

И.В.Лещенко¹, И.И.Баранова²

ПРЕИМУЩЕСТВА ПОРОШКОВОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ СИСТЕМЫ HANDHALER® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ

¹ Уральская государственная медицинская академия;² Клиника пульмонологии МО "Новая больница", Екатеринбург

Одним из основных принципов лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является ингаляционный способ применения бронхоактивных лекарственных средств (ЛС) [1, 2].

Основными устройствами для доставки ингаляционных ЛС являются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ). Они достаточно эффективны и часто используются в лечении бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ [3, 4]. Однако при использовании ДАИ часто возникают ошибки в технике применения из-за неправильных объяснений врача или непонимания пациента [5–7].

В течение последнего 10-летия созданы различные системы доставки для порошкообразных ЛС, как альтернатива ДАИ. Устройства для порошкообразных лекарств разработаны с учетом ошибок и трудностей в использовании ДАИ. Эти ЛС имеют различные формы хранения и выпускаются в капсулах, блистерах, существуют также ингаляционные системы с резервуарами для порошка. Исследования показали, что большинство пациентов способны правильно использовать порошковые ингаляторы (ПИ) и оценивать их применение положительно [8–10]. ПИ относятся к управляемому дыханием, поскольку ЛС может высвободиться из ингалятора только во время активного вдоха больного. Они имеют более высокую воспроизводимость дозы, широкий возрастной диапазон, более высокий, чем в ДАИ, объем респираторной фракции. ПИ активируются вдохом и при ингаляции не требуют координации вдоха и нажатия ингалятора, в отличие от ДАИ, применение которых вызывает затруднение у многих больных из-за не выполнения необходимой техники. Ограничения в их использовании в некоторых случаях связаны с отсутствием достаточной силы вдоха для обеспечения поступления в бронхи действенной дозы ЛС. Минимальная сила вдоха, которая требуется для эффективного действия доставляемого в нижние дыхательные пути препарата, зависит от типа ПИ. Одной из проблем ПИ является необходимость достаточно мощного вдоха для получения адекватной лекарственной дозы.

В настоящее время широко известны несколько видов ПИ, которые применяются в практической деятельности, а именно *Diskhaler*®, *Turbuhaler*®,

Diskus®. Способ упаковки лекарства и характеристики устройства влияют на требования к проведению процедуры и на необходимую мощность вдоха. Для характеристики эффективности ингаляторов различают 3 дозы: доза, отмеряемая ингалятором (*metered dose*), фабрично расфасованная в капсулы или блистеры; доза, доставленная пациенту (*delivered dose*) или выходящая из ингалятора (*emitted dose*), и респираторная доза (*respirable dose, fine particles dose*), определяющая количество активного компонента, достигающего органа-мишени, т. е. бронхов.

При использовании мультидозового капсульного ПИ (*Diskhaler*®), вводимая пациенту доза лекарства после прокола одного из четырех или восьми блистеров с ЛС, расположена на диске из металлической фольги. В широкомасштабных клинических испытаниях показано, что большинство пациентов хорошо справлялись с данным устройством и предпочитали его предыдущим средствам доставки β_2 -агонистов [9]. Установлено, что при применении *Diskhaler*® снижение пиковой скорости вдоха (ПСВ) с 60 до 30 л/мин сопровождается уменьшением поступления в бронхиальное дерево респираторной дозы β_2 -агониста с 40 до 26 % [11].

Turbuhaler® относится к мультидозовым ПИ и имеет резервуар для порошка, содержащий большое количество доз ЛС, например 200 доз Будесонида. В исследованиях показано, что ПСВ при применении *Turbuhaler*® влияет на количество вдыхаемого лекарства из ингалятора [12, 13]. При обследовании 10 здоровых волонтеров установлено, что при ингаляции *Turbuhaler*® уменьшение ПСВ с 58 до 36 л/мин приводит к снижению депозиции лекарства с 28 до 15 % и его лечебного эффекта [12]. На основании проведенных исследований, выявивших нижний предел ПСВ для *Turbuhaler*® от 28,3 до 60,0 л/мин, можно предположить, что некоторые пациенты с ХОБЛ при использовании данного ПИ не смогут достичь достаточной ПСВ для доставки препарата в дистальные отделы бронхов [12]. Установлено, что 17 % больных из 100 обследованных с ХОБЛ со средними значениями объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) 0,7 л, и ПСВ 53 л/мин при применении *Turbuhaler*® не смогли достигнуть необходимой ПСВ — 40 л/мин — для

получения адекватной дозы ЛС. Наиболее низкая величина ПСВ у обследованных больных составила 28 л/мин [14].

Diskus[®] является мультидозовым блистерным ПИ. При применении *Diskus*[®] доза ЛС, вводимая пациенту, остается постоянной при потоке 30–90 л/мин [15]. Установлено, что респираторная фракция ЛС, определяемая как доля респираторной дозы по отношению к "отмеряемой", снижается с 21 % (при 60,0 л/мин) до 16 % (при 28,3 л/мин) [15].

HandiHaler[®] относится к новым ПИ. Ингалятор *HandiHaler*[®] создан для доставки во время вдоха порошкообразного М-холинолитика длительного действия (тиотропиума) из капсулы в бронхи, назначаемого по одной дозе один раз в день [16]. Сопротивление воздушному потоку при наличии капсулы с тиотропиумом составляет приблизительно 4 кПа, уровень воздушного потока — 39 л/мин.

Одной из проблем ПИ является необходимость достаточно мощного вдоха для получения адекватной лекарственной дозы. Эффективное поступление лекарства зависит от мощности вдоха пациента.

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что больные различной степени тяжести ХОБЛ способны генерировать необходимую ПСВ при помощи *HandiHaler*[®], что обеспечивает эффективное действие ЛС.

Лабораторная оценка респираторной дозы и респираторной фракции

Для оценки величины респираторной фракции ЛС *in vitro*, применялся каскадный импактор Андерсена (*Andersen cascade impactor* МК II) [17].

В исследование включали больных с диагнозом ХОБЛ, с ОФВ₁ ≥ 15 % и ≤ 65 % от должного при отношении ОФВ₁/ФЖЕЛ — форсированной жизненной емкости легких — ≤ 70 %. Другими критериями включения были возраст старше 40 лет и стаж курения не менее 10 пачко-лет. В исследование не включали больных с инфекциями верхних дыхательных путей в течение последней недели, с наличием в анамнезе БА, аллергического ринита и атопических реакций. В зависимости от исходного значения ОФВ₁ больных по тяжести заболевания разделяли на 3 группы: ≥ 27 %, 28–45 % и 46–65 % от должного. В каждую группу входили 6–8 человек.

После первичного обследования и включения в исследование больных обучали пользоваться *HandiHaler*[®]. Скорость потока измеряли с *HandiHaler*[®] и без него.

Вначале ПСВ измеряли без *HandiHaler*[®]. Эту пробу повторяли дважды с интервалом примерно в 2 мин. Затем больные пробовали пользоваться *HandiHaler*[®] без подключения к пневмотахометру, после чего пневмотахометром измеряли скорость воздушного потока, проходящего через *HandiHaler*[®].

Лабораторная оценка отражала поступление лекарственного препарата при скорости вдоха не менее

Таблица 1

Оценка респираторной дозы и фракции респираторной дозы ЛС *in vitro* при входе 18 мкг тиотропиума при различной силе вдоха *in vitro*

ПСВ (л / мин)	Вводимая доза (мкг)	Респираторная доза (мкг)	Респираторная фракция (%)
20,0	10,06	2,94	16,3
28,3	10,31	3,92	21,8
40,0	10,66	4,21	23,4
50,0	11,04	4,56	25,3
60,0	10,78	4,37	24,3

20 л/мин (табл. 1). Коэффициент вариации составил 6 %.

Исследования *in vitro* показали, что даже при уровне ПСВ 20 л/мин лекарство в необходимой дозе поступает в бронхиальное дерево. Коэффициент вариаторности составил 6 %. Вводимая пациенту доза ЛС являлась постоянной и не зависела от дыхательного потока пациентов при величине ПСВ от 20 до 60 л/мин. Респираторная доза ЛС и ее фракция были постоянными при ПСВ от 28,3 до 60 л/мин. При уменьшении ПСВ с 28,3 до 20,0 л/мин респираторная доза ЛС снижалась примерно на 20 %.

В исследование были включены 26 больных ХОБЛ мужского пола. Средний возраст составил 66,9 ± 10,9 лет, средний ОФВ₁ — 1,02 ± 0,45 л)

Таблица 2

Демографическая характеристика больных в зависимости от тяжести заболевания (по данным спирометрии)

Показатель	Категория ОФВ ₁ (% от должного)			
	≥ 27 %	28–45 %	46–65 %	Все больные
Всего больных	8	10	8	26
Возраст (лет)	66,4	68,9	64,9	66,9
Стаж курения (пачко-лет)	75,5	69,9	61,8	69,2
Длительность ХОБЛ (лет)	23,8	22,4	17,4	21,3
ОФВ ₁ (л)	0,64	1,91	1,54	1,02
ФЖЕЛ (л)	2,71	2,75	3,37	2,92
ОФВ ₁ (% от должного)	23,1	34,5	56,0	37,6
Пределы ОФВ ₁ (% от должного)	16–27	28–42	48–65	16–65

(37,6 ± 14,5 % от должного). В 3 группах исходная характеристика была сопоставимой (табл. 2). Во время проведения проб нежелательных явлений отмечено не было.

Скорость вдоха

Медиана ПСВ, полученная при вдохе через *HandiHaler*[®], в категориях больных с легким ($n = 8$), умеренным ($n = 10$) и тяжелым ($n = 8$) течением заболевания составили 32,7, 30,3 и 26,7 л/мин соответственно (табл. 3).

ПСВ в 3 группах составила 28,2, 21,6 и 20,4 л/мин соответственно. Наивысшая медиана ПСВ без *HandiHaler*[®] отмечена в группе с легким течением заболевания, однако вариабельность в этой группе была высокой (табл. 4).

Выявлена связь между ОФВ₁ (в % от должного) и скоростью вдоха через устройство (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,47$; $p = 0,01$). Корреляционная связь выявлена между скоростью вдоха через *HandiHaler*[®] и ФЖЕЛ (в % от должного; $r = 0,46$, $p = 0,02$), а также ОФВ₁ в литрах ($r = 0,52$, $p < 0,01$). При этом не выявлено статистически значимой связи между ПСВ и ОФВ₁ (в % от должного; $r = 0,09$, $p = 0,70$), а также ОФВ₁ в литрах ($r = 0,36$, $p = 0,09$) при вдохе без *HandiHaler*[®].

Полученные данные позволили установить, что применение *HandiHaler*[®] обеспечивает поступление постоянной респираторной дозы ЛС и респираторной фракции в нижние отделы дыхательных путей у большинства пациентов с дыхательными нарушениями. Снижение респираторной дозы ЛС происходит при уменьшении ПСВ до 20 л/мин. При скорости вдоха от 60 до 28,3 л/мин изменения респираторной дозы ЛС небольшие. По данным литературы, у других порошковых ингаляционных систем не было достигнуто аналогичных эффектов при таком низком значении ПСВ (ПСВ = 20 л/мин) [8, 12–15].

В сущности, все активируемые вдохом устройства имеют сопротивление для создания градиента давления между мундштуком и резервуаром для порошка. Величина сопротивления зависит от конструкции устройства. Конструкция ингалятора влияет на уровень давления и достигаемую скорость вдоха [11, 18].

Таблица 3

Пиковая скорость вдоха (л/мин) при использовании *HandiHaler*[®]

ОФВ ₁ (% от должного)	n	Минимум	Максимум	Медиана
ОФВ ₁ ≤ 27 %	8	20,4	35,4	26,7
28 % < ОФВ ₁ ≤ 45 %	10	21,6	45,6	30,3
46 % < ОФВ ₁ ≤ 65 %	8	28,2	45,0	32,7
Все больные	26	20,4	45,6	30,0

Таблица 4

Пиковая скорость вдоха (л/мин) без *HandiHaler*[®]

ОФВ ₁ (% от должного)	n	Минимум	Максимум	Медиана
ОФВ ₁ ≤ 27 %	5	209,4	297,6	264,0
28 % < ОФВ ₁ ≤ 45 %	10	154,2	372,6	216,3
46 % < ОФВ ₁ ≤ 65 %	8	144,0	463,8	285,9
Все больные	23	144,0	463,8	264,0

Clark A.R. и *Hollingworth A.M.* [18] в своей работе установили различия в сопротивлении и давлении при разных уровнях дыхательного потока для различных ингаляционных устройств. Максимальное сопротивление для создания необходимого градиента давления между мундштуком и резервуаром для порошкообразного ЛС установлено у *Ingelheim Inhalator*[™], устройства, подобного *HandiHaler*[®]. Авторы определили, что создаваемое при вдохе сопротивление в *Turbuhaler*[®] больше, чем в *Diskhaler*[®]. Эти сведения подтверждены и другими исследователями [19]. Средняя величина ПСВ у 55 астматиков при вдохе через *Turbuhaler*[®] была ниже, чем при применении *Diskhaler*[®] (соответственно 82 и 117 л/мин), вероятно, из-за более высокого сопротивления (обратно пропорциональная зависимость).

На первый взгляд, применение ПИ с более высоким сопротивлением требует больших усилий больного при вдохе, однако в этом случае меньшее количество ЛС оседает в орофарингеальной области, что обеспечивает более высокую респираторную фракцию препарата и его лечебный эффект. Также, по полученным данным, можно предположить, что высокое сопротивление для обеспечения необходимого градиента давления между мундштуком и резервуаром для порошка создает более постоянную максимальную силу вдоха [18, 20]. Опубликованные данные свидетельствуют, что большинство пациентов с тяжелыми дыхательными расстройствами при помощи *HandiHaler*[®] могут достичь необходимой ПСВ для эффективной доставки выходящей дозы ЛС в дистальные отделы дыхательных путей (ПСВ до 28,3 л/мин).

Эффективность лечения при применении ингаляционных устройств зависит не только от его физических характеристик, но и от техники ингаляции. *R. Dahl et al.* [21] провели исследование, где сравнивалась способность пациентов правильно пользоваться *HandiHaler*[®] и ДАИ в течение 4 нед. после получения инструкции по их применению с демонстрацией техники ингаляции. Все пациенты получали 1 капсулу плацебо через *HandiHaler*[®] ежедневно и ипратропиум (20 мкг) 2 раза в день через ДАИ. Средняя величина ОФВ₁ для всех пациентов составила 1,25 ± 0,54 (46 %). Правильность использования *HandiHaler*[®] и ДАИ оценивалась по 12 параметрам.

Общее количество пациентов ($n = 139$) подразделялось на тех, кто до исследования не пользовался ДАИ в течение 12 мес. ("начинающие", $n = 74$), и тех, кто пользовался ДАИ ("продолжающие", $n = 65$). Через 4 нед. после обучения установлено, что среди всех больных не совершили ошибок в технике ингаляции 35,5 % пациентов при применении *HandiHaler*[®] и 15,1 % больных при применении ДАИ ($p < 0,01$). Подобные результаты получены в группе пациентов, впервые пользующихся ингаляторами ("начинающие"). Среди них не совершили ошибок в технике ингаляции 42 % больных, применявших *HandiHaler*[®] и 11 % больных, которым рекомендован ДАИ ($p < 0,01$). Незначительное преимущество в подгруппах среди тех, кто пользовался ДАИ ("продолжающие"), установлено при применении *HandiHaler*[®], по сравнению с ДАИ (соответственно 29,7 % и 18,9 %, $p < 0,096$). Идентичные результаты, свидетельствующие о преимуществе техники применения *HandiHaler*[®], по сравнению с ДАИ, получены у пациентов различного пола и возраста.

Заключение

В течение многих лет ДАИ были стандартом ингаляционной терапии. За последние годы выяснилось, что у пациентов часто возникают трудности при применении различных ингаляционных устройств. Это приводит к уменьшению поступления респираторной дозы ЛС в бронхиальное дерево. Устройства для порошкообразных лекарств были разработаны с учетом ошибок и трудностей в использовании ДАИ. Поскольку ПИ различаются по дизайну и требуемой ПСВ для доставки ЛС в бронхи, знание этих характеристик может помочь врачу и больному в выборе ЛС или системы доставки.

Результаты проведенных исследований позволили выявить ряд технических преимуществ *HandiHaler*[®], которые обеспечивают более эффективную доставку ЛС в респираторный тракт по сравнению с другими типами ПИ (*Diskhaler*[®], *Turbuhaler*[®], *Diskus*[®]). Доказано, что больных ХОБЛ значительно проще обучить пользованию *HandiHaler*[®], по сравнению с ДАИ. В процессе изучения нового ПИ установлено, что пациенты с различной степенью тяжести ХОБЛ, в т. ч. и с тяжелым течением, смогли при помощи *HandiHaler*[®] достичь ПСВ, необходимой для эффективной доставки респираторной дозы ЛС в нижние отделы дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Publ. № 2701. April 2001.

2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute. April 2001; Update of the management sections, GOLD web-site (www.goldcopd.com). Date update: 1 July 2003.
3. Witek T.J., Schachter E.N. Delivery of drugs by aerosol. In Pharmacology and therapeutics in respiratory care. Philadelphia: Saunders; 1994: 31–55.
4. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. International consensus reports on diagnosis and treatment of asthma. Eur. Respir. J. 1992; 5: 601–641.
5. Larsen J.S., Hahn M., Ekholm B., Wick K.A. Evaluation of conventional press-and-breathe metered-dose inhaler technique in 501 patients. J. Asthma 1994; 31: 193–199.
6. Thomson J., Irvine T.N., Grathwohl K., Roth B. Misuse of metered-dose inhalers in hospitalized patients. Chest 1994; 105: 715–717.
7. Hanania N.A., Wittman R., Kesten S., Chapman K.R. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices: metered-dose inhalers, spacer chambers and breath-actuated dry powder inhalers. Chest 1994; 105: 111–117.
8. Kallen. Bricanyl Turbuhaler[®] in the treatment of asthma: a six week multi-centre study carried out in Sweden, the United Kingdom, Denmark, Norway and Finland. Eur. Respir. J. 1991; 4: 175–179.
9. Kesten S., Elias M., Girling W. et al. Patient handling of a multi-dose dry powder inhalation device for albuterol. Chest 1994; 105: 1077–1081.
10. Chrystyn H. The discus inhaler. A review of its pharmaceutical and clinical performance. Clin. Drug Invest. 1999; 18: 403–412.
11. Srichana T., Martin G.P., Marriotti C. Dry powder inhalers: the influence of device resistance and powder formulation on drug and lactose deposition in vitro. Eur. J. Pharm. Sci. 1998; 7: 73–80.
12. Borgstrom L.E., Bondesson F., Moren E. et al. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subject. Eur. Respir. J. 1994; 7: 69–73.
13. Malton A., Sumbly B.S., Dandiker Y. A comparison of in vitro drug delivery from salbutamol Diskus and terbutaline Turbuhale inhalers. J. Pharm. Med. 1996; 6: 35–48.
14. Dewar M.H., Jamieson A., McLean A., Crompton G.K. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in chronic obstructive airway disease. Respir. Med. 1999; 93: 342–344.
15. Hill L.S., Slater A.L. A comparison of the performance of two modern multidose dry powder asthma inhalers. Respir. Med. 1998; 92: 105–110.
16. Barnes P.J. The pharmacological properties of tiotropium Chest 2000; 117: 63S–66S.
17. Chodosh S., Flanders J. S., Kesten S. et al. Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity. J. Aerosol Med. 2001; 14 (3): 309–315.
18. Clark A.R., Hollingworth A.M. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers — implication for in vitro testing. J. Aerosol Med. 1993; 6: 99–110.
19. Richards R., Saunders M. Need for a comparative performance standard for dry powder inhalers. Thorax 1993; 48: 1186–1187.
20. Svartengren K., Lindstad P.-A., Svartengren M. et al. Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 32–37.
21. Dahl R., Backer V., Ollgaard B. et al. Assessment of patient performance of the HandiHaler compared with the metered dose inhaler four weeks after instruction. Respir. Med. 2003; 97: 1126–1133.

Поступила 24.08.04