

А.Н.Цой

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Ингаляционная терапия преследует две цели: достичь максимально выраженного местного эффекта и незначительных проявлений системного побочного действия лекарственных средств. В первую очередь это относится к антиастматическим препаратам, когда в зависимости от механизма их действия проявляется быстрое начало эффекта. Например, у бета-2-адреностимуляторов (2АС) короткого действия бронхолитический эффект наступает в первые минуты после ингаляции, а системные побочные эффекты в виде мышечного тремора, сердцебиения минимальны. Поэтому их рекомендуют применять для купирования острых приступов удушья на всех ступенях лечения бронхиальной астмы [1,2,3]. В ингаляционной терапии фармакокинетические аспекты имеют фундаментальное значение потому, что если препарат плохо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта или если он подвергается выраженному эффекту первого прохождения через печень, то альтернативным путем его введения является ингаляционный [4].

Различными исследованиями показано, что только 5—10% ингалируемой дозы с размерами аэрозольных частиц < 10 мкм в диаметре откладывается в легких [5,6]. Основная же часть дозы остается в ротовой полости или в спейсере, частично препарат поступает в желудочно-кишечный тракт. Проглатываемая часть в зависимости от степени липофильности и гидрофильности в той или иной мере подвергается процессам абсорбции и метаболизма в стенке кишечника или печени с образованием активных или неактивных метаболитов. Следовательно, при разработке молекул лекарственных средств учитываются не только вышеуказанные сведения, но и возможность внесения в структуру препарата функциональных групп, например эфирных, гидроксильных, метильных и др., и позиции для окисления (уменьшение или отсутствие), подходящие для воздействия ферментов. В полной мере это продемонстрировано при разработке ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), обладающих выраженным местным противовоспалительным эффектом, быстро инактивирующихся и лишенных серьезных побочных действий [7]. В соответствии с

национальными и международными рекомендациями им определена первичная роль в профилактическом лечении бронхиальной астмы [1,2,3].

Особенностью ингаляционной терапии является то, что не столь важна общая однократная доза препарата, как та часть, которая доставляется в дыхательные пути, особенно в периферические отделы. И если у β_2 АС короткого действия в результате немедленно наступающего бронхолитического эффекта даже больные могут самостоятельно определить адекватность каждой ингалируемой дозы, то при использовании ИГКС, не оказывающих быстрого терапевтического эффекта, это недоступно даже врачу. К тому же, если доза, доставляемая из приспособления для ингаляции, переменна, то существует возможность "недодозировки" или "передозировки", что повлечет за собой или неэффективность, или риск развития побочных эффектов [7].

С этих позиций в ингаляционной терапии чрезвычайно важная роль придается приспособлениям для доставки лекарственных средств в дыхательные пути. Впервые дозированные ингаляторы с β АС были внедрены в 1956 году сначала с изопrenalином, а затем с селективными β_2 АС, однако они и сегодня являются наиболее популярными в лечении больных астмой [8,9], так как из 400 млн. ежегодно выпускаемых ингаляторов на их долю приходится 85%. Это объясняется тем, что дозированный ингалятор имеет небольшой размер, удобен и прост в употреблении, у него благоприятно соотношение стоимость/эффективность, он предоставляет возможность подачи всех групп общепринятых антиастматических препаратов [8,9], за исключением теофиллина.

В контейнере дозированного ингалятора отдельно от активного вещества (лекарства) содержится пропеллент хлорфлуорокарбон для генерирования аэрозолей, ингалятор снабжен системой клапанов. При нажатии на головку ингалятора он заряжается, каждая ингаляционная доза строго дозируется. Имеются сведения, что в содержимом контейнера могут быть и другие примеси, способные вызывать раздражение дыхательных путей, вплоть до появления "парадок-

Классификация приспособлений для вдыхания сухой пудры антиастматических лекарственных средств

Название	Свойства приспособления	Препарат	Фирма
Ингалятор ингельхайм	Вкладывание каждой капсулы	фенотерол, ипратропиум бромид	Boehringer Ingelheim
1 - е поколение			
1. Спинхалер	Вкладывание каждой дозы	кромолин натрия	Fisons
2. Ротакхалер	Вкладывание каждой дозы	салбутамол, беклометазон	Glaxo Wellcome
3. Дискхалер	Вкладывание блистера с 8 запакрованными дозами	— " —	— " —
2 - е поколение			
1. Турбухалер	Наличие резервуара- 200 доз	тербуталин, будесонид	Astra
2. Изихалер	Дозирование каждой дозы	беклометазон	Orion
3. Циклохалер	Дозирование каждой дозы, наличие резервуара-300 доз	салбутамол, будесонид	Пульмомед
3 - е поколение			
1. Дискус или аккухалер (мультидиск)	Мультидозированное, полоска-блистер с 60 запакрованными дозами	салбутамол, салметерол, флютиказон пропионат	Glaxo Wellcome

сального" бронхоспазма, выявленные в ингаляционных токсикологических исследованиях в сопоставлении с плацебо [11].

Ингаляционная терапия β_2 АС и ИГКС с применением небулайзеров рекомендуется для лечения больных с острой тяжелой астмой и в педиатрической практике [1,2,3]. Струйные небулайзеры снабжены различной мощности генераторами, с помощью которых образуется и подается сжатый воздух. Под его влиянием из водного раствора препарата генерируется полидисперсный (негомогенный) аэрозоль, который затем поступает через маску или загубник к больному, и на вдохе, и на выдохе, или же только в фазу активного вдоха в зависимости от типа ингалятора [12]. При этом показано, что крупные частицы аэрозолей с размерами от 8 мкм и более откладываются в глотке и трахее, частицы с размерами в пределах 5—8 мкм — в крупных бронхах, а так называемые респираторные частицы с диаметром менее 5 мкм, которые оказывают терапевтический эффект, — в мелких дыхательных путях и альвеолах. Частицы с размерами 0,3 мкм и 0,5 мкм в диаметре не откладываются и выдыхаются, а имеющие размеры менее 0,3 мкм — больше откладываются в альвеолах [12].

Несмотря на кажущуюся простоту в использовании дозированных ингаляторов, не все больные, особенно дети и лица пожилого возраста, способны координировать вдох с вдыханием аэрозоля из ингалятора [13,14]. Более того, трудности испытывают большинство детей и с использованием спейсеров [15,16,17].

Поэтому как альтернатива дозированным ингаляторам разработаны и внедрены разнообразные приспособления для вдыхания сухой пудры (табл.1). Это касается в первую очередь детей, где большой выбор приспособлений для доставки препаратов в дыхательные пути исправит и улучшит "комплаинс" в терапии астмы [18,19].

Вдыхание сухой пудры основано на том, что при вдыхании препарата усилием больного создается воздушный поток, который должен выполнять две функции: 1) поток воздуха должен доставить ингаляционную дозу из приспособления в легкие больного; 2) аэрозоль сухой пудры должен содержать микроионизированные частицы, отделяющиеся одна от другой и от стенки носителя. Следовательно, большое значение должно придаваться стабильности порошка в условиях окружающей среды и скорости вдыхаемого воздушного потока. В гамма-стинциграфическом исследовании с использованием меченого технецием ^{99m}Tc тербуталина после его вдыхания в виде дозированного аэрозоля и сухого порошка через турбухалер был выявлен приблизительно одинаковый процент отложения препарата в легких, однако процент отложения в ротоглотке превышал при использовании дозированных аэрозолей [20] (табл.2), что может свидетельство-

Таблица 2

Процент отложения радиоактивных ингалированных частиц тербуталина в дыхательных путях [20]

Место отложения частиц	% отложения дозированного аэрозоля	% отложения сухой пудры
Загубник	13,4	30,0
Ротоглоточная область	68,3	47,2
Легкие:	16,7	21,4
центральные зоны	4,2	5,5
средние зоны	5,7	7,1
периферические зоны	6,8	8,8
коэф. перифер/центр.	1,71	1,62
Выдыхаемый воздух	1,7	1,4

вать о преимуществе использования сухой пудры тербуталина через турбухалер.

Первые приспособления для сухих порошков (спинхалер) предназначены для ингаляции однократной дозы, когда отмеренную и запакованную в заводских условиях дозу больной вкладывает в приспособление перед каждой ингаляцией. Позднее были разработаны и внедрены мультидозировочные системы, содержащие лечебные дозы препарата на несколько дней (дискхалер), а в настоящее время — системы, предоставляющие лечение до одного месяца и более (турбухалер, изихалер, циклохалер). Последние приспособления представляют собой резервуар с содержанием 200 доз сухой пудры β_2 АС — тербуталина, салбутамола или ИГКС — будесонида, беклометазон дипропионата (циклохалер содержит 300 доз), причем каждая доза измеряется больным перед очередным вдыханием [21]. Заряжается система поворотом, выдвижением или нажатием основания или головки устройства. Преимуществом изихалера может быть наличие цифрового счетчика, показывающего количество оставшихся в ингаляторе доз, в то время как турбухалер имеет окошечко со сменой цвета на красный, если в резервуаре остается менее 20 доз препарата. Отсутствие цифрового счетчика воспринимается больными как недостаток турбухалера [22]. Кроме того, несмотря на данные о возможной биоэквивалентности различных лекарственных форм салбутамола и тербуталина, определенных по сравнительной фармакодинамике препаратов, принятых больными из дозированных ингаляторов, и сухих порошков из венто-дисков и турбухалера [23,24], высказывается предположение о возможной неэквивалентности каждой отдельной дозы из приспособлений с резервуаром [25].

При изучении эффективности и безопасности препаратов, принимаемых с использованием различных приспособлений, большая часть больных отдавали предпочтение ингаляции сухой пудры салбутамола и тербуталина по сравнению с ингаляциями из обычных дозированных ингаляторов [23,24], а при сравнении ингаляции сухой пудры салбутамола через дискхалер и ротахалер 85% детей предпочитали использование дискхалера, что несомненно поможет в "комплайнесе" больных [26].

Недостатком мультидозировочных резервуаров можно считать и возможность потери стабильности препарата за время его использования больным, например при увеличении влажности, так как лекарственное средство лишено защиты фольгой [25,27], а также снижение отложения тербуталина в легких при скорости вдыхаемого потока 30 л/мин [28,29,30].

Наиболее современным можно считать приспособление дискус (аккухалер), представляющий собой мультидозированное устройство с 60 лечебными дозами салбутамола, салметерола, флутиказона пропионата. Приспособление имеет низкое сопротивление потоку вдыхаемого воздуха, что позволяет эффективно использовать его у детей от 3-летнего возраста при скорости вдыхаемого потока 30 л/мин и ниже, при этом обеспечивается 100% отложение препарата в легких [31,32].

Из-за того, что каждая доза измерена в заводских условиях и запаена в фольгу, он сохраняет большую стабильность (до 8 недель и более) по сравнению с турбухалером [27], а образующиеся микроионизированные частицы при вдыхании сухой пудры имеют постоянный диаметр $<5,8$ мкм и это обеспечивает постоянство отложения (90% от дозы) при различной скорости вдыхаемого воздушного потока в пределах от 30 до 90 л/мин [27,28,33,34]. Несмотря на то, что в клинических исследованиях эффективность и безопасность салметерола и флутиказона пропионата, принятых через дискус, эквивалентны эффективности препаратов, принятых через дискхалер [32,33], несомненным преимуществом дискуса является то, что больные предпочитают его турбухалеру [34,35], а наличие цифрового счетчика, как в случае с изихалером, поможет улучшить комплаинс больных [31,36,37]. При опросе больных, пользующихся дозированными ингаляторами до включения в исследование с дискусом, 97% отметили, что управлять дозированными ингаляторами легко или очень легко, и только 3% больных имели трудности с координацией вдоха с вдыханием аэрозоля. В конце исследования 65% больных, включая больных, имевших проблему, отдали предпочтение дискусу, может быть, из-за возможности подсчета дозы, внешней привлекательности, гигиеничности, в связи с наличием интегральной крышки, малого веса и легкости пользования ингалятором [38].

Тем не менее вышеуказанное свидетельствует и о том, что имеются все основания для усовершенствования дозированных ингаляторов, например, замена пропеллента на безопасный для окружающей среды гидрофлуорокарбон, возможность активировать вдыхание препарата собственным вдохом [10].

Таким образом, для эффективной ингаляционной терапии больных бронхиальной астмой имеет значение не только адекватно выбранный препарат, но и приспособления, с помощью которых препарат доставляется в дыхательные пути, а эффективность использования последних зависит от усилия самих больных. Это и диктует необходимость информации, обучения больных и контроля за их использованием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердца, легкие, кровь США и ВОЗ. // Пульмонология. — 1996. — Приложение. — С.1—154.
2. British Thoracic Society (BTS) and others. Guidelines on the management of asthma // Thorax. — 1993. — Vol.48, Suppl. — P.1—24.
3. National Institute of Health NIH International Consensus Report on the Diagnosis and Management of asthma. Publ. 92-3091 // Eur. Respir. J. — 1992. — Vol.5. — P.601—641.
4. Ryrstedt A. Pharmacokinetic aspects of drugs for inhalation // A New Concept in Inhalation Therapy / Eds S.P. Newman, F. Morem, G.K. Crompton. — Bussum: Medicom, 1987. — P.49—64.
5. Davies D.S. Pharmacokinetics of inhaled substances // Postgrad. med. J. — 1975. — Vol.51, Suppl.7. — P.69—75.
6. Newman S.P. Aerosol deposition consideration in inhalation therapy // Chest. — 1985. Vol.88, Suppl.2. — P.152—160.
7. Цой А.Н. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов // Пульмонология. — 1996. — № 2. — С.85—90.

8. Woodcock A. Continuing patient care with metered-dose inhalers // J. Aerosol. Med.— 1995.— Vol.8, Suppl.2.— P.5—10.
9. Boyd G. The continued need for metered-dose inhalers // Ibid.— Suppl.1.— P.9—12.
10. Woodcock A. CFCs and inhalers // Lancet.— 1994.— Vol.344.— P.182—183.
11. Cocchetto D.M., Synes R.S., Spector S. Paradoxal bronchospasm after use of inhalation aerosols: a review of the literature // J. Clin. Asthma.— 1991.— Vol.28.— P.49—53.
12. Jackson W.F. Nebulised Budesonid Therapy in Asthma. A scientific and Practical Review.— Oxford, 1995.— P.1—64.
13. Hilton S. An audit of inhaler technique among patients of 34 general practitioners // Brit. J. Gen. Pract.— 1990.— Vol.40.— P.505—506.
14. Levison H., Reilly P.A., Worsley G.H. Spacing devices and metered-dose inhalers in childhood asthma // Paediatrics.— 1985.— Vol.107.— P.662—668.
15. Keeley D. Large volume plastic spacers in asthma — should be used more // Br. Med. J.— 1992.— Vol.304.— P.598—599.
16. Lee H., Evans H.E. Evaluation of inhalation aids of metered-dose inhalers in asthmatic children // Chest.— 1987.— Vol.31. № 3.— P.366—369.
17. Canny G.J., Levison H. Aerosols-therapeutic use and delivery in childhood asthma // Ann. Allergy.— 1988.— Vol.60.— P.11—19.
18. Hurrell F. Choosing inhalers devices for children with asthma // Paediatr. Nurs.— 1993.— Vol.5, № 7.— P.22—24.
19. Fong P.M., Sinclair D.E. Inhalation devices for asthma. Choosing the right one could make the difference // Can. Fam. Physician.— 1993.— Vol.39.— P.2377—2381.
20. Borgstrom L., Newnan S. Total and regional lung desposition of terbutaline sulfate inhaled via a pressurised MDI via Turbuhaler // Methodological Studies on Lung Desposition. Evaluation of Inhalation Devices and Absorption Mechanisms // Ed. L. Borgstrom.— Uppsala, 1993.— P.36—37.
21. Wetterlin K. Turbuhaler inhaler: a new powder inhalers for administration of drugs to the airways // Pharmacol. Res.— 1988.— Vol.5.— P.506—508.
22. O'Gorman P.L., Dawson K.P., Mogridge N. Dry powder inhalation devices: consumer perception of two new devices // N.Z. Fam. Physician.— 1990.— Vol.41.— P.182—183.
23. Цой А.Н., Семенова Л.Г., Титова Е.В. Вентодиски — новая лекарственная форма салбутамола // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 1-й: Тезисы.— М., 1992.— № 469.
24. Tsoi A., Bulgakov B., Titova E. The comparison of bronchodilative effects of single doses powder (turbuhaler) and aerosol (inhaler) of terbutaline in patients with reversible airflow obstruction // Congress of Slovak and Czech. Pneumologic Phtisiologic Societies with Intern Participa, 8-th: Abstracts.— Martin, 1994.— P.118.
25. Persson G., Gruvstad E., Stahl E. A new multiple dose powder inhaler, (terbuhaler), compared with a pressurized inhaler in a study of terbutaline in asthmatics // Eur. Respir. J.— 1988.— Vol.1.— P.681—684.
26. Berg T., Engstrom I., Graff-Lonnevig V. et al. A multi-centre comparison of a new inhalation device, the Diskhaler with Rotahaler in the treatment of childhood asthma // Annual Meeting of the SEPCR, 23-rd: Proceedings.— Athens, 1988.— P.156s.
27. Fuller R. The Diskus: A new multi-dose Powder Device-Efficacy and comparison with Turbuhaler // J. Aerosol Med.— 1995.— Vol.8, Suppl.2.— P.11—17.
28. Bisgaard H., Iversen M.F., Klug B. et al. Inspiratory flow rate through the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma // Ibid.— № 8.— P.100—126.
29. Malton A., Pharm B., Sumby B.S., Smiths I.J. A comparison of *in vitro* drug delivery from two multidose powder inhalation devices // Eur. Clin. Res.— 1995.— Vol.7.— P.177—193.
30. Olsson B., Asking L. Critical aspects of the function of inspiratory flow driven inhalers // J. Aerosol Med.— 1994.— Vol.7, Suppl.1.— P.43—47.
31. Brindley A., Sumby B.S., Smith I. et al. Design, manufacture and dose consistency of the Serevent diskus inhaler // Pharm. Techn. Eur.— 1995.— Vol.7. № 1.— P.14—22.
32. Gunawardena K.A., Clay M.M., Jenkins M.M. The Discus/Accuhaler multidose powder inhaler for the delivery of salmeterol in adult asthmatics // Br. J. Clin. Res.— 1995.— Vol.6.— P.57—61.
33. Clarke A.R., Hollingworth A.M. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers-implications for *in vitro* testing // J. Aerosol. Med.— 1993.— Vol.6.— P.99—110.
34. Sparma R.K., Edwards K., Hallet C., Fuller R.W. Perception among paediatric patients of the Diskus inhaler, a novel multidose powder inhaler for use in the treatment of asthma: comparison with the Turbuhaler inhaler // Clin. Drug. Invest.— 1996.— Vol.11, № 3.— P.145—153.
35. Repper J.A. A cross-over study comparing accuracy of patients drug usage records when using salbutamol via diskhaler and terbutaline via the turbuhaler inhaler on an "as required" basis // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.17.— P.352.
36. Thomas H.L. An open-label, parallel group, randomised study comparing patients compliance with regular inhaled corticosteroid therapy taken from either the turbuhaler inhaler (budesonide) // Ibid.— P.12—27.
37. Schlaeppi M., Edwards K., Fuller R.W. et al. Patient perception of the Diskus inhaler, a novel multidose powder inhaler for use in the treatment of asthma: comparison with the Turbuhaler inhaler // Br. J. Clin. Pract.— 1996.— Vol.50.— P.14—19.

Поступила 17.06.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248-092:612.017.1-091

М.П.Потанин, Д.В.Печковский

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОПАТОЛОГИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

НИИ гематологии и переливания крови МЗ РБ, НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ,
Минск, Беларусь

В совместном докладе Национального института Здоровья (США) и ВОЗ "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" (1993) [2] было подчеркнуто, что: 1) бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных

путей, в развитии которого принимают участие многие клетки, включая тучные клетки и эозинофилы; 2) все формы астмы связаны с воспалительной реакцией слизистой оболочки на антигены (аллергены) окружающей или эндогенной среды. Особенностью патологи-