В.В.Архипов¹, Н.Г.Бердникова¹, И.П.Полякова²

Доставка препаратов в легкие: проблемные аспекты

1 – Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

2 – ГКБ № 23 им. "Медсантруд": 109240, Москва, ул. Яузская, 11

V.V.Arkipov, N.G.Berdnikova, I.P.Polyakova

Drug delivery to the lungs: issues of concern

Key words: inhaled corticosteroids, bronchial asthma, inhalational delivery systems.

Ключевые слова: ингаляционные глюкокортикостероиды, бронхиальная астма, ингаляционные средства доставки.

Ингаляционный путь доставки лекарственных средств имеет целый ряд преимуществ. Благодаря ингаляциям аэрозоля или порошка можно добиться практически мгновенной реализации эффекта препарата в дыхательных путях. Индивидуальные различия в активности печеночного метаболизма не отражаются на эффективности ингаляционных препаратов, но могут представлять существенную проблему для средств, назначаемых внутрь. Наконец, назначение препаратов в виде ингаляций снижает риск системных нежелательных эффектов глюкокортикостероидов (ГКС) и бронхолитиков.

С другой стороны, в целом ряде случаев эффективность ингаляций вызывает у врачей обоснованные сомнения. Чаще всего это касается больных с выраженной бронхообструкцией и детей младшего возраста. Данный обзор посвящен проблемным аспектам ингаляционной терапии и выбору оптимального средства доставки для подобных случаев.

Средства доставки у детей первых лет жизни

Принято считать, что у детей младшего возраста дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером (ДАИ/С) и небулайзер обеспечивают примерно одинаковую эффективность лечения. Например, результаты кокреновского обзора 27 исследований у взрослых и детей показывают, что шансы больного с обострением бронхиальной астмы (БА) на госпитализацию не зависят от способа доставки в ходе оказания неотложной медицинской помощи [1]. Этот же обзор показал, что среднее время пребывания в отделении неотложной терапии детей, получавших β -агонисты через ДАИ/С было на полчаса меньше, по сравнению с пациентами, которым бронхолитики назначали через небулайзер. Однако эта разница во времени, вероятно, не связана с терапевтическими преимуществами ДАИ/С, а обусловлена большей продолжительностью ингаляции через небулайзер.

В большинстве исследований показатели спирометрии у детей старшего возраста, получавших ингаляции бронхолитиков при помощи ДАИ/С и небулайзера, не отличались. А в некоторых исследованиях у взрослых небулайзерная терапия демонстрировала преимущества по сравнению со спейсером [2].

Таким образом, при назначении детям β -агонистов оба способа доставки представляются эквивалентными. Однако мы не вправе автоматически распространять это положение на терапию ингаляционными ГКС. Ингаляционные ГКС (иГКС) более требовательны к качеству доставки. Дело в том, при лечении бронхолитиками недостаточную доставку препарата в легкие можно компенсировать повторными ингаляциями. Руководства по терапии обострений БА предусматривают при неэффективности β -агонистов повторное назначение этих препаратов спустя уже 15–20 мин. Но в случае с ГКС невозможно оценить эффект отдельной ингаляции, т. о., требования к доставке ГКС существенно выше, чем к доставке бронхолитиков.

К сожалению, в нашем распоряжении практически нет результатов исследований, посвященных различным способам доставки ГКС у детей первых лет жизни. Во-первых, в ряде стран, включая США, иГКС назначаются детям в первые 4 года жизни только через небулайзер [3]. Поэтому сравнительные исследования ДАИ/С и небулайзера у детей до 4 лет не проводились.

Во-вторых, не существует четко определенных эквивалентных доз ГКС для разных способов доставки. Например, в сравнительном исследовании у детей 6–16 лет назначение беклометазона дипропионата (БДП) в дозе 800 мкг дважды в день через небулайзер оказалось примерно столь же эффективно, как применение БДП через ДАИ/С 400 мкг дважды в день [4]. Однако, анализируя результаты исследования, невозможно однозначно утверждать, что эти дозы строго эквивалентны друг другу.

Данные, которыми мы сегодня располагаем, показывают, что степень доставки препарата в дыхательные пути у детей существенно зависит от возраста. Например, доля экстрамелкодисперсного БДП, достигшего легких, у детей 11–14 лет в полтора раза выше, чем у детей 5–7 лет [5]. Еще более значительна разница в уровне депозиции ГКС между детьми и взрослыми. Например, в одном из исследований, после ингаляции с использованием ДАИ/С легочная депозиция препарата составила 1,97 % у детей (от 3 мес. до 5 лет) и 19 % – у взрослых [6]. У младенцев,

для которых характерно дыхание почти исключительно через нос, степень легочной депозиции ниже (в среднем 1,3 %), по сравнению с детьми более старшего возраста, способными вдыхать аэрозоль через рот (в среднем 2,7 %).

При назначении ГКС через небулайзер различия в уровне легочной депозиции между взрослыми и детьми также существуют, но выражены меньше (4,6 % — у детей и 13 % — у взрослых) [7].

На степень депозиции оказывают существенное влияние ряд дополнительных факторов. Например, у 38 % детей первых лет жизни ингаляции сопровождаются плачем [8]. Это особенно важно при использовании ДАИ/С, так как в этом случае плач может снизить депозицию препаратов примерно в 6 раз. В связи с этим обстоятельством высказывались предложения проводить ингаляции у детей младшего возраста во время сна [9]. Плач также влияет на ингаляции через небулайзер, однако в этом случае депозиция снижается существенно меньше — в 2,4 раза [10].

Одним из условий эффективного лечения ГКС является низкая степень вариабельности легочной депозиции. Имеющиеся данные показывают, что у детей от 9 мес. до 3 лет при ингаляциях через ДАИ/С отмечаются 5-кратные различия легочной депозиции (от 0,3 до 1,5 %) [11]. При этом вариабельность депозиции у маленьких детей (от 0,3 до 1,6 %) выражена больше, чем у более старших (от 1,6 до 4,4 %) [12].

Для сравнения при использовании Аэролайзера у взрослых депозиция колеблется в диапазоне от 13 до 28 % [13], а Дискус и Турбухалер обеспечивают у взрослых депозицию с коэффициентом вариабельности* 37 % и 9 % соответственно [14].

Отдельные исследования позволяют утверждать, что ингаляции через небулайзер у детей младшего возраста обеспечивают существенно меньшую вариабельность легочной депозиции по сравнению с ингаляциями через спейсер. Например, в исследовании у детей, больных муковисцидозом (средний возраст — 12 мес.), коэффициент вариаций составлял 47 % при ингаляции более крупных частиц аэрозоля (средний массовый диаметр аэрозольных частиц — ММAD — 7,7 мкм) и 36 % при вдыхании мелкодисперсных частиц (ММAD — 3,6 мкм) [15]. В другом исследовании у детей до 4 лет коэффициент вариаций легочной депозиции составлял 39 % при назначении препарата в виде ДАИ/С и 26 % при использовании небулайзера [16].

Опираясь на приведенные нами данные, можно сделать вывод о том, что небулайзер является более надежной альтернативой для ГКС-терапии у детей, по сравнению с ДАИ/С.

В этом плане можно сослаться и на результаты эпидемиологических исследований. Например, в 2007 г. были опубликованы результаты крупного наблюдательного исследования *C.A. Camargo et al.* [17] в которое были включены 10 976 детей в возрасте до 8 лет

(в т. ч. 63 % детей младше 4 лет). В этом исследовании дети получали различную терапию, назначенную лечащими врачами, в частности 4 % детей получали Пульмикорт через небулайзер, а 20 % детей — различные иГКС в виде ДАИ или ДАИ/С. Результаты 2-летнего наблюдения показали, что риск повторных обострений БА у детей достоверно снижался (на 45 %) лишь при назначении Пульмикорта через небулайзер. Другие виды доставки иГКС не обеспечивали защиту детей от повторных обострений. Аналогичные результаты были получены в ходе наблюдения за 10 176 детьми младше 8 лет [18]: только лечение Пульмикортом через небулайзер обеспечивало достоверное снижение числа обострений.

Таким образом, применение ГКС через небулайзер представляется наиболее оптимальным вариантом для детей дошкольного возраста, как с позиций фармакокинетики и доставки препарата, так и с позиции клинической эффективности.

Низкая скорость вдоха и применение порошковых ингаляторов

Принято считать, что низкая скорость вдоха является серьезным препятствием для применения порошковых ингаляторов. Действительно, порошок попадает в дыхательные пути пассивно с вдыхаемым воздухом, поэтому ограничение воздушного потока на вдохе должно негативно сказываться на уровне легочной депозиции препарата. Однако легочная депозиция в большей степени зависит от среднего аэродинамического диаметра вдыхаемых частиц и лишь в меньшей степени — от скорости вдоха.

Во-первых, больные с низкой (< 30 л / мин) пиковой скоростью вдоха (ПСВ) встречаются достаточно редко. Даже при выраженной бронхообструкции в большей степени нарушается воздушный поток на выдохе, а не на вдохе.

Так, например, скорость вдоха у больных БА не коррелирует со степенью бронхообструкции. У 90 % взрослых, больных астмой, величина ПСВ > 30 л / мин, а среднее значение ПСВ для больных с тяжелым обострением составляет 55 ± 15 л / мин. [19]. Среди больных с тяжелым течением ХОБЛ ($ОФВ_1 \leq 1$ л) среднее значение ПСВ соответствует 53 л / мин, причем у 83 % больных она > 40 л / мин [20].

Мнение, согласно которому величина ПСВ у детей с астмой существенно ниже, чем у взрослых больных, также является необоснованным. Оказалось, что практически все дети старше 6 лет и 74 % детей до 6 лет имеют величину ПСВ > 30 л / мин [21].

Тем не менее важно точно оценивать, насколько снижение ПСВ может влиять на эффективность современных порошковых ингаляторов. По-видимому, это влияние не слишком невелико. Например, доставленная доза будесонида при ингаляции через небулайзер при ПСВ 60 л / мин составляет 68 ± 9 %, а при ПСВ 28,3 л / мин незначительно снижается до 58 ± 3 % [22]. При лечении другим порошковым

* Коэффициент вариаций рассчитывается как отношение стандартного отклонения к среднему по выборке значению:
 $Cv = (CD/M) \times 100 \%$.

ингалятором (Дискусом) лечебный эффект не отличался при значении ПСВ 30 и 90 л / мин [23]. Таким образом, низкие значения ПСВ, во-первых, встречаются достаточно редко, а во вторых — не служат препятствием для использования порошковых ингаляторов.

В этом плане следует отметить, что порошковые ингаляторы с успехом применялись даже для терапии обострений астмы и ХОБЛ в условиях стационара. Сегодня насчитывается порядка 15 таких исследований: 3 исследования терапии обострений ХОБЛ с использованием порошковых систем доставки, 7 исследований терапии при обострениях БА у детей и 5 исследований — у взрослых. Эти исследования показали, что порошковые ингаляторы эффективны даже при тяжелой бронхообструкции.

Не существует данных, которые указывали бы на решительные преимущества дозированных аэрозолей у больных с низкой скоростью выдоха. В частности, Пульмикорт Турбухалер при значении ПСВ 40 л / мин обеспечивает примерно такое же количество частиц с оптимальными аэродинамическими свойствами, как и мелкодисперсный аэрозоль [24].

Если депозиция порошковых ингаляторов уменьшается по мере снижения величины ПСВ, то в случае с ДАИ мы наблюдаем обратную картину: более быстрый вдох парадоксальным образом уменьшает как общую легочную депозицию препарата, так и доставку препарата в периферические отделы легких. Например, при величине ПСВ 90 л / мин доставка аэрозоля в легкие почти в 3 раза ниже, чем при медленном вдохе с ПСВ 30 л / мин.

Таким образом, для ДАИ оптимальная скорость воздушного потока на вдохе составляет 25–30 л / мин. Проблема заключается в том, что обычный вдох большинства больных происходит со значительно более высокой скоростью. Даже врачи и другие медицинские работники, постоянно обучающие больных правильной технике ингаляций, выполняют вдох через ДАИ гораздо быстрее, чем нужно. В одном исследовании медикам (в основном специалистам по респираторной медицине) из разных стран было предложено сделать "эталонный" вдох из ДАИ. Оказалось, что в 86 % случаев скорость вдоха была > 90 л / мин, т. е. в несколько раз выше скорости, обеспечивающей оптимальную степень депозиции.

Важно отметить, что современные безфреоновые мелкодисперсные аэрозоли оказались столь же "чувствительными" к скорости вдоха, как и традиционные аэрозоли на основе фреона [25].

Таким образом, проблема применения порошковых ингаляторов у больных с низкой скоростью вдоха представляется во многом надуманной: больных с очень низкими значениями ПСВ сравнительно мало, а с другой стороны, существует достаточное число доказательств эффективности порошковых ингаляторов даже при низкой скорости выдоха.

Влияние скорости вдоха на доставку дозированных аэрозолей, напротив, представляется более важным, т. к. даже большинство специалистов не выполняют ключевые требования к качеству ингаляций.

Высокая вариабельность легочной депозиции (коэффициент вариабельности у здоровых добровольцев — 55 %) и частые ошибки в технике ингаляций (71 % больных [26]) делают ДАИ менее предпочтительной формой доставки препаратов для терапии БА и ХОБЛ.

Литература

1. Cates C.J., Crilly J.A., Rowe B.H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst. Rev. 2006, Issue 2. Art. No.: CD000052. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.pub2
2. Parkin P.C., Saunders N.R., Diamond S.A. et al. Randomised trial spacer v nebuliser for acute asthma. Arch. Dis. Child. 1995; 72 (3): 239–240.
3. Amirav I., Newhouse M.T. Aerosol therapy in infants and toddlers: past, present and future. Exp. Rev. Respir. Med. 2008; 2 (5): 597–605.
4. Bisca N., Cernatescu I., Dragomir D. et al. Comparison of the efficacy and safety of beclometasone dipropionate suspension for nebulization and beclometasone dipropionate via a metered-dose inhaler in paediatric patients with moderate to severe exacerbation of asthma. Respir. Med. 2003; 97 (Suppl. B): S15–S20.
5. 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; 21: 1007–1010.
6. Tal A., Golan H., Grauer N. et al. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. J. Pediatr. 1996; 128: 479–484.
7. Jackson V. Pulmicort. International product monograph. AstraZeneca Global; 2008. 95.
8. Marguet C., Couderc L., Le Roux P. et al. Inhalation treatment: errors in application and difficulties in acceptance of the devices are frequent in wheezy infants and young children. Pediatr. Allergy Immunol. 2001; 12 (4): 224–230.
9. Janssens H.M., van der Wiel E.C., Verbraak A.F. et al. Aerosol therapy and the fighting toddler: is administration during sleep an alternative? J. Aerosol Med. 2003; 16 (4): 395–400.
10. Schuepp K.G., Devadason S.G., Roller C. et al. Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma. Respir. Med. 2009; 103: 1738–1745.
11. Salmon B., Wilson N.M., Silverman M. How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers? Arch. Dis. Child. 1990; 65: 401–403.
12. Chua H.L., Collis G.G., Newbury A.M. et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 1994; 7: 2185–2191.
13. Meyer T., Brand P., Ehlich H. et al. Deposition of Foradil P in human lungs: comparison of in vitro and in vivo data. J. Aerosol Med. March 2004: 43–49.
14. Thorsson L., Edsbacker S. Less variability in lung deposition of budesonide via Turbuhaler® than of fluticasone via Diskus® / Accuhaler® and pMDI in adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167 (Suppl. 7): A896.
15. Mallol J., Rattray S., Walker G. et al. Aerosol deposition in infants with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1996; 21: 276–281.
16. Wildhaber J.H., Dore N.D., Wilson J.M. et al. Inhalation therapy in asthma; Nebulizer or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children. J. Pediatr. 1999; 135: 28–33.

17. Camargo C.A., Ramachandran S., Ryskina K.L. et al. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am. J. Hlth-Syst. Pharm.* 2007; 64: 1054–1060.
18. McLaughlin T., Leibman C., Patel P., Camargo C.A. Risk of recurrent emergency department visits or hospitalizations in children with asthma receiving nebulized budesonide inhalation suspension compared with other asthma medications. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23 (6):1319–1328.
19. Engel T., Heinig J.M., Medsen F., Nikander K. Peak inspiratory flowrate and inspiratory vital capacity of patients with asthma measured with and without a new dry powder inhaler device (Turbuhaler). *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 1037–1041.
20. Dewar M.H., Jamieson A., McLean A., Crompton G.K. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in chronic obstructive airways disease. *Respir. Med.* 1999; 93: 342–344.
21. Pedersen S., Hansen O.R., Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 308–310.
22. Weuthen T., Roeder S., Brand P. et al. In vitro testing of two formoterol dry powder inhalers at different flow rates. *J. Aerosol Med.* 2002; 15: 297–303.
23. Nielsen K.G., Auk I.L., Bojsen K. et al. Clinical effect of Diskus dry-powder inhaler at low and high inspiratory flow-rates in asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 350–354.
24. Olsson B. Aerosol particle generation from dry powder inhalers: can they equal pressurized metered dose inhalers? *J. Aerosol. Med.* 1995; 8 (Suppl. 3): S13–S19.
25. Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of β_2 -agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1497–1504.
26. Giraud V., Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 246–251.

Информация об авторах

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М.Сеченова; тел.: (495) 966-54-14; e-mail: 9665414@gmail.com
 Бердникова Надежда Георгиевна – к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М.Сеченова; тел.: 8-985-190-17-00; e-mail: file@gmx.us
 Полякова Ирина Павловна – врач ГКБ № 23 им. "Медсантруд".

Поступила 15.02.11
 © Коллектив авторов, 2011
УДК 615.033.24