцами до появления характерного щелчка, чтобы отмерить дозу лекарственного средства. Затем вернуть устройство в исходную позицию.

4. Сделать медленный выдох до комфортного уровня для опорожнения легких. Не делать выдох в ингалятор!

5. Вдох должен быть мощным с самого начала. Не следует постепенно наращивать скорость вдоха. Вдох необходимо продолжать до полного заполнения легких.

6. В конце вдоха вынуть ингалятор изо рта и сомкнуть губы. Задержать дыхание насколько возможно, но не менее 10 с, затем сделать выдох.

7. Дышать спокойно.

8. Если необходимо проингалировать еще 1 дозу препарата будесонид, повторить шаги 2–7.

9. Закрыть мундштук Изихейлера защитным колпачком.

Применение ингалятора Изихейлер: результаты клинических исследований

Основным преимуществом устройства Изихейлер является стабильная доставка одинаковой дозы ЛС, независимо от возраста пациента, тяжести течения БА или от того, как используется устройство. При постоянно стабильной дозе, доставляемой пациентом с помощью ингалятора Изихейлер, любые изменения в течении БА обусловлены самим заболеванием, а не дефектами дозирования. Это важно как для пациента, так и для врача-специалиста, назначающего ему противоастматические средства, поскольку позволяет достичь лучшего результата лечения заболевания [37].

Для оценки приверженности терапии был проведен метаанализ приемлемости устройства Изихейлер при лечении БА в сравнении с другими ингалирующими устройствами [38]. Были собраны данные по 9 клиническим исследованиям с участием 802 пациентов, применявших ЛС с помощью Изихейлера, ДАИ (со спейсерным устройством или без него) и ПИ Турбухалер и Дискхалер.

Предметом изучения стали пять аспектов:

- удобство использования;
- легкость обучения, как применять устройство;



- простота дозирования;
- легкость ингаляции;
- выбор устройства пациентом.

Терапевтическая эквивалентность Изихейлера с устройствами сравнения была подтверждена во всех исследованиях. Кроме того, результаты метаанализа показали, что устройству Изихейлер отдают предпочтение по всем анализируемым аспектам. Наиболее четко выраженным преимуществом устройства Изихейлер названо удобство использования ($p < 0,001$).

Общее предпочтение (выбор) также в значительной степени было в пользу устройства Изихейлер по сравнению с ДАИ + спейсер (87% против 7%, $p < 0,001$) и ингалятором Турбухалер (60% против 35%, $p < 0,01$) [39].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом в параллельных группах исследовании (35 клинических центров в Германии) сравнивали Изихейлер и Турбухалер по клинической эффективности, безопасности и приверженности лечению [40].

В исследовании участвовали 326 взрослых пациентов с БА, получавших ИГКС (159 больных использовали Изихейлер, 167 – Турбухалер). Больные получали 200 мг будесонида через Изихейлер или Турбухалер дважды в день в течение 8 недель, Бувентол (сальбутамол) Изихейлер по необходимости.

По результатам исследования были сделаны следующие выводы:

- ✓ ингалирование будесонида через Изихейлер обладает такой же эффективностью, как и через Турбухалер;
- ✓ нет различий между группами в отношении побочных эффектов;
- ✓ высокая приверженность пациентов терапии отмечалась в группе, применявшей Изихейлер (по сравнению с группой, применявшей Турбухалер) (рис. 3) [39].

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого в параллельных

группах исследования (32 центра в Финляндии, Швеции, Нидерландах) сравнивали клиническую эффективность, безопасность и приверженность лечению при использовании Изихейлера и Турбухалера у детей [41].

В исследовании участвовали 254 ребенка в возрасте 5–10 лет с неконтролируемой БА (123 пациента использовали Изихейлер, 131 – Турбухалер). Первые два месяца терапии применяли две ингаляции по 200 мкг будесонида через Изихейлер или Турбухалер два раза в день (800 мкг/день – период высокой дозы). В течение последующих четырех месяцев применяли по одной ингаляции 100 мкг будесонида через Изихейлер или Турбухалер два раза в день (200 мкг/день – период низких доз).

По результатам исследования были сделаны следующие выводы:

- ✓ Изихейлер по сравнению с Турбухалером продемонстрировал одинаковую эффективность при использовании высоких и низких доз будесонида;
- ✓ системные побочные эффекты были несколько выше в группе Турбухалера, чем в группе Изихейлера, в период высоких доз;
- ✓ наиболее высокая приверженность лечению отмечалась в группе Изихейлера (по сравнению с группой Турбухалера) (рис. 4) [40].

Преимущества Изихейлера:

- легкое и простое использование;
- высокоточное дозирование и доставка ЛС;
- точное определение счетчиком доз количества оставшихся доз;
- надежная терапия БА и ХОБЛ;
- эффективная бронходилатация даже при сниженной функции дыхания;
- выбор пациентов.

Формотерол Изихейлер и Будесонид Изихейлер

Как уже отмечалось, в России зарегистрированы Изихейлер Формотерол и Изихейлер Будесонид. В связи с этим целесообразно дать характеристику



Рис. 3. Приверженность терапии у взрослых при использовании Изихейлера

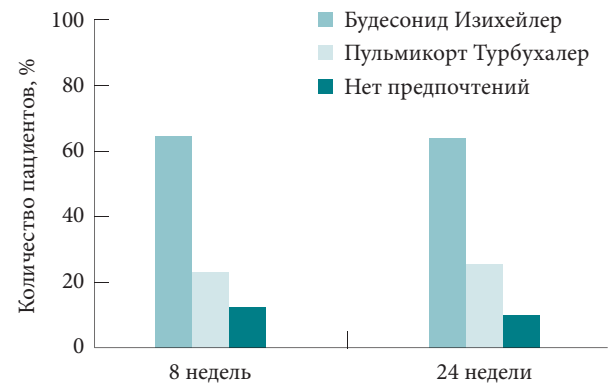


Рис. 4. Приверженность терапии у детей при использовании Изихейлера

фармакологических свойств этих препаратов, определить их место в терапии БА и показать преимущества использования гибкого дозирования формотерола и будесонида при их раздельном использовании посредством одного устройства.

Формотерол – бета-2-агонист длительного действия, обладает следующим спектром действия:

- ✓ бронходилатационный;
- ✓ антиаллергический (подавляет высвобождение гистамина, индуцированное аллергеном);
- ✓ улучшает мукоцилиарный клиренс (учащает движение ресничек мерцательного эпителия);
- ✓ уменьшает синтез лейкотриенов;
- ✓ снижает проницаемость капилляров.

Особо следует подчеркнуть потенцирование ДДБА эффектов ИГКС. Формотерол является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаи-



модействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин после впрыскивания. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с рецептором. Благодаря этому продолжительность действия формотерола достигает 12 часов. Формотерол – полный бета-2-агонист, у него отсутствует антагонизм по отношению к КДБА.

Таким образом, для формотерола характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- ✓ быстрое начало действия (в течение 1–3 мин);
- ✓ продолжительность эффекта в течение 12 часов;
- ✓ высокие эффективность и бета-2-селективность, обеспечивающие хороший профиль безопасности препарата;
- ✓ отсутствие антагонизма по отношению к КДБА (это очень важно при их сочетанном применении);
- ✓ отсутствие кумуляции в терапевтических дозах [41].

Представляют интерес результаты трех открытых рандомизированных двусторонне перекрестных исследований по сравнению ПИ Формотерол Изихейлер и Форадил Аэролайзер у 425 пациентов с БА и ХОБЛ. Было доказано, что эти две формы доставки с формотеролом оказались взаимозаменяемыми как по эффективности, так и по безопасности [42].

Будесонид является ИГКС и обладает следующим спектром действия:

- ✓ уменьшает выраженность воспаления в дыхательных путях (уменьшение и исчезновение воспалительной инфильтрации, снижение числа эозинофилов и тучных клеток, уменьшение продукции цитокинов и медиаторов воспаления) [43];
- ✓ восстанавливает поврежденную структуру эпителия бронхов [44];
- ✓ обеспечивает контроль над заболеванием (снижает выраженность симптомов БА и уменьшает риск обострений) [45].

Назначение ИГКС даже в низких дозах (будесонид 200 мкг/сут) позволяет снизить риск обострений БА в два раза.

Уникальной особенностью будесонида является способность подвергаться этерификации – образовывать внутри клеток конъюгаты (эферы в 21-м положении) с длинноцепочечными жирными кислотами (олеиновой, стеариновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой). Эти конъюгаты отличаются исключительно высокой липофильностью, которая на 2–3 порядка превышает такую флутиказона пропионата, беклометазона дипропионата, мометазона фууроата. Благодаря конъюгации с длинноцепочечными жирными кислотами будесонид способен длительное время задерживаться внутри клеток, формируя своеобразное фармакологически неактивное депо. Высвобождаясь из связи с жирными кислотами и оставаясь при этом внутри клетки, будесонид связывается с рецептором и оказывает фармакологическое действие [46]. Препараты, которые задерживаются в легких благодаря образованию эфиров с жирными кислотами (будесонид и циклесонид), в меньшей степени проникают в системный кровоток. Этерификация ИГКС обеспечивает более длительную депозицию препаратов в клетках бронхиального эпителия. В результате такие препараты, как будесонид, можно назначать один раз в день при лечении больных с легким течением БА.

Будесонид имеет короткий период полувыведения и высокий системный клиренс. Считается, что чем короче период полувыведения и выше системный клиренс, тем более безопасен ИГКС. Будесонид – один из наиболее безопасных ИГКС. Благодаря способности к этерификации, короткому периоду полувыведения, высокому системному клиренсу этот препарат можно назначать детям (с шестимесячного возраста) и беременным, страдающим БА [47]. Будесонид

секретируется в грудное молоко в ничтожных количествах. Это единственный ИГКС, для которого убедительно доказана безопасность применения при грудном вскармливании [48].

Таким образом, будесонид сочетает в себе все свойства, необходимые для ИГКС. В силу умеренной липофильности будесонид быстро проникает в слизистую оболочку, за счет конъюгации с жирными кислотами длительно задерживается в ткани легких, обладает высокой глюкокортикостероидной активностью и превосходным профилем безопасности.

Современные руководства рекомендуют использовать в терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой БА комбинацию ИГКС и ДДБА (формотерол или салметерол). Исследования показали, что добавление ДДБА к низким, средним или высоким дозам ИГКС обеспечивает лучший контроль БА, чем увеличенные дозы ИГКС. ДДБА и ИГКС рассматриваются как синергисты, поскольку усиливают действие друг друга на молекулярном и рецепторном уровнях. Бета-2-агонисты способствуют транслокации комплекса глюкокортикостероида с рецептором в ядро клетки. К тому же в присутствии ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС. Противовоспалительный эффект достигается меньшими дозами ИГКС [49].

Ранее высказывалось мнение, что применение формотерола и будесонида в фиксированной комбинации обладает более высоким синергическим эффектом, чем их последовательная ингаляция. Синергизм ИГКС и ДДБА доказан достаточно давно для всех существующих представителей этих двух групп препаратов. Однако информация об особенностях эффекта каждой из молекул при последовательном или одновременном применении мы не нашли [50]. В руководстве GINA [3] говорится, что добавление ДДБА к ежедневно-



му применению ИГКС улучшает симптоматику, снижает ночные проявления БА, улучшает функцию легких, уменьшает частоту применения КДБА по сравнению с использованием только ИГКС. В том же документе сказано: «Контролируемые исследования показали, что доставка этих препаратов в одном ингаляторе столь же эффективна, как при применении каждого из препаратов по отдельности». Это позволяет устранить сомнения относительно синергизма раздельного применения формотерола и будесонида [50].

Важным шагом на пути совершенствования лечения БА стало гибкое дозирование двух компонентов этой схемы (формотерола и будесонида) при их раздельном использовании посредством одного устройства. Такой подход сохраняет логику последовательного применения бронхолитического и противовоспалительного средства и в то же время позволяет быстро управлять лечением (раздельное применение дозы каждого из компонентов), что важно при таком вариабельном заболевании, как БА [51].

Ингаляторы, продуцирующие «мягкий» аэрозоль

В настоящее время выпускается только один ингалятор, продуцирующий «мягкий» аэрозоль, – Респимат Софт Мист. В основном он применяется в Германии для доставки комбинации фенотерола и ипратропия бромида (50 и 20 мкг в одной дозе соответственно). В России подобная форма доставки используется для ингаляций тиотропия бромида (2,5 мкг в одной дозе). Респимат расщепляет лекарственный раствор за счет механической энергии пружины. Пружина распрямляется, и раствор проталкивается через чрезвычайно тонкую форсунку. Это создает мельчайший туман. Минимальная скорость движения обеспечивает низкое депонирование во рту и глотке и относительно высокое в легких (~ 39%) [52, 53].

Таблица 4. Корректный выбор ингаляционного устройства для пациентов с хорошей и плохой координацией вдоха с активацией ингалятора

Хорошая координация вдоха с активацией ингалятора		Плохая координация вдоха с активацией ингалятора	
Скорость инспираторного потока			
≥ 30 л/мин	< 30 л/мин	≥ 30 л/мин	< 30 л/мин
ДАИ	ДАИ	ДАИ+спейсер	-
ДАИ-АВ	-	ДАИ-АВ	-
ПИ	-	ПИ	-
Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер

Скорость инспираторного потока можно определить по кривой «поток – объем» во время спирометрии либо с помощью приборов, аналогичных IN-Check Dial.

Небулайзеры

Небулайзерная терапия – метод ингаляционной терапии, основанный на эффекте преобразования жидких форм лекарственных препаратов в мелкодисперсный аэрозоль.

Современные небулайзеры не похожи на своих предшественников, но надежно выполняют основную функцию – дозированную продукцию аэрозоля из раствора лекарственного препарата [54].

В настоящее время в зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, различают три основных типа небулайзеров: 1) компрессорные (струйные) – использующие струю газа (воздух или кислород);

2) ультразвуковые – использующие энергию колебаний пьезокристалла;

3) мембранные (mesh) – использующие вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция [55, 56].

Особое значение небулайзеры имеют в лечении детей и лиц пожилого возраста, для которых простота метода позволяет обеспечить высокую эффективность терапии.

Показания для проведения небулайзерной терапии:

1. Недостаточная эффективность базовой терапии и необходимость введения более высоких доз препаратов, оказывающих бронхолитический эффект.

2. Плановая терапия персистирующей БА средней степени тяжести и тяжелого течения, когда контроль над заболеванием с помощью базовой терапии в стандартных дозах труднодостижим.

3. В качестве первого выбора при лечении средней степени тяжести и тяжелого обострения БА, затяжного приступа, астматического статуса до введения Эуфиллина.

4. В качестве первого выбора в составе комплексной терапии обострения ХОБЛ (среднетяжелого и тяжелого течения).

5. Значение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 35% от должных величин.

6. Получение хорошего клинического эффекта и прироста ОФВ₁ на 12% и пиковой скорости выдоха на 15% через неделю после пробного курса небулайзерной терапии в стационарных или амбулаторных условиях.

Противопоказания для проведения небулайзерной терапии:

1. Легочные кровотечения и спонтанный пневмоторакс на фоне буллезной эмфиземы легких.

2. Сердечная аритмия и сердечная недостаточность.

3. Индивидуальная непереносимость ингаляционной формы медикаментов [57].

Выбор ингаляционного устройства

Выбор ингалятора для конкретного лекарственного препарата определяется устройствами, применяемыми для доставки

пульмонология



данного препарата, а также способность и желанием пациента использовать его правильно. ДАИ требуют хорошей координации вдоха с активацией ингалятора для оптимального депонирования лекарства, тогда как для ПИ необходим соответствующий инспираторный поток. В табл. 4 представлен порядок выбора ингаляционного устройства для больных с хорошей координацией вдоха и активацией ингалятора с достаточным инспираторным усилием [58]. К пациентам с плохой координацией вдоха и активацией ингалятора относятся дети и пожилые больные. В идеале пациент должен использовать только один тип ингалятора для всех назначенных ему ингаляционных ЛС [10]. С целью создания практических рекомендаций по выбору устройства для ингаляционной доставки лекарств М.В. Dolovich и соавт. [16] провели систематический обзор отобранных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в ходе которых сравнивалась эффективность различных типов ингаляционных устройств. В анализ было включено 131 исследование. Исследования были неоднородны по целям, дизайну и группам больных. Пациентов обучали правильно использовать ингаляционные устройства, что впоследствии строго контролировалось. Авторы приводят рекомендации по выбору ингаляционного устройства (ДАИ, ДАИ-АВ, ДАИ+спейсер/встроенный резервуар, ПИ, небулайзер малого раз-

мера) для различных препаратов (бета-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 необходимого ЛС в виде конкретных ингаляционных устройств;
- ✓ объемной скорости вдоха (скорость воздушного потока, которую демонстрирует больной на вдохе, в л/мин);
- ✓ внутреннего сопротивления (респираторного сопротивления) устройства – скорость воздушного потока, необходимая для приведения ингалятора в действие или оптимальной ингаляции;
- ✓ возможности врача обучить больного правильному применению ингалятора и мониторовать приобретенные навыки впоследствии;
- ✓ стоимости терапии и возможности ее компенсации страховыми компаниями.

Был сделан важный вывод: в идеале пациент должен использовать только один тип ингалятора для всех назначенных ему ингаляционных ЛС. Это упрощает обучение больного и снижает вероятность ошибок [9]. Данное заключение соответствует рекомендациям Европейского респираторного общества и Международного обще-

ства по использованию аэрозолей в медицине при выборе ингаляционного устройства.

Заключение

Согласно клиническим рекомендациям основной путь введения лекарственных средств при БА – ингаляционный. Преимуществом ингаляционной терапии является создание высокой концентрации лекарства в дыхательных путях при минимальных системных нежелательных эффектах. Эффективность лечения ингаляционными препаратами во многом зависит от характеристики средства доставки и отношения пациента к ингалятору. Ингаляционные устройства, предлагаемые фирмами-производителями, способны удовлетворить самые разнообразные требования, предъявляемые как врачами, так и пациентами. При выборе ингалятора среди прочих факторов следует учитывать степень обструкции дыхательных путей у пациента, его навыки обращения с различными типами ингаляторов. Кроме того, при каждом визите следует проверять правильность проведения ингаляции.

ПИ Изихейлер обеспечивает высокую и стабильную легочную депозицию препаратов, отличается простотой обучения, меньшим количеством ошибок при использовании и высокой приверженностью лечению. Свободная комбинация формотерола и будесонида при последовательном применении так же эффективна, как при применении этих препаратов в одном ингаляторе. ☼

Литература

1. Asthma. Quick asthma facts and The faces of asthma, Geneva: World Health Organization, 2010. <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report. 2007 // www.ginasthma.com.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2009 // www.ginasthma.org.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. М.: Российское респираторное общество, 2008. 108 с.
5. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю. и др. Приверженность к ингаляционной терапии // Российский аллергологический журнал. 2011. № 1. С. 88–99.
6. Цой А.Н. Факторы эффективности ингаляционной терапии и выбор порошкового ингалятора // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. № 3. С. 16–22.



7. *Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al.* Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique // *Chest*. 2000. Vol. 117. № 2. P. 542–550.
8. *Авдеев С.Н.* Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких // *Consilium Medicum*. 2011. Т. 13. № 3. С. 36–42.
9. *Княжеская Н.П., Новиков Ю.К.* Влияние средств доставки ингаляционных препаратов на эффективность лечения бронхиальной астмы // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2007. № 3. С. 37–41.
10. Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине. Клинические рекомендации // *Пульмонология*. 2011. № 6. С. 17–41.
11. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma // *Thorax*. 2008. Vol. 63. Suppl. 4. P. iv1–iv121.
12. *Molimard M., Raheison C., Lignot S. et al.* Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care // *J. Aerosol Med.* 2003. Vol. 16. № 3. P. 249–254.
13. *Lavorini F., Magnan A., Dubus J.C. et al.* Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD // *Respir. Med.* 2008. Vol. 102. № 4. P. 593–604.
14. *Crompton G.K.* Problems patients have using pressurized aerosol inhalers // *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1982. № 119. P. 101–104.
15. *Авдеев С.Н.* Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // *Русский медицинский журнал*. 2002. Т. 10. № 5. С. 255–261.
16. *Labiris N.R., Dolovich M.B.* Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 56. № 6. P. 588–599.
17. *Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J.* Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 172. № 12. P. 1497–1504.
18. *Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al.* What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. № 6. P. 1308–1331.
19. *Синопальников А.И., Клячкина И.Л.* Пути оптимизации ингаляционной глюкокортикостероидной терапии: субстанция, система доставки, пропеллент // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 4. С. 192–197.
20. *Самойленко В.А.* Влияние различных видов ингаляционных устройств на эффективность лечения бронхиальной астмы // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012. № 1. С. 6–10.
21. *Жестков А.В., Косов А.И., Светлова Г.Н.* Короткодействующие β_2 -агонисты: механизмы действия и фармакотерапия бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // *Consilium medicum*. 2008. Т. 10. № 3. С. 99–103.
22. *Roller C.M., Zhang G., Troedson R.G. et al.* Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. № 2. P. 299–306.
23. *Devadason S.G., Huang T., Walker S. et al.* Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 21. № 6. P. 1007–1011.
24. *Lavorini F., Fontana G.A.* Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices // *Expert Opin. Drug. Deliv.* 2009. Vol. 6. № 1. P. 91–102.
25. *Cohen H.A., Cohen Z., Pomeranz A.S. et al.* Bacterial contamination of spacer devices used by asthmatic children // *J. Asthma*. 2005. Vol. 42. № 3. P. 169–172.
26. *Piérart F., Wildhaber J.H., Vrancken I. et al.* Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 13. № 3. P. 673–678.
27. *Barry P.W., O'Callaghan C.* The effect of delay, multiple actuations and spacer static charge on the in vitro delivery of budesonide from the Nebuhaler // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995. Vol. 40. № 1. P. 76–78.
28. *Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В.* Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012. № 4. С. 41–45.
29. *Chrystyn H.* Effects of device design on patient compliance: comparing the same drug in different devices // *Respiratory Drug Delivery. Europe 2009*. Vol. 1 / Ed. by R.N. Dalby, P.R. Byron, J. Peart et al. Richmond, VA, USA: Davis Healthcare International Publishing, Virginia Commonwealth University, 2009. P. 105–116.
30. *Vidgren M., Silvasti M., Vidgren P. et al.* Easyhaler multiple dose powder inhaler – practical and effective alternative to the pressurized MDI // *Aer. Sci. Technol.* 1995. № 8. P. 335–345.
31. *Palander A., Mattila T., Karhu M., Muttonen E.* In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers // *Clin. Drug Invest.* 2000. Vol. 20. № 1. P. 25–33.
32. *Espósito-Festen J.E., Zanen P., Tiddens H.A., Lammers J.W.* Pharmacokinetics of inhaled monodisperse beclomethasone as a function of particle size // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 64. № 3. P. 328–334.
33. *Lindstroem M.* Particles in small airways: mechanisms for deposition and clearance. Thesis, Stockholm: Karolinska Institute, 2004. 52 p.
34. *Schuepp K.G., Jauernig J., Janssens H.M. et al.* In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants // *J. Aerosol Med.* 2005. № 18. P. 225–235.
35. *Delvadia R., Hindle M., Longest P.W. et al.* In vitro tests for aerosol deposition II: IVIVCs for different dry powder inhalers in normal adults // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2013. Vol. 26. № 3. P. 138–144.
36. *Newman S.P., Pitcairn G.R., Adkin D.A. et al.* Comparison of beclomethasone dipropionate delivery by easyhaler dry powder inhaler and pMDI plus large volume spacer // *J. Aerosol Med.* 2001. Vol. 14. № 2. P. 217–225.



37. *Chrystyn H.* Closer to an 'Ideal Inhaler' with the Easyhaler® // *Clin. Drug Invest.* 2006. Vol. 26. № 4. P. 175–183.
38. *Ahonen A., Leinonen M., Ranki-Pesonen M.* Patient satisfaction with Easyhaler compared with other inhalation systems in the treatment of asthma: a meta-analysis // *Curr. Ther. Res.* 2000. Vol. 61. № 2. P. 74–82.
39. *Schweisfurth H., Malinen A., Koskela T. et al.* Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler and Turbuhaler, in steroid-naïve asthmatic patients // *Res. Med.* 2002. Vol. 96. № 8. P. 599–606.
40. *Vanto T., Hamalainen K.M., Vahteristo M. et al.* Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children // *J. Aerosol Med.* 2004. Vol. 17. № 1. P. 15–24.
41. *Княжеская Н.П.* Атимос (формотерол): известный лекарственный препарат и новое средство доставки // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2006. № 4. С. 40–43.
42. *Hahtela T., Happonen P., Makela M. et al.* Safety of the Formoterol Dry Powder Easyhaler in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Eur. Res. Dis.* 2011. Vol. 7. № 1. P. 42–50.
43. *Barnes P.J.* Corticosteroid effects on cell signaling // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 2. P. 413–426.
44. *Laitinen L.A., Laitinen A., Hahtela T.* A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992. Vol. 90. № 1. P. 32–42.
45. *Jackson D.J., Sykes A., Mallia P. et al.* Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 6. P. 1165–1174.
46. *Петровский Ф.И., Княжеская Н.П.* Будесонид в лечении аллергических заболеваний дыхательных путей // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2007. № 2. С. 43–46.
47. *Kallen B., Rydstroem H., Aberg A.* Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 93. № 3. P. 392–395.
48. *Falt A., Bengtsson T., Kennedy B.M. et al.* Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. № 4. P. 798–802.
49. *Княжеская Н.П.* Терапия Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора (SMART): актуальные вопросы и их решения // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2012. № 4. С. 19–22.
50. *Чучалин А.Г., Визель А.А., Леценко И.В. и др.* Результаты российского наблюдательного исследования ФРИСТАЙЛ (Форадил Комби: эффективность, безопасность и комплайнс у пациентов с бронхиальной астмой) // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2011. № 2. С. 21–26.
51. *Визель А.А.* Возможности свободной комбинации формотерола и будесонида в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2011. № 3. С. 14–18.
52. *Newman S.P., Brown J., Steed K.P. et al.* Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices // *Chest.* 1998. Vol. 113. № 4. P. 957–963.
53. *Steed K.P., Towse L.J., Freund B., Newman S.P.* Lung and oropharyngeal depositions of fenoterol hydrobromide delivered from the prototype III hand held multidose Respimat nebulizer // *Eur. J. Pharm. Sci.* 1997. Vol. 5. P. 55–61.
54. *Татарский А.Р., Бобков Е.В., Бабак С.Л.* Роль небулайзеров в терапевтической практике // *Consilium medicum.* 2007. Т. 9. № 3. С. 70–77.
55. *Hess D.R.* Nebulizers: principles and performance // *Respir. Care.* 2000. Vol. 45. № 6. P. 609–622.
56. *Dhand R.* Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol // *Respir. Care.* 2002. Vol. 47. № 12. P. 1406–1416.
57. *Зарембо И.А.* Небулайзерная терапия хронической обструктивной патологии легких: методические рекомендации для врачей. СПб., 2003. 48 с.
58. *Chapman K.R., Voshaar T.H., Virchow J.C.* Inhaler choice in primary practice // *Eur. Respir. Rev.* 2005. Vol. 14. № 96. P. 117–122.

Modern inhaler devices for asthma patients

Ye.P. Terekhova

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy for Postgraduate Education', Clinical Allergology Department

Contact person: Yekaterina Petrovna Terekhova, e.p._terekhova57@mail.ru

In this review, classification and characteristics of modern inhalation delivery systems are presented. Advantages and disadvantages of inhaler devices and factors affecting particles deposition in the respiratory tract are specified. Principles of selection of the delivery system are described with regard to the patients' age, obstruction severity and internal resistance of the device. The author introduces the novel delivery system – formoterol and budesonide dry powder inhaler, Easyhaler.

Key words: *asthma, inhalation delivery systems, a dry powder inhaler Easyhaler, formoterol, budesonide*