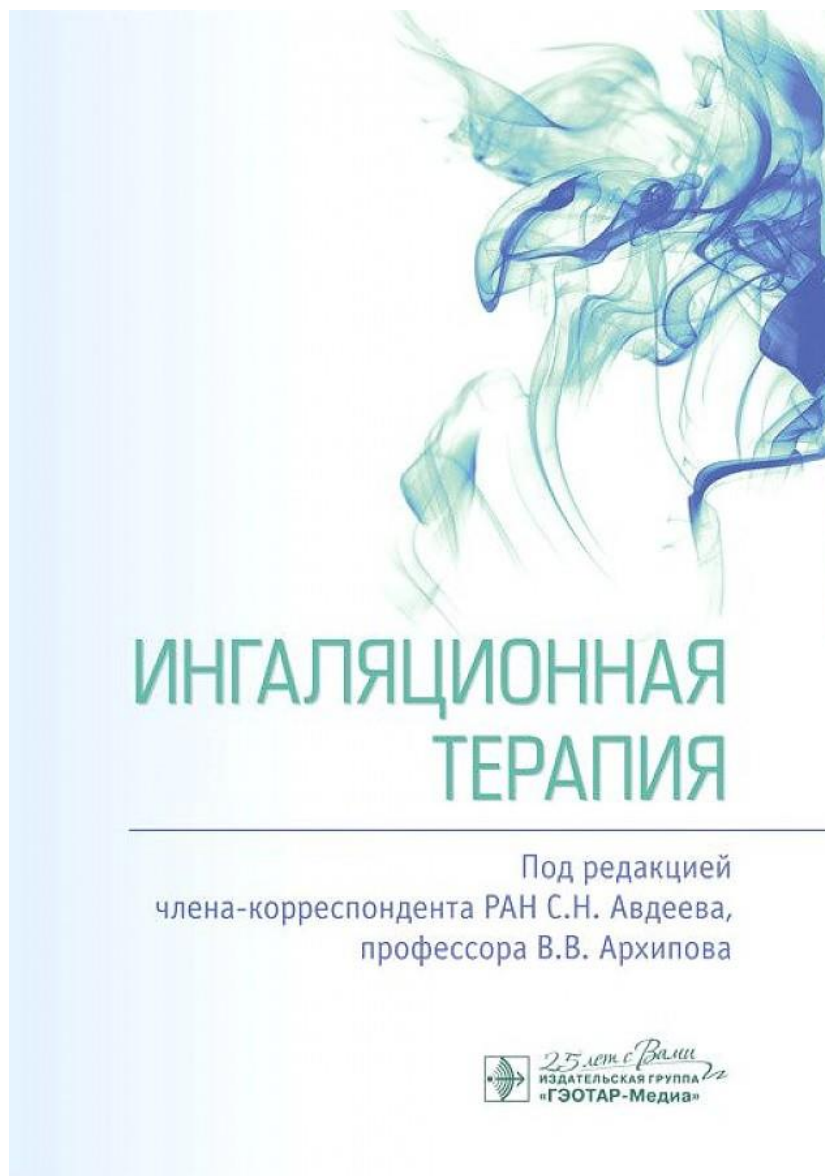


Ингаляционная терапия



Ингаляционная терапия / под ред. С. Н. Авдеева, В. В. Архипова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - : ил. - ISBN 978-5-9704-6589-9.

Аннотация

Книга посвящена вопросам ингаляционной терапии. Приводится история развития ингаляционных методов терапии при различных заболеваниях легких и других систем организма. Детально описаны важнейшие принципы ингаляционной терапии, современные методы доставки аэрозольных препаратов.

В отдельных главах рассмотрены основные лекарственные препараты, доступные для ингаляционного пути введения, а также наиболее серьезные заболевания и состояния, где используются аэрозольные препараты. Приведены данные о принципиально новых методах ингаляционной терапии, в том числе и в интенсивной терапии на фоне инвазивной и неинвазивной респираторной поддержки.

Издание предназначено терапевтам, пульмонологам, педиатрам, реаниматологам, интернам и ординаторам.

СОДЕРЖАНИЕ

Авторский коллектив.....	3
Список сокращений и условных обозначений.....	4
Глава 1. ИСТОРИЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (С.Н. АВДЕЕВ).....	7
Глава 2. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ АЭРОЗОЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ С.Н. АВДЕЕВ.....	24
Глава 3. НЕБУЛАЙЗЕРЫ (С.Н. АВДЕЕВ).....	37
Глава 4. ДОЗИРОВАННЫЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ (С.Н. АВДЕЕВ).....	56
Глава 5. ЭКСТРАМЕЛКОДИСПЕРСНЫЕ ДОЗИРОВАННЫЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ (В.В. АРХИПОВ).....	67
Глава 6. ДОЗИРОВАННЫЕ ПОРОШКОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ (С.Н. АВДЕЕВ).....	79
Глава 7. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОВРЕМЕННЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ (С.Н. АВДЕЕВ, В.В. АРХИПОВ).....	95
Глава 8. ИНГАЛЯТОР РЕСПИМАТ (RESPIMAT)(С.Н. АВДЕЕВ, В.В. АРХИПОВ).....	105
Глава 9. ПРИНЦИПЫ АДЕКВАТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИИ (В.В. АРХИПОВ, Н.Б. ЛАЗАРЕВА).....	118
Глава 10. ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ В ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ (В.В. АРХИПОВ).....	131
Глава 11. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АГОНИСТОВ β 2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ (В.В. АРХИПОВ).....	140
Глава 12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (В.В. АРХИПОВ).....	148
Глава 13. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ(В.В. АРХИПОВ).....	165
Глава 14. НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ БРОХОДИЛАТОРАМИ ПРИ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ (С.Н. АВДЕЕВ).....	188
Глава 15. НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ: МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (С.Н. АВДЕЕВ).....	196
Глава 16. ИНГАЛЯЦИОННАЯ МУКОАКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ (С.Ю. ЧИКИНА).....	217
Глава 17. АЭРОЗОЛЬНЫЕ АНТИБИОТИКИ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (С.Н. АВДЕЕВ).....	231
Глава 18. ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ МУКОВИСЦИДОЗА (Е.Л. АМЕЛИНА, С.А. КРАСОВСКИЙ).....	254
Глава 19. НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ИЛОПРОСТОМ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (С.Н. АВДЕЕВ).....	263
Глава 20. ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ (С.Н. АВДЕЕВ).....	276
Глава 21. ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ (С.Н. АВДЕЕВ).....	287
Дополнительные иллюстрации.....	301

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Авдеев Сергей Николаевич (редактор) - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России

Амелина Елена Львовна - кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России

Архипов Владимир Владимирович (редактор) - доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Красовский Станислав Александрович - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России

Лазарева Наталья Борисовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чикина Светлана Юрьевна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

* - торговое наименование лекарственного средства

ρ - лекарственное средство не зарегистрировано в России

ААБ - аэрозольные антибиотики

АД - артериальное давление

АХП - антихолинергический препарат

БА - бронхиальная астма

БЭ - бронхоэктазы

ВАП - вентилятор-ассоциированная пневмония

ВАТ - вентилятор-ассоциированный трахеобронхит

ВПКТ - высокопоточная кислородотерапия

ГКС - глюкокортикоид

ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор

ДИ - доверительный интервал

ДЛА - давление в легочной артерии

ДО - дыхательный объем

ДП - дыхательные пути

ДПИ - дозированный порошковый ингалятор

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИГКС - ингаляционные глюкокортикоиды

ИЛФ - идиопатический легочный фиброз

ИНДП - инфекции нижних дыхательных путей

КТ - компьютерная томография

ЛАГ - легочная артериальная гипертензия

ЛГ - легочная гипертензия

МВ - муковисцидоз

МДД (FPD) - мелкодисперсная доза (fine particle dose)

МДФ - мелкодисперсная фракция

МЕ - международные единицы

МИК - минимальная ингибирующая концентрация

ММАД - масс-медианный аэродинамический диаметр (mass-median

Источник KingMed.info

MMAD aerodynamic diameter)

МРБ - мультирезистентные бактерии

МЦК - мукоцилиарный клиренс

НВЛ - неинвазивная вентиляция легких

НЯ - нежелательное явление

ОДН - острая дыхательная недостаточность

ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за одну секунду

ОШ - отношение шансов

ПИ - порошковые ингаляторы

ПСВ - пиковая скорость выдоха

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

РФ (RF) - респирабельная фракция (respiratory fraction)

РЧ - респирабельная частица

СВ - сердечный выброс

СО - стандартное отклонение

ТВО - теплообменник

УЗ - ультразвуковой

ФВД - функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ФК - функциональный класс

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

ЭКГ - электрокардиография (электрокардиограмма)

6-МТ - 6-минутный тест

AUC - площадь под концентрационной кривой (от англ. area under curve) CFC - хлорфторуглерод

CiDP - [ципрофлоксацин](#) в виде дозированного порошкового ингалятора (от англ. ciprofloxacin dry powder)

CiSI - раствор ципрофлоксацина для ингаляций (от англ. ciprofloxacin solution for inhalation)

C_{max, ss} - пиковая концентрация препарата

CPAP - постоянное положительное давление в дыхательных путях (от англ. continuous positive airway pressure) FDA - федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (от англ. Food and Drug Administration)

Источник KingMed.info

FPF - доля частиц оптимального размера (от англ. fine particle fraction)

GOLD - международные клинические рекомендации по ведению хронической обструктивной болезни легких (от англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) GSD - геометрическое стандартное отклонение (от англ. geometric

standard deviation) HFA - гидрофторалкан (от англ. hydrofluoroalkane) ILC - ингаляционный липосомальный ципрофлоксацин (от англ. inhaled liposomal ciprofloxacin) NO - оксид азота

NTM - нетуберкулезные микобактерии (от англ. nontuberculosis myco-bacteria)

НУНА - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (от англ. New

York Heart Association) P_aO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови

PASAPQ - опросник удовлетворенности и предпочтений пациента (от англ. patient satisfaction and preference questionnaire for inhalation devices)

PDDS - система доставки лекарственного вещества к участку действия

(от англ. pulmonary drug delivery system) P_{pa} - среднее давление в легочной артерии

PVR - легочное сосудистое сопротивление (от англ. pulmonary vascular pressure)

SGRQ - респираторный опросник госпиталя Святого Георга (St. George Respiratory Questionnaire)

SaO_2 - истинная сатурация (уровень насыщения крови кислородом), измеренная лабораторным инвазивным методом

SpO_2 - сатурация (уровень насыщения крови кислородом), измеренная неинвазивным (без внутреннего вмешательства) методом

TSI - раствор тобрамицина для ингаляций (от англ. tobramycin solution for inhalation)

V_d - объем распределения

Глава 1. ИСТОРИЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (С.Н. АВДЕЕВ)

Истоки ингаляционной терапии

Несмотря на то что термин «аэрозоль» появился лишь в 20-х годах XX в., ингаляционная терапия, предназначенная для терапии некоторых заболеваний, применяется уже около 4 тысячелетий [1-3]. По всей видимости, аэрозольная терапия берет свое начало в традиционной народной медицине Индии Аюрведа за 2 тыс. лет до н.э. [4]. Лекарственные дымы на основе растений включали в свой состав алкалоиды с антихолинергическими свойствами, например использовался дурман (*datura*). Из корней дурмана приготавливали порошок, который вместе с имбирем и табаком заправляли в тростник, предназначенный для курения (рис. 1.1).

Около 1500 лет до н.э. в Древнем Египте практиковали вдыхание паров черной белены, разложенной на горячих кирпичах [1]. Черная белена принадлежит к семейству пасленовых и содержит гиосциамин, другой антихолинергический алкалоид. Изобретение одного из первых устройств для ингаляции приписывается Гиппократу (Греция, 460- 377 г. до н.э.). Устройство состояло из простого горшка с крышкой, пронизанной тростником, через который выполнялись ингаляции паров [1, 3]. В истории народов стран Центральной и Южной Америки хорошо известны факты использования трубок для курения и других похожих устройств для ингаляции дымов различных растений [1-3].

В 1190 г. н.э. известный испанский врач и философ Маймонидис написал научный труд «Трактат об астме», в котором наряду с куриным супом рекомендовал пациентам вдыхание дымов от трав, брошенных в пламя [5]. В античных документах по ингаляционной терапии перечисляются различные ингредиенты, например в трудах Паулюса Аэгинета (Греция, VII в. н.э.) приводится такой рецепт ингаляционного препарата для терапии продолжительного кашля: «взять стиракс (*дерево тропических и субтропических стран, в смоле которого содержатся ароматические вещества*), перец, мастику, македонскую петрушку, каждой по унции; сандарак (препарат мышьяка), 6 крупниц; 2 душистых перца; перемешать с медом; положить на угли, чтобы больной мог вдыхать пары через воронку...» [6].



Рис. 1.1. Один из наиболее древних рисунков (около 1554 г. до н.э.): терапевтическое использование аэрозоля - доставка дымов растений через стебель тростника

Среди материалов, используемых для древних рецептов ингаляций, фигурировали растения, содержащие алкалоиды с антихолинергическими свойствами (дурман, красавка, белена, лобелия), а также препараты мышьяка, бальзамы и канифоль.

Керамические ингаляторы (XIX в.)

Устройство Гиппократы получило свое дальнейшее развитие в конце XVIII и начале XIX вв. Английский врач Джон Мадж (John Mudge) описал изобретение своего ингалятора на основе оловянной пивной кружки в 1778 г. в книге «A Radical and Expeditious Cure for a Recent Catar-rhous Cough» (рис. 1.2) [7]. Вероятно, Д. Мадж первый использовал термин «ингалятор» и описал применение своего устройства для лечения кашля с помощью ингаляций паров опиума [1]. Данный тип ингалятора впоследствии был воспроизведен в нескольких керамических моделях, которые были очень популярными в XIX в. [8] (рис. 1.3). В ингаляторе Нельсона (Nelson's inhaler), производимом компанией «S. Maw and Sons» в Лондоне, воздух перед ингаляцией проходил через теплую воду, устройство ингалятора было описано в 1865 г. в журнале «Lancet» [9].

Доктор Скаддинг (Scudding) в своем трактате об ингаляционной терапии в 1895 г. писал: «Наиболее эффективным для ингаляций является аппарат, производящий простой пар или лекарственные пары, который известен под названием ингалятор Нельсона: он сделан из глины, и в дополнение к полной адаптации к задачам, для которых он создан, ингалятор содержит три рекомендации по чистоте, портативности и низкой стоимости» [10].



Рис. 1.2. Ингалятор Mudge, изобретенный доктором J. Mudge в 1778 г., в виде оловянной кружки с загубником сверху. Воздух проходит через ручку. В то время как пациент дышал через загубник, воздух засасывался через отверстия в ручке и проходил через жидкость на дне кружки



Рис. 1.3. Примеры ингаляторов конца XIX в., изготовленных из обожженной глины, для ингаляций инфузий. Слева: ингалятор Alexandra, с вертикальным воздушным каналом в задней части, через который засасывался воздух. Справа: ингалятор Нельсона, с пробкой на трубочке, погруженной в жидкость

Данные качества, несомненно, имеют значение и для современных ингаляционных устройств. Первое использование ингаляционных препаратов для лечения астмы на основе дурмана в Англии относится к 1802 г., когда доктор Симс (Sims) узнал от генерала Гента (Gent), служившего в Мадрасе, о новом способе терапии астмы [4, 11]. Существуют и другие источники, описывающие использование ингаляций дурмана для терапии легочных проблем. Препарат вошел в Европейскую фармакопею в первой половине XIX в., а в 1833 г. основной алкалоид дурмана был описан под названием «атропин».

Первые атомайзеры и небулайзеры (вторая половина XIX в.)

Первые атомайзеры (в настоящее время практически всегда используется синоним - небулайзер) появились в середине XIX в. во Франции, благодаря развивающейся парфюмерной промышленности и моде на ингаляции термальных вод на курортах. Изобретателем атомайзера был доктор Auphon Euget-Les Bain (1849), а вскоре в 1858 г. Jean Sales-Girons создал первый портативный небулайзер [12] (рис. 1.4), за который ему был вручен серебряный приз Парижской Академии наук (1858). В небулайзере Sales-Girons был использован ручной насос, который засасывал жидкость из резервуара и направлял ее через отверстия в пластине [1]. В это время во Франции спа-терапия была очень популярной, и небулайзер (или «пульвели-затор») Sales-Girons использовался теми, кто не мог посещать термальные бани. В течение долгих лет данный небулайзер применялся с лечебными целями для ингаляции лечебных вод [11, 13, 14]. Воды содержали минералы, бикарбонаты, соли мышьяка, а иногда и субстанции, которые на самом деле оказывали повреждающее действие на легкие - скипидар и керосин.

Изобретатель из Берлина Bergsen усовершенствовал небулайзер Sales-Girons, его обновленный аппарат состоял из двух стеклянных трубок, которые имели капиллярные отверстия, расположенные под прямым углом друг к другу. В одну из перпендикулярных трубок подавался раствор, а в другую - сжатый воздух, благодаря чему происходило образование аэрозоля [10]. По сути, для продукции аэрозоля был использован принцип Вентури, который и применяется по сей день в струйных небулайзерах. В 1860-х годах в Германии появился паровой ингалятор Siegle, который работал по тому же принципу, но вместо сжатого воздуха для диспергирования медицинского раствора применялся пар. В это время некоторые авторитетные врачи уже ставили под сомнение возможность попадания аэрозоля в легкие. Один из первых экспериментов по депозиции препаратов *был* проведен Demarquay, который на примере пациентки с трахеальной фистулой с помощью химических тестов продемонстрировал, что аэрозоль доходит, по крайней мере, до уровня трахеи [10].



а



б

Рис. 1.4. «Пульвезизатор» Sales-Girons. Ручная помпа нагнетает жидкость из резервуара и пропускает ее через атомайзер: а - ингалятор; б - использование ингалятора

Противоастматические сигареты и порошки

В первой половине XX в. в качестве популярной терапии бронхиальной астмы (БА) и других заболеваний легких достаточно широко использовались сигареты и другие курительные смеси (рис. 1.5) [11, 15]. Сигареты чаще всего содержали страмониум (алкалоид из *Datura stramonium*), реже - чайные листья, белладонну, лобелин и др. Инструкция к противоастматическим сигаретам предписывала «выдохнуть весь воздух из легких, затем заполнить ротовую полость дымом и сделать глубокий вдох, обеспечивая глубокое проникновение дыма в легкие. Затем - задержать дыхание на несколько секунд и выдохнуть дым через рот или нос», то есть данная инструкция очень похожа на современные правила пользования дозированными аэрозольными ингаляторами

(ДАИ) и дозированными порошковыми ингаляторами (ДПИ). Некоторые ингаляционные устройства использовались для ингаляций ментола, креозола, турпентина, камфоры, эвкалипта, бальзамов, смол сосны и горчицы. В рекламных объявлениях того времени даже сообщалось об очень высокой эффективности регулярных ингаляций сухого воздуха.



Рис. 1.5. «Астматический порошок» и противоастматические сигареты, популярные в XX в. Одним из их активных компонентов был страмоний - алкалоид с антихолинергическими свойствами

Особого упоминания заслуживает карбольный дымовой шар (Carbolic Smoke Ball), запатентованный в 1889 г., для ингаляции медикаментозных порошков [16]. Данное устройство представляло собой полый резиновый шар с ситом перед выходным отверстием для разделения частиц (деагрегации) порошка внутри устройства. При нажатии на шар образовывался порошковый аэрозоль *Glycyrrhiza* (солодки) и карболовой кислоты. Рекламное объявление предлагало £100 в случае, если во время использования Carbolic Smoke Ball, согласно предписаниям, произойдет заражение гриппом. Данное устройство было одним из первых известных ДПИ. На протяжении всей истории своего развития, особенно в XIX и XX вв., ингаляционная терапия и ингаляционные устройства были связаны с необходимостью лечения актуальных заболеваний легких, таких как туберкулез, катар, круп, бронхит, коклюш, дифтерия, грипп и БА.

Ручные небулайзеры, ранние электрические и компрессорные небулайзеры (1930-1940 гг.)

Несмотря на то что трава *ma-huang* использовалась в китайской медицине для терапии бронхоспазма начиная с III тысячелетия до н.э., истинное развитие бронходилататоров связано с изучением свойств экстрактов надпочечников. В 1899 г. Abel предложил для экстракта надпочечников название «эпинефрин», и вслед за этим данная субстанция была синтезирована Stolz и Dakin [17, 18]. Экстракт надпочечников для терапии БА впервые использовался в 1900 г., а в 1910 г. Barger и Dale предложили применять аэрозоль эпинефрина [1]. Интересно, что в издании Oxford Medicine 1932 г. в качестве препаратов для лечения астмы

ингаляционный эпинефрин (Адреналин*) не упоминается совсем, но указано, что «наиболее полезной терапией являются препараты, содержащие страмониум и селитру в виде порошка, дымы от которых при ингаляции позволяют облегчить пароксизм. Данные дымы, возможно, обладают антиспастическим эффектом, и после их ингаляции лучше отходит вязкая мокрота и наступает временное улучшение» [19].

Раствор адреналина хлорида начал производиться в 1930-х годах и был предназначен для ингаляционной терапии с помощью ручных стеклянных небулайзеров типа небулайзера Parke-Davis Glaseptic, а в 1940-х годах - с помощью ручных пластиковых небулайзеров AsthmaNefrin (рис. 1.6). В инструкции говорилось, что «данное устройство переводит раствор в аэрозоль, такой мелкий, что он парит в воздухе. Вы вдыхаете его так же легко, как вы дышите влажным морским бризом, и аэрозоль выполняет свою работу, так как он может реально ингалироваться».



Рис. 1.6. Пластиковый ручной небулайзер с грушей AsthmaNefrin (1940-е годы). Использовался для ингаляции адреналина

В начале 1930-х годов в Германии появился электрический компрессорный небулайзер Pneumostat [20]. Составляющей частью данного небулайзера был реостат, который регулировал электрический вольтаж для работы компрессора. Приблизительно в это же время в Лондоне был открыт Ингаляторий (*Inhalatorium*), в котором была выделена лечебная комната, где использовался компрессорный небулайзер для ингаляций эпинефрина (Адреналина*), ментола, экстракта эвкалипта, скипидара и других ингредиентов [21].

Первые дозированные порошковые и аэрозольные ингаляторы (1940-1950 гг.)

В 1948 г. компания Abbott Laboratories впервые представила устройство Aerohalor (рис. 1.7), предназначенное для ингаляции порошка пенициллина G. Каждый ситовидный картридж, содержащий 100 000 ед. пенициллина, помещался в

ингалятор; во время инспираторного маневра воздух приводил к столкновению металлического шарика с картриджем, вследствие чего порошковый препарат попадал в инспираторный поток [2]. Данное устройство также могло использоваться и для назальной ингаляции, и в инструкции особое внимание было обращено на недопустимость выдоха в ингалятор. То же самое устройство применялось в 1950-х годах для доставки порошка норизодрина у пациентов с БА.

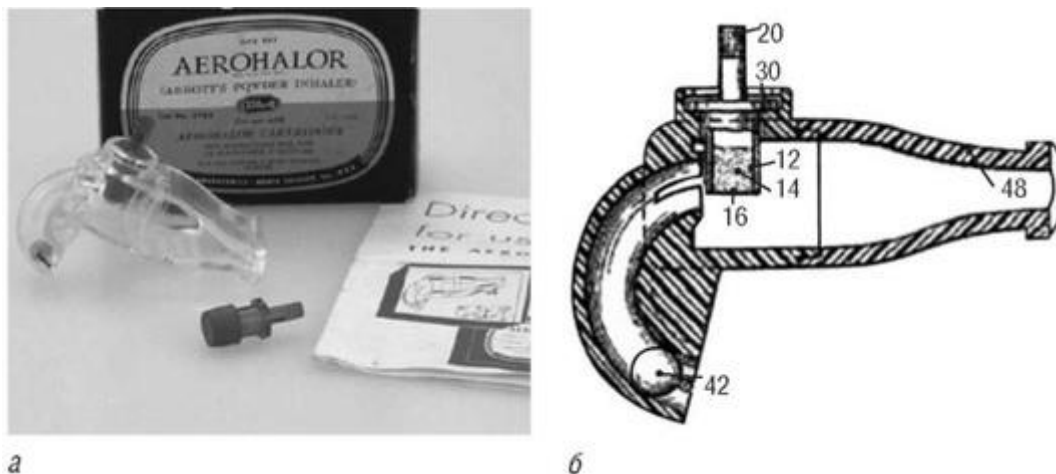


Рис. 1.7. Фотография (а) и схема (б) ингалятора Abbott's Aerohalor

Появление ДАИ дало мощный толчок к развитию ингаляционной терапии. В 1955 г. доктор G. Maison, президент компании Riker Laboratories (сейчас - 3M Pharmaceuticals, США), инициировал идею создания ДАИ, который он планировал применять у своей дочери-подростка, страдающей БА. В основу первого ДАИ был положен принцип работы парфюмерных распылителей [15, 22]. Исследователи из Riker Labs разработали дозирующий клапан и совместно с компанией DuPont создали пропелленты для продукции алкогольсодержащих растворов ДАИ. В марте 1956 г. были одобрены два препарата в виде ДАИ для терапии БА - Medihaler-Epi ([эпинефрин](#)) и Medihaler-Iso (изопротеренол) (рис. 1.8).

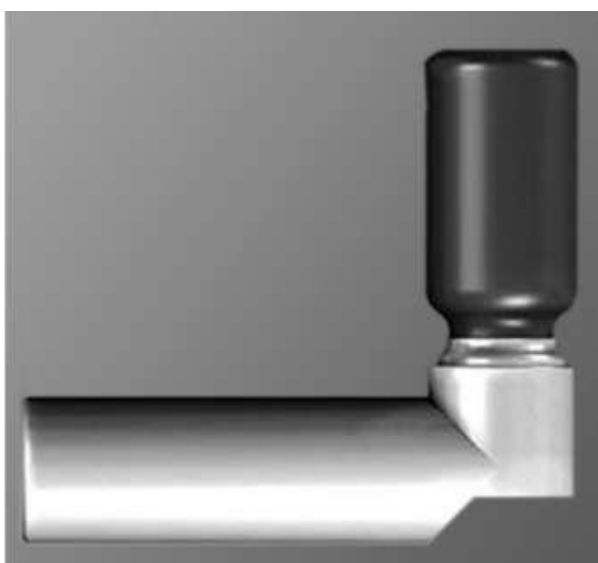


Рис. 1.8. Первый дозированный аэрозольный ингалятор Medihaler-Iso, который состоял из стеклянного сосуда, покрытого пластиком, дозирующего клапана, препарата и пластикового загубника

В течение последних 60 лет произошли существенные изменения в технологии ингаляционных устройств. Усовершенствования коснулись струйных и ультразвуковых (УЗ) небулайзеров, появились устройства, активируемые вдохом, и дозиметрические небулайзеры. Развитие ДАИ шло по нескольким направлениям, включая попытку улучшения координации ингаляционного маневра с высвобождением препаратов, уменьшения орофарингеальной депозиции и замены фреонового пропеллента (хлорфторуглерода - CFC). Все это привело к появлению новых видов ДАИ - активируемых вдохом, бесфреоновых, а также новых типов ДПИ. Некоторые ингаляторы заслуживают особого упоминания, например Duo-Haler - ДАИ, активируемый дыханием, производился компанией 3M Pharmaceuticals в 1970-х годах [16]. Данное устройство не получило широкого признания в связи с довольно большим размером и очень громким звуком при актуации ингалятора. Среди первых ДПИ можно отметить Spinhaler (для ингаляции кромолина), разработанный компанией Fisons в 1971 г., и Ro-tahaler [для ингаляции альбутерола (сальбутамола)], созданный компанией Glaxo в 1977 г. Приблизительно начиная с 1960-х годов в клинической практике стали использоваться УЗ-небулайзеры, однако они так и не получили такого широкого распространения, как струйные. В 1970-1980-х годах для доставки растворов бронходилататоров достаточно широко использовалась технология интермиттирующего дыхания с положительным давлением (intermittent positive-pressure breathing). Однако данный метод по своей эффективности не имел никаких преимуществ перед небулайзерами или ДАИ, и, кроме того, на фоне его использования отмечались эпизоды ухудшения течения БА, газообмена и баротравмы, поэтому со временем данная технология перестала применяться [23-25].

Успехи в аэрозольной медицине: теоретические модели

В XX в. несколько научных открытий и событий оказали серьезное влияние на развитие ингаляционной терапии. К ним относятся: 1) теоретические модели; 2) непрямые методы измерения легочной депозиции; 3) методы оценки размеров частиц и их измерения *in vitro*; 4) сцинтиграфические методы измерения легочной депозиции; 5) фармакокинетические и фармакодинамические методы; 6) Монреальский протокол, принятый в 1987 г., который наложил запрет на использование фреоновых (то есть CFC-содержащих) пропеллентов [1, 2].

В первой половине XX в. исследованиями по депозиции аэрозольных частиц в дыхательных путях занимались не медики, а химики, работавшие в области изучения отравляющих веществ, которые использовались во время и после Первой мировой войны, и гигиенисты, изучавшие воздействие частиц в окружающей среде и в профессиональной деятельности.

Первая математическая модель депозиции аэрозольных частиц в дыхательных путях была представлена Findeisen в 1935 г. [26, 27]. Он использовал простую легочную модель, состоящую из 9 поколений ДП, не включавшую верхние дыхательные пути (ДП), и 7 различных диаметров частиц (от 0,03 до 30 мкм), и предполагал, что основными механизмами депозиции частиц в легких являются импакция, седиментация (оседание) и броуновская диффузия. Findeisen выяснил, что, по мере увеличения размера частиц, место их депозиции смещается более проксимально, то есть в сторону трахеи. Landahl преобразовал модель Findeisen, добавив верхние ДП (ротовую полость и глотку), альвеолярный отдел и несколько условий дыхания [28]. В дальнейшем в эти модели были внесены еще несколько поправок, но в настоящее время наибольшее признание получила модель, разработанная Task Group on Lung Dynamics to the International Commission on Radiation Protection [29, 30] (рис. 1.9).

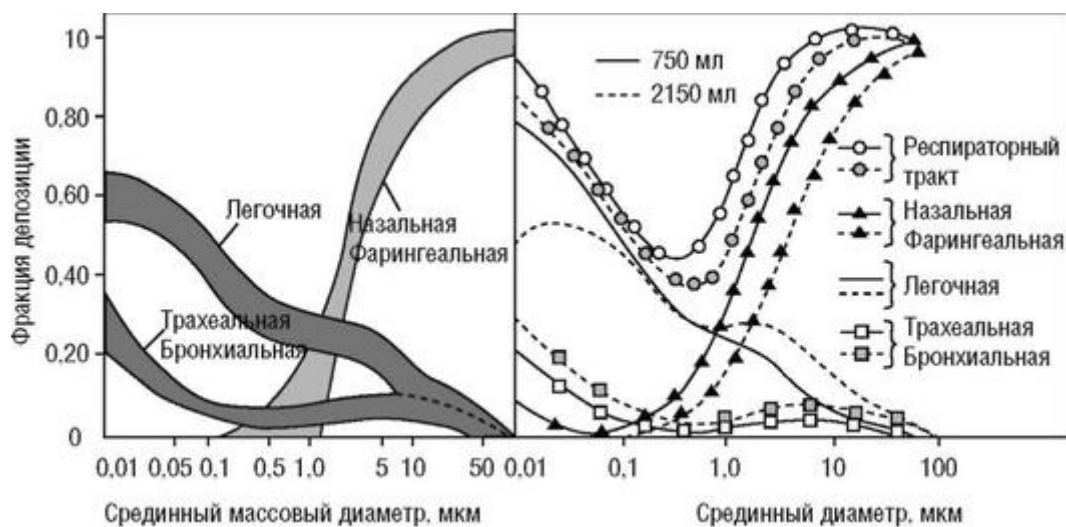


Рис. 1.9. Теоретическая модель Task Group on Lung Dynamics to the International Commission on Radiation Protection. Модель делит депозицию респираторного тракта на три зоны: назофарингеальную, трахеобронхиальную и легочную (Hinds W.C., 1980)

В данной модели респираторный тракт был разделен на три зоны: назофарингеальную, трахеобронхиальную и легочную, и применялась калькуляция для частиц диаметром от 0,01 до 100 мкм при использовании нескольких типов дыхательного паттерна. Несмотря на то что данная модель была предложена для обеспечения защиты от радиационного повреждения, она хорошо подходила для многих других ситуаций. Для всех предложенных моделей предполагалось, что частицы имеют сферическую форму с равномерным распределением плотности ($г/м^3$), то есть принималась концепция аэродинамического диаметра частиц. В 1963 г. Weibel после детальных анатомических исследований нормальных легких взрослого человека опубликовал концепцию новой легочной анатомической модели, состоящей из 23 генераций ДП, и в настоящее время данная концепция используется во всех современных теоретических моделях [31].

В данное время созданы еще более совершенные, но и более сложные модели, которые используют более точные анатомические данные, методы 33-мерной симуляции и включают такие факторы, как сужение ДП и гигроскопический рост аэрозольных частиц [1]. Все большим спросом пользуется моделирование доставки в ДП терапевтических аэрозолей - довольно сложная задача, так как аэрозоли представлены в виде нескольких физических форм и могут быть созданы разными путями. Физические формы терапевтических аэрозолей включают капли, растворы, микронизированные препараты в виде суспензий или сухих частиц. Некоторые из них физически нестабильны и могут быть подвержены испарению, росту, агломерации и т.д. по мере того, как они проходят путь от устройств доставки до ДП. В современные модели депозиции аэрозольных частиц включены и эти переменные [32-34].

Непрямая оценка легочной депозиции

Параллельно с разработкой теоретических моделей проводились и экспериментальные исследования по изучению депозиции аэрозольных частиц в легких человека. Для данных исследований обычно привлекали к участию здоровых добровольцев, использовали созданные в лаборатории монодисперсные аэрозоли и технологии, позволяющие сравнивать фракции вдыхаемого и выдыхаемого воздуха для расчета задержки частиц [28, 35]. Методики для анализа аэрозолей включали измерение светового рассеяния и химический анализ вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Использовались различные типы аэрозолей, включая трифенила фосфат,

CaCO₃, ZnO и частицы NaCl. В целом данные ранние экспериментальные исследования подтверждали правильность теоретических моделей. В течение последующих 20-30 лет по мере совершенствования технологий, теоретических моделей и продолжения экспериментальных работ и были получены более точные сведения о влиянии размера аэрозольных частиц и дыхательного паттерна на депозицию частиц в легких [36-38].

Методы измерения частиц

Концепция респирабельной массы аэрозоля была создана с целью развития направления индустриальной гигиены, для определения объема вредных частиц, способных пенетрировать в глубокие отделы легких и приводить к развитию заболевания. В 1950-1960 годах были разработаны базисные методы определения размеров аэрозольных частиц и респирабельной массы [27]. Первые измерения повреждающих минеральных частиц проводились с помощью микроскопии, тогда же частицы стали разделять на респирабельные и нереспирабельные [30]. Данные фракции могут быть измерены гравиметрически, и эта технология по-прежнему используется в промышленных лабораториях. Более усовершенствованные методы определения распределения размеров частиц включают инерционную импакцию и оптические устройства, которые в настоящее время являются «золотым стандартом» для оценки фармакологических аэрозолей [39].

Примером такого оптического устройства может служить каскадный им-пактор Андерсена. Он пропускает аэрозоль через серию ступеней (обычно их 8), каждая из которых содержит улавливающую пластину или фильтр, на которой частицы оседают в соответствии с их размерами (рис. 1.10) [1]. Ступени соединены между собой и герметизированы уплотнительными кольцами. С помощью оптических методов - светового рассеяния, фазового Допплера - оценивают распределение размеров частиц. На основе этих измерений определяют средний аэродинамический диаметр частиц и их вариабельность вокруг среднего (геометрическое стандартное отклонение) [40].

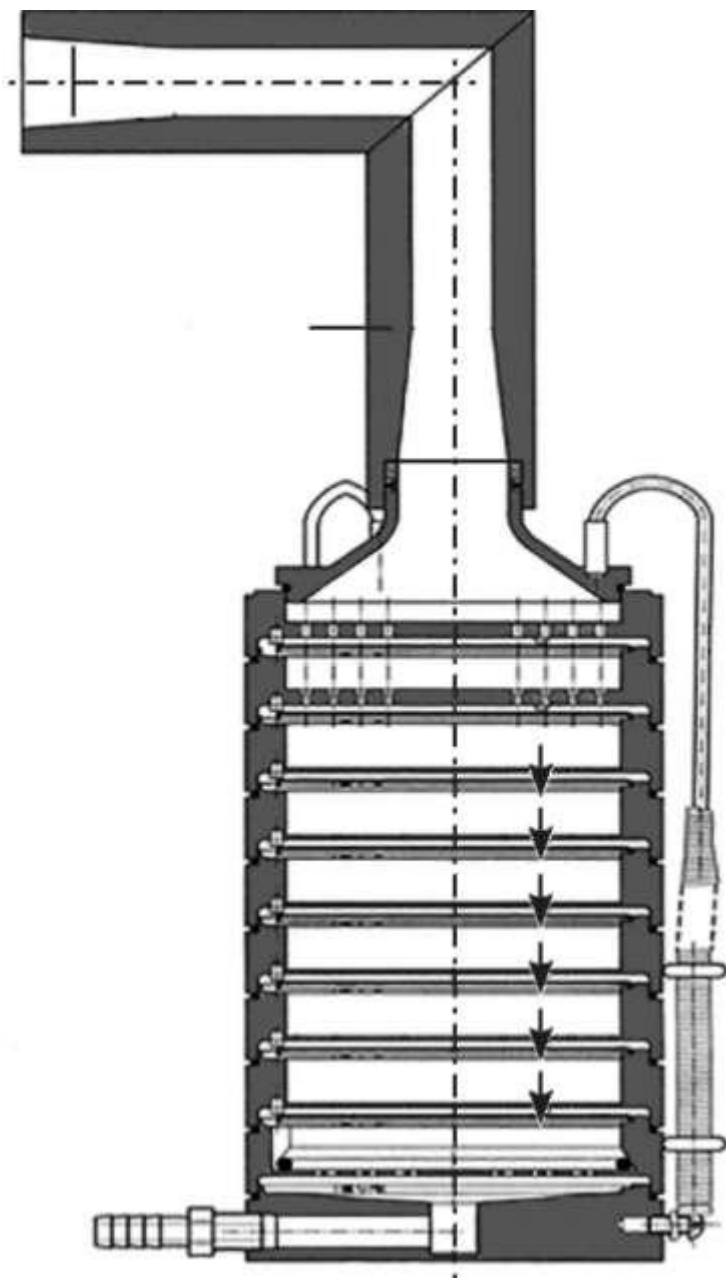


Рис. 1.10. Каскадный импактор Андерсена в конфигурации для анализа аэрозолей

Данные измерения очень важны для контроля качества и сравнения различных аэрозольных устройств, они позволяют оценить величину депозиции препарата в дыхательных путях. Каскадные импакторы или мультиступенчатые импинджеры используются для вычисления объема

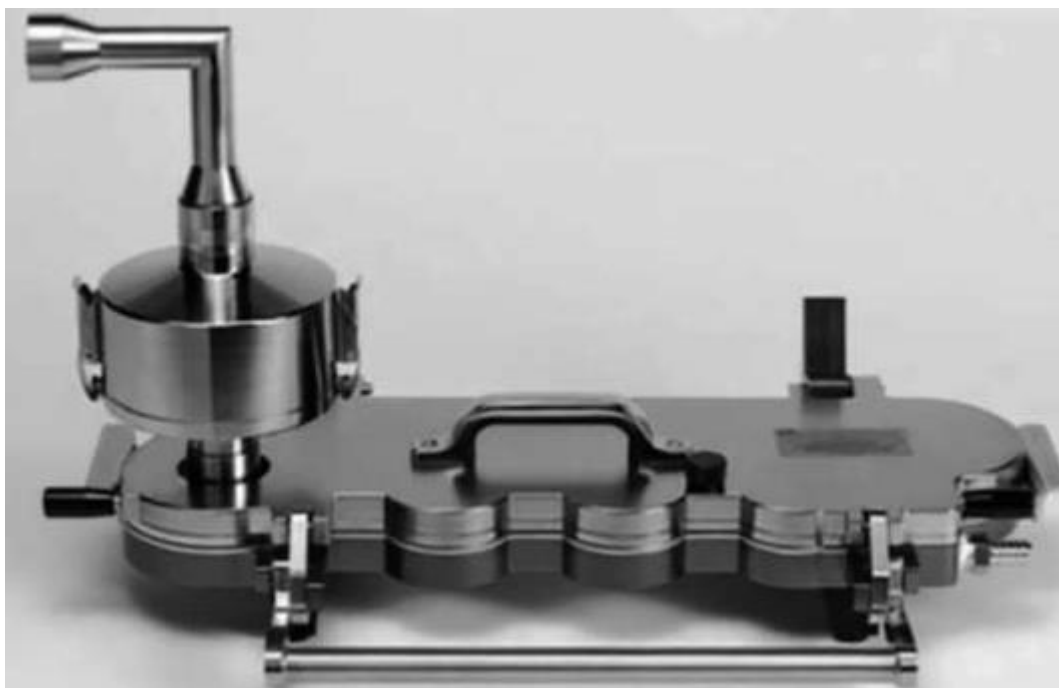


Рис. 1.11. Общий вид каскадного импактора нового поколения с компонентами респираторной фракции (РФ) или респираторной дозы (обычно для частиц диаметром менее 5 мкм). Каскадный импактор нового поколения (Next Generation Pharmaceutical Impactor) представляет собой 7-ступенчатый каскадный импактор с терминальным микродиафрагменным сборником (рис. 1.11) [40]. Прибор предназначен для работы со скоростями потока воздуха от 30 до 100 л/мин, все ступени, кроме первой, имеют набор форсунок. Поток воздуха через импактор носит пилообразный характер [40].

Измерение размеров частиц с помощью каскадного импактора - метод выбора для оценки свойств фармакологических аэрозольных препаратов при использовании небулайзеров, ДАИ и ДПИ во многих странах [41, 42].

Сцинтиграфия

Гамма-камеры были изобретены и внедрены в клиническую практику Anger в 1958 г. [43], и изначально радионуклидная имидж-диагностика использовалась в госпитальных условиях. В конце 1970-х годов сцинтиграфия стала применяться и для оценки параметров доставки лекарственных препаратов в различные органы, в том числе и легкие [44]. С помощью частиц, меченных радионуклидными препаратами, и гамма-камер можно неинвазивно измерить общую и местную депозицию терапевтических аэрозолей, а также их клиренс. Чаще всего с помощью гамма-камеры получают 2D-изображения, которые позволяют оценить распределение и количество аэрозоля в ротоглотке, легких и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Относительно недавно доставку аэрозольных препаратов в легкие стали оценивать в 3D-режиме с помощью однофотонной эмиссионной томографии и позитронной эмиссионной томографии. Информация о месте и площади депозиции частиц в воздухоносных отделах ДП очень сложно получить с помощью других методов. Сцинтиграфические исследования внесли большой вклад в понимание основ аэрозольной терапии, распределения размеров частиц на величину и распределение депозиции частиц, влияния таких факторов, как дыхательный паттерн, использование добавочных устройств (например, спейсеров), характеристика спрея [44, 45]. Описанные исследования очень тесно коррелируют с данными об эффективности и токсичности аэрозольной терапии.

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования

Другой подход оценки доставки аэрозольных препаратов в ДП основан на измерении плазменных уровней лекарственных препаратов после их абсорбции (фармакокинетика) и их сопоставлении с клинической эффективностью и токсичностью [46]. Определение фармакокинетических профилей очень сложно для ингаляционных препаратов, так как их низкие плазменные концентрации требуют использования очень чувствительных методик исследования и могут быть искажены абсорбцией препарата из ЖКТ. Во многих случаях необходимо различать относительный вклад абсорбции препаратов из легких и из ЖКТ, и доза препарата, абсорбированная из легких, может быть использована как суррогатный показатель легочной депозиции. Фармакокинетическая/фармакодинамическая оценка выполняется на основе измерения концентраций препаратов в плазме крови и в моче. Данные измерения могут подтвердить результаты исследований *in vitro* и скинтиграфическую оценку и часто объяснить взаимосвязь между доставкой препарата и его клинической эффективностью и токсичностью. Например, Borgstrom и соавт. для изучения различий в легочной депозиции тербуталина из ДАИ и ДПИ у больных БА использовали скинтиграфию и измерение концентраций препарата в моче [47]. Согласно данным спирометрии, при более низких дозах тербуталина прирост функциональных показателей был значительно связан с легочной депозицией препарата, однако при более высоких дозах уже не отмечалось различий по функции дыхания, несмотря на то что легочная депозиция препарата существенно возрастала. Это пример того, как фармакокинетические/фармакодинамические методы помогают прояснить, почему более высокая депозиция не улучшает клинические исходы, но может привести к большей токсичности. Данные методики используются для изучения новых препаратов и новых устройств доставки, для определения наиболее подходящих доз препаратов и для улучшения терапевтического соотношения комбинации препарат-устройство.

Монреальский протокол 1987 г.

Первые ДАИ были созданы на основе пропеллентов, содержащих фреон (CFC). Поскольку CFC оказывает вредное действие на озоновый слой Земли, в 1987 г. по инициативе Организации Объединенных Наций был разработан Монреальский протокол, действие которого было направлено на запрещение использования веществ, истощающих озоновый слой [48]. Согласно этому протоколу, производство и использование фреонсодержащих пропеллентов должно быть прекращено к 1996 г., хотя фармакологические компании получили небольшую отсрочку. В соответствии с Монреальским протоколом ингаляционная технология ДАИ должна была претерпеть значительные изменения. В качестве альтернативы CFC был выбран другой пропеллент - гидро-фторалкан (hydrofluoroalkane - HFA), и чаще всего стали использовать одну из его форм - HFA134a. Замена пропеллента CFC на HFA привела также и к изменению свойств аэрозоля, продуцируемого ДАИ. В целом новое поколение ДАИ характеризуется меньшей скоростью струи аэрозоля и меньшими размерами аэрозольных частиц. Кроме того, температура спрея из HFA-содержащих ДАИ значительно выше, чем у их предшественников.

Создание ДАИ с беклометазоном на основе пропеллента HFA привело к замене суспензии на раствор, в результате чего аэрозольные частицы стали намного меньше и значительно увеличилась РФ препарата [49]. Следствием данных изменений стали также более высокая легочная депозиция и меньшая депозиция препарата в ротоглотке. Фармако-кинетические исследования привели к выводу, что в связи с

улучшением легочной депозиции ультрамелкодисперсного аэрозоля лечебная доза беклометазона может быть уменьшена в 2 раза по сравнению с прежней в CFC-содержащем ДАИ. Запрещение использования CFC также явилось стимулом для развития других бесфреоновых устройств, таких как ДПИ, жидкостные ингаляторы и новое поколение небулайзеров.

Заключение

Ингаляционная терапия - один из старейших подходов к лечению заболеваний респираторного тракта, и в наши дни данный вид терапии рассматривается как наиболее эффективный и безопасный для доставки лекарственных препаратов непосредственно к месту их действия. Более 50 лет назад в клиническую практику были внедрены ДАИ, которые в данное время являются наиболее используемыми устройствами доставки для терапии болезнй ДП, и в то же время происходит усовершенствование других типов ингаляционных устройств, таких как ДПИ, жидкостные ингаляторы, mesh-небулайзеры и др. Область использования аэрозольной терапии постоянно расширяется, кроме лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ингаляционный путь доставки препаратов в настоящее время используется для введения некоторых вакцин, противовирусной терапии, антибактериальной терапии и профилактики респираторных инфекций, для иммуно-супрессивной терапии после трансплантации легких. Большой интерес представляет модификация размеров аэрозольных частиц с целью их прицельной доставки в регионы респираторного тракта, что, например, востребовано при выборе ингаляционных кортикостероидов. Однако при использовании ингаляционной терапии по-прежнему важнейшим условием ее эффективности является правильное исполнение пациентом ингаляционного маневра, или правильная ингаляционная техника.

Список литературы

1. Anderson P.J. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs // *Respir. Care*. 2005. Vol. 50. P. 1139-1149.
2. Stein S.W., Thiel C.G. The history of therapeutic aerosols: a chronological review // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2017. Vol. 30. P. 20-41.
3. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review // *Prim. Care Respir. J.* 2007. Vol. 16. P. 71-81.
4. Gandevia B. Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders // *Postgrad. Med. J.* 1975. Vol. 51, suppl. 7. P. 13-20.
5. Maimonides M. *Treatise on Asthma (The Medical Writings of Moses Maimonides)* / ed. S. Muntner. Philadelphia : Lippincott, 1963.
6. Scudder J.M. *Eclectic Manual No. 2. On the Use of Medicated Inhalations in the Treatment of Diseases of the Respiratory Organs.* Cincinnati : John M. Scudder's Sons, 1895. P. 21.
7. Mudge J. *A Radical and Expeditious Cure for a recent Catarrhus Cough.* London : E. Allen, 1778.
8. Sanders M. Mudge Inhaler. URL: <http://www.inhalatorium.com/page57.html>. (date of access June 2017)

9. New inventions in the Practice of Medicine and Surgery: Dr Nelson's improved eartherwear inhaler // *Lancet*. 1865. Vol. 85. P. 152.
10. Scudder J.M. *Eclectic Manual No. 2. On the use of Medicated Inhalations in the Treatment of Diseases of the Respiratory Organs*. Cincinnati : John M. Scudder's Sons, 1895. P. 22.
11. Dessanges J. A history of nebulization // *J. Aerosol Med.* 2001. Vol. 14, N 1. P. 65-71.
12. Sanders M. Sales-Girons Pulverisateur.
URL: <http://www.inhalatorium.com/page148.html>. (date of access June 20, 2017)
13. Aiache J. Aerosol therapy in France // *J. Aerosol. Med.* 1990. Vol. 3. P. 85-120.
14. Scudder J.M. *Eclectic Manual No. 2. On the Use of Medicated Inhalations in the Treatment of Diseases of the Respiratory Organs*. Cincinnati : John M. Scudder's Sons, 1895. P. 23-24.
15. Grossman J. The evolution of inhaler technology // *J. Asthma*. 1994. Vol. 31. P. 55-64.
16. Snell N. The carbolic smoke ball // *Int. J. Pharm. Med.* 2001. Vol. 15. P. 195-196.
17. Rau J.L. Inhaled adrenergic bronchodilators: historical development and clinical application // *Respir. Care*. 2000. Vol. 45. P. 854-863.
18. Aranson R., Rau J.L. The evolution of beta-agonists // *Respir. Care Clin. N. Am.* 1999. Vol. 5. P. 479-519.
19. Walker I.C. *Bronchial asthma* // *The Oxford Medicine* / ed. H.A. Christian. New York : Oxford University Press, 1932. P. 217-243.
20. Sanders M. The Pneumostat. URL: <http://www.inhalatorium.com/page131.html>. (date of access June 20, 2005)
21. Sanders M. The London Inhalatorium.
URL: <http://www.inhalatorium.com/page134.html>. (date of access June 20, 2005)
22. Freedman T. Medihaler therapy for bronchial asthma: a new type of aerosol therapy // *Postgrad. Med.* 1956. Vol. 20. P. 667-673.
23. American Thoracic Society statement on intermittent positive-pressure breathing (IPPB) // *Respir. Care*. 1979. Vol. 24. P. 698-699.
24. Braun S.R., Smith F.R., McCarthy T.M., Minsloff M. Evaluating the changing role of respiratory therapy services at two hospitals // *JAMA*. 1981. Vol. 245. P. 2033-2037.
25. Conference on the scientific basis of respiratory therapy. Final reports: summaries and recommendations // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974. Vol. 110. P. 7-9.
26. Findeisen W. Uber das absetzen kleiner, in der luft suspendierter teilchen in der menschlichen lunge bei der atmung // *Arch. Ges. Physiol.* 1935. Vol. 236. P. 367-379.
27. Swift D. Use of mathematical aerosol deposition models in predicting the distribution of inhaled therapeutic aerosols // *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy (Lung Biology in Health and Disease Series. Vol. 94)* / ed. A.J. Hickey. New York : Marcel Dekker, 1996. P. 51-81.
28. Landahl H.D. On the removal of air-borne droplets by the human respiratory tract: I. The lung // *Bull. Math. Biophys.* 1950. Vol. 12. P. 43-56.

29. Bates D.V., Fish B.R., Hatch T.F., Mercer T.T. et al. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Task group on lung dynamics // Health Phys. 1966. Vol. 12. P. 173-208.
30. Hinds W.C. The lung and the environment // Semin. Respir. Med. 1980. Vol. 1. P. 197-210.
31. Weibel E.R. Morphometry of the Human Lung. Berlin : Springer-Verlag, 1963.
32. Crowder T.M., Rosati J.A., Schroeter J.D., Hickey A.J. et al. Fundamental effects of particle morphology on lung delivery: predictions of Stokes' law and the particular relevance to dry powder inhaler formulation and development // Pharm. Res. 2002. Vol. 19. P. 239-245.
33. Martonen T.B., Musante C.J., Segal R.A., Schroeter J.D. et al. Lung models: strengths and limitations // Respir. Care. 2000. Vol. 45. P. 712-736.
34. Landahl H.D., Tracewell T.N., Lassen W.H. On the retention of airborne particulates in the human lung // Arch. Ind. Hyp. Occup. Med. 1951. Vol. 3. P. 359-366.
35. Altshuler B., Yarmus L., Palmes E.D., Nelson N. Aerosol deposition in the human respiratory tract // Arch. Ind. Health. 1957. Vol. 15. P. 293-303.
36. Heyder J., Gebhart G., Heigwer G., Roth C. et al. Experimental studies of the total deposition of aerosol particles in the human respiratory tract // Aerosol Sci. 1973. Vol. 4. P. 191-208.
37. Morrow P.E. Conference on the scientific basis of respiratory therapy. Aerosol therapy. Aerosol characterization and deposition // Am. Rev. Respir. Dis. 1974. Vol. 110. P. 88-99.
38. Hinds W.C. Aerosol Technology. New York : John Wiley and Sons, 1982. P. 211-232.
39. Clark A.R., Gonda I., Newhouse M.T. Towards meaningful laboratory tests for evaluation of pharmaceutical aerosols // J. Aerosol Med. 1998. Vol. 11, suppl. 1. P. S1-S7.
40. Copley M. Cascade Impactors. Theory, Design, and Practical Information for Optimal Testing. 2008. URL: www.inhalationmag.com.
41. United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Metered-dose inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products (Draft). October, 1998. URL: <http://www.fda.gov/cder/guid-ance/2180dft.htm>. (date of access June 20, 2005)
42. Snell N.J.C., Ganderton D. Assessing lung deposition of inhaled medications. Consensus statement from a workshop of the British Association for Lung Research, held at the Institute of Biology, London, U.K. on 17 April 1998 // Respir. Med. 1999. Vol. 93. P. 123-133.
43. Anger H.O. Scintillation camera // Rev. Sci. Instr. 1958. Vol. 29. P. 27-33.
44. Newman S.P., Pitcairn G.R., Hirst P.H., Rankin L. Radionuclide imaging technologies and their use in evaluating asthma drug deposition in the lungs // Adv. Drug Deliv. Rev. 2003. Vol. 55. P. 851-867.
45. Newman S.P. Deposition and Effects of Inhalation Aerosols. Lund : Rahns i Lund Tryckeri AB, 1983.
46. Mobley C., Hochhaus G. Methods used to assess pulmonary deposition and absorption of drugs // Drug Discov. Today. 2001. Vol. 6. P. 367-375.
47. Borgstrom L., Newman S., Weisz A., Moren F. Pulmonary deposition of inhaled terbutaline: comparison of scanning gamma camera and urinary excretion methods // J. Pharm. Sci. 1992. Vol. 81. P. 753-755.

48. Leach C.L. Approaches and challenges to use freon propellant replacements // Aerosol Sci. Technol. 1995. Vol. 22. P. 328-334.
49. Seale J.P., Harrison L.I. Effect of changing the fine particle mass of inhaled beclomethasone dipropionate on intrapulmonary deposition and pharmacokinetics // Respir. Med. 1998. Vol. 92, suppl. A. P. 9-15.

Глава 2. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ АЭРОЗОЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ С.Н. АВДЕЕВ

Введение

При заболеваниях легких ингаляционная терапия - наиболее логичный выбор, так как лекарственный препарат непосредственно направляется к тому месту, где он должен действовать - в ДП. Другие пути введения лекарственных препаратов, используемых для терапии заболеваний легких, имеют ряд недостатков [1]:

- для достижения легких препарат должен быть абсорбирован из ЖКТ и попасть в системный кровоток;
- во время прохождения через печень препарат подвергается активному метаболизму (эффект первой дозы);
- к месту своего действия препарат поступает через трахеобронхиальный кровоток, который составляет лишь около 1% сердечного выброса (СВ).

Можно выделить следующие преимущества ингаляционного пути введения:

- более быстрое начало действия лекарственного препарата;
- более низкая доза по сравнению с другими методами введения лекарств (например, по сравнению с таблетированными формами);
- меньший риск развития побочных эффектов.

Успех ингаляционной терапии зависит не только от правильного выбора лекарственного препарата, но и от адекватного способа доставки лекарства в ДП. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно простым в использовании, надежным и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания [2].

Физические основы аэрозольной медицины

Задача любой ингаляционной техники - доставка лекарственного препарата в ДП. Одним из основных параметров эффективности

ингаляционного устройства является такая величина, как депозиция (то есть отложение) препарата в дыхательных путях. Средняя депозиция при использовании обычного небулайзера составляет около 10- 15% отмеренной дозы препарата, около 10-30% для ДАИ, около 15- 20% для комбинации ДАИ-спейсер и до 15-35% для некоторых ДПИ [3-5].

Основные механизмы депозиции - инерционное столкновение, седиментация (оседание) и диффузия (рис. 2.1, см. цв. вклейку) [6]. Электростатическая преципитация и интероцепция частиц также могут иметь определенное значение, однако чаще всего лишь при определенных условиях. Депозиция аэрозоля путем инерционного столкновения происходит, когда инерция частицы не в состоянии обеспечить ее дальнейшее движение с потоком воздуха при изменении направления потока [7]. Такой механизм имеет место в верхних дыхательных путях, в глотке и гортани и в местах бифуркации ДП. Степень столкновения (импакции) пропорциональна $d^2 Q$, где d - диаметр частицы и Q - скорость воздушной струи. В результате число частиц, подвергшихся депозиции вследствие столкновения,

увеличивается с повышением потока, размером частиц, остротой угла изменения воздушной струи и с уменьшением диаметра ДП.

Седиментация ответственна за депозицию частиц аэрозоля, не подвергнувшихся столкновению при вхождении в легкие [7]. Размер таких частиц составляет обычно менее 5 мкм, а гравитационные силы, воздействующие на них, пропорциональны квадрату их диаметра. Седиментация увеличивается при задержке дыхания и при медленном, спокойном дыхании.

Броуновская диффузия - основной механизм депозиции в легких частиц размером менее 0,5 мкм. Такая депозиция наблюдается в дистальных, газообменных отделах легких и составляет очень малую долю от общей легочной депозиции терапевтического аэрозоля [8].

Большинство аэрозолей несут электростатический заряд. Вследствие этого электростатическая преципитация также может вносить вклад в депозицию очень малых частиц в легких. Электростатическая преципитация может иметь большее значение вне легких, благодаря этому механизму происходит повышение депозиции аэрозоля в узких пластиковых трубках, что приводит к уменьшению объема препарата, доставленного в легкие, особенно при использовании порошковых ингаляторов и спейсеров [9, 10].

Интероцепция (связывание) частиц происходит, если дистанция от частицы до поверхности меньше, чем диаметр самой частицы. Данный механизм важен для депозиции волокон (асбест, фиберглас и др.), однако его участие в доставке терапевтических аэрозолей очень мало [6].

Основной фактор, определяющий депозицию частиц в дыхательных путях, - размер частиц аэрозоля. Важнейшие понятия, используемые в аэрозольной медицине, представлены в табл. 2.1 [2].

Таблица 2.1. Определение наиболее используемых терминов, характеризующих аэрозоль

Термины	Аббревиатура	Определение
Аэрозоль	-	Двухфазная система, состоящая из непрерывной газообразной фазы (обычно воздух) и прерывистой фазы жидких или твердых частиц
Номинальная доза*	-	Масса лекарственного препарата, отмеряемая во время каждой активации ингалятора. Это доза, указанная на упаковке
Общая эмиттируемая доза или доза, доставляемая в дыхательные пути* (total emitted dose)	TED	Масса лекарственного препарата, выпускаемая из сопла ингалятора при его активации, которая попадает в ротовую полость пациента
Респирабельная частица (respiratory particles)	РЧ (RP)	Частицы с аэродинамическим диаметром <5 мкм
Респирабельная фракция (respiratory fraction)	РФ (RF)	Пропорция респирабельных частиц выхода аэрозоля, выраженная в процентах
Респирабельный выход (respiratory output)	РВ (RO)	Масса респирабельных частиц аэрозоля, производимая небулайзером за 1 мин (выход аэрозоля × респирабельная фракция)
Мелкодисперсная доза (fine particle dose)	МДД (FPD)	Масса частиц диаметром <5 мкм в общей эмиттируемой дозе
Мелкодисперсная фракция (fine particle fraction)	МДФ (FPF)	Доза мелкодисперсных частиц, разделенная на общую эмиттируемую дозу
Аэродинамический эквивалентный диаметр (aerodynamic equivalent diameter)	d_{ae}	Диаметр условной сферической частицы с плотностью 1 г/см ³ , которая имеет ту же гравитационную скорость, что и данная частица, в газе, аналогичном данному аэрозолю

Термины	Аббревиатура	Определение
Масс-медианный аэродинамический диаметр (mass-median aerodynamic diameter)	ММАД (MMAD)	Масс-медианный аэродинамический диаметр делит все частицы аэрозоля на две группы. Это диаметр, относительно которого 50% частиц данной массы имеют большие размеры, а 50% - меньшие
Геометрическое стандартное отклонение (geometric standart deviation)	σ_g или GSD	GSD отражает распределение частиц аэрозоля по диаметру и определяется как соотношение медианы диаметра к диаметру, равному медиане ± 1 стандартное отклонение (σ)
Гетеродисперсный аэрозоль	-	Аэрозоль, состоящий из частиц различных размеров (с GSD >1,2)
Гомодисперсный аэрозоль	-	Аэрозоль, состоящий из частиц примерно одинаковых размеров (с GSD <1,2)

* Депозицию в легких можно представить как процент от номинальной или эмиттируемой дозы.

Условно распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях в зависимости от их размера можно представить следующим образом:

- более 10 мкм - осаждение в ротоглотке;
- 5-10 мкм - осаждение в ротоглотке, гортани и трахее;
- 2-5 мкм - осаждение в нижних дыхательных путях;
- 0,5-2 мкм - осаждение в альвеолах;
- менее 0,5 мкм - не осаждаются в легких [11, 12]. Инерционное столкновение - основной механизм депозиции частиц аэрозоля в назофарингеальной области, инерционное столкновение и седиментация определяют депозицию в трахеобронхиальных отделах, а седиментация и диффузия играют основную роль на уровне альвеол [6]. В целом чем меньше размер частиц, тем более дистально происходит их депозиция: если при размере частиц 10 мкм отложение аэрозоля в ротоглотке равно 60%, то при размере 1 мкм приближается к нулю (рис. 2.2) [13]. Частицы размерами 6-7 мкм осаждаются в центральных дыхательных путях, в то время как оптимальным размером для депозиции в периферических дыхательных путях является частица 2-3 мкм [14].

Существует четкая зависимость между размерами аэрозольных частиц и величиной легочной депозиции препарата. По данным Olsson и соавт., процент депонированного препарата оказался прямо пропорциональным РФ препарата [15]. Существует также зависимость между легочной депозицией и клиническим эффектом препарата. Для бронхорасширяющих препаратов эта зависимость линейная: так, например, Borgstrom и соавт. при сравнении эффектов тербуталина показали, что различие легочной депозиции в 2 раза [между ДАИ и Turbuhaler (ДПИ)] приводит к различиям в бронхорасширяющем эффекте препарата, также равном примерно двум [16]. В работе Goldberg и соавт. при изучении клинической эффективности комбинации фенотерол + ипратропия бромид с помощью системы доставки RespiMat также было показано, что ингаляционная система, обеспечивающая четырехкратное увеличение легочной депозиции препарата по сравнению с ДАИ (соответственно 40 и 10%), позволяет уменьшить дозу препарата также примерно в 4 раза [17].

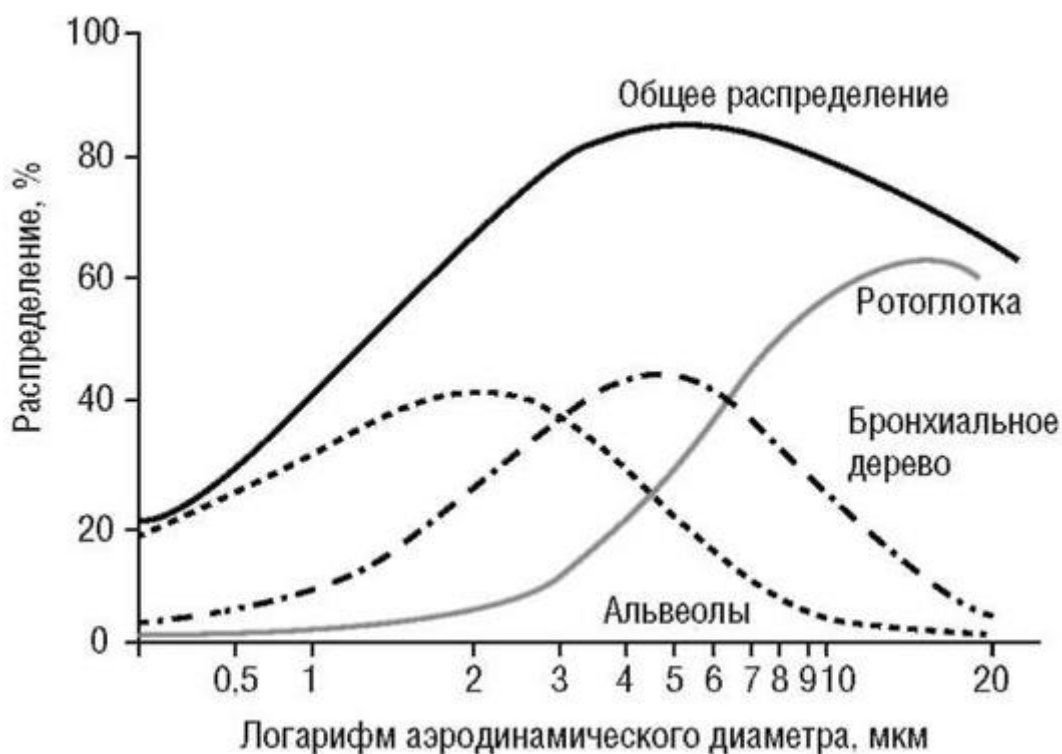


Рис. 2.2. Модель Международной комиссии по радиационной защите, демонстрирующая взаимосвязь между аэродинамическим диаметром и распределением частиц в легких (Kobrich R., Rudolf G., Stahlhofen W., 2004)

Для глюкокортикоидов (ГКС) зависимость между легочной депози-цией и клиническим эффектом уже не такая линейная, как для бронхо-дилататоров. Так, применение беклометазона с помощью ДАИ с про-пеллентом HFA-134a приводит к повышению легочной депозиции от 5-10 («старый» ДАИ с фреоновым пропеллентом) до 60%, однако клиническая эффективность повышается в 2-3 раза [18]. Объясняет данный феномен локализация рецепторов для лекарственного препарата. В случае с ГКС противовоспалительное действие препарата реализуется на протяжении всего бронхиального дерева, в то время как для бронхо-дилататоров эффект связан с воздействием на рецепторы в его центральных отделах. Поверхность ДП экспотенциально возрастает по мере увеличения порядка бронхов, поэтому для обеспечения противовоспалительного эффекта кортикостероидов на уровне мелких ДП требуется значительно большая доза аэрозоля по сравнению с дозой для центральных ДП.

Факторы, определяющие эффективность использования ингаляционных устройств

Условно все факторы, оказывающие влияние на продукцию аэрозоля, его качество и депозицию в дыхательных путях пациента, то есть определяющие эффективность ингаляционной техники, можно разделить на три большие группы [19]:

- факторы, связанные с ингаляционным устройством;
- факторы, связанные с пациентом;
- факторы, связанные с лекарственным препаратом.

Факторы, связанные с ингаляционным устройством

Эффективность продукции аэрозоля, свойства аэрозоля и его доставка в ДП зависят от типа ингаляционного устройства, его конструктивных особенностей и др.

Например, несмотря на сходный дизайн и конструкцию, небулайзеры различных моделей могут иметь значительные различия. В исследовании Loffert и соавт. при сравнении 17 типов струйных небулайзеров *in vitro* было показано, что объем аэрозоля в выходе различался в 2 раза (0,98-1,86 мл), величина РФ аэрозоля - в 3,5 раза (22-72%), а скорость доставки частиц РФ препаратов - в 9 раз (0,03-0,29 мл/мин) [20]. В другом исследовании при сравнении эффективности доставки пентамидина 8 небулайзерами (5 струйных и 3 УЗ) у ВИЧ-инфицированных больных было показано, что средняя депозиция препарата в легких различалась в 5 раз (2,9-14,3 мг от дозы 300 мг), а средняя оро-фарингеальная депозиция - в 17 раз (0,5-8,5 мг) [21].

Факторы, связанные с пациентом

В дополнение к размерам частиц на депозицию аэрозоля могут влиять такие факторы, как дыхательный паттерн, носовое дыхание, геометрия ДП, наличие заболевания ДП, позиция тела пациента.

Дыхательный паттерн. Основными компонентами дыхательного паттерна, влияющими на депозицию частиц аэрозоля, являются дыхательный объем (V_T), инспираторный поток (V') и инспираторная фракция - соотношение времени вдоха к общей длительности дыхательного цикла (t_i/t_{tot}) [19]. На рис. 2.3 представлен график потока во время одного респираторного цикла спонтанно дышащего пациента. Средняя инспираторная фракция у здорового человека составляет около 0,4- 0,41, у больных с тяжелым обострением ХОБЛ - около 0,34-0,36 [22]. При использовании обычного небулайзера генерация аэрозоля небулайзером происходит на протяжении всего дыхательного цикла, а его доставка в ДП возможна лишь во время фазы вдоха, то есть прямо пропорциональна инспираторной фракции, а масса ингалируемого препарата может быть рассчитана как: $t_i/t_{tot} \times (V' \times C) \times t(s)$,

где t_i/t_{tot} - инспираторная фракция; V' - поток рабочего газа; C - концентрация препарата в потоке газа; $t(s)$ - общее время небулизации.

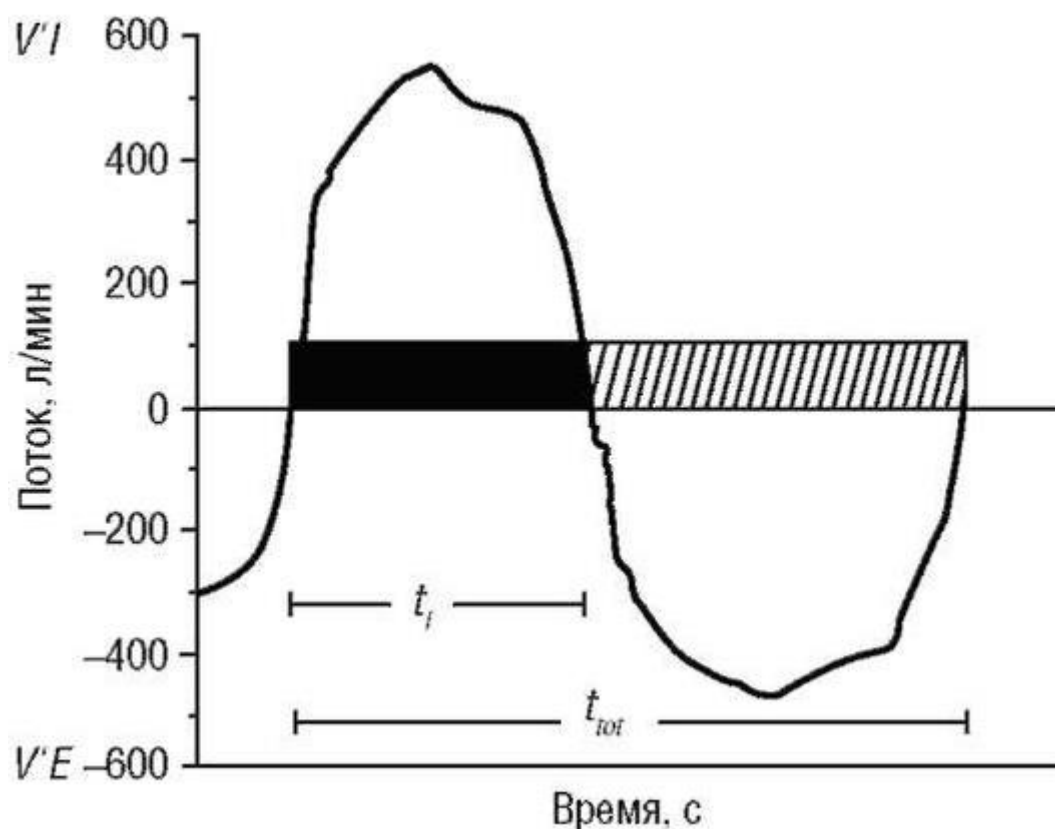


Рис. 2.3. График потока во время одного респираторного цикла спонтанно дышащего пациента

Быстрый вдох и подача струи аэрозоля в струю воздушного потока в середине и конце вдоха повышает центральную депозицию [23]. В противоположность этому медленный вдох, ингаляция аэрозоля в начале вдоха и задержка дыхания в конце вдоха повышают периферическую (легочную) депозицию [24]. Повышение минутной вентиляции, что происходит обычно во время физической нагрузки, также увеличивает отложение частиц аэрозоля в легких. Однако в данном случае депозиция может претерпеть значительное влияние таких факторов, как повышение инспираторного потока и снижение способности полного увлажнения аэрозоля (уменьшение гигроскопического роста).

Особая проблема для детей - нерегулярный дыхательный паттерн, связанный с наличием диспноэ, кашля, с плачем и т.д. Такая вариабельность делает непредсказуемыми доставку и контроль свойств лекарственного аэрозоля [25].

Дыхание через нос или рот влияет на доставку аэрозоля. Вследствие узкого поперечного сечения, крутого изменения направлений воздушного потока, наличия волосков нос создает идеальные условия для инерционного столкновения частиц и является прекрасным фильтром для большинства частиц размером более 10 мкм [26]. Существует зависимость носовой депозиции аэрозоля от возраста пациента: в одной из работ было показано, что у детей в возрасте 8 лет в носовой полости осаждается около 13% аэрозоля, у детей 13 лет - 16%, а у взрослых (средний возраст 36 лет) - 22%, то есть носовая депозиция увеличивается с возрастом [27]. В дополнение ко всему увлажнение аэрозоля приводит к росту гигроскопических частиц, что также благоприятствует импакции.

Депозиция аэрозоля зависит и от позиции тела пациента. Так, у больных ВИЧ, получающих регулярные ингаляции пентамидина для профилактики инфекции *Pneumocystis*, пневмоцистные пневмонии все-таки могут развиваться в

верхних зонах легких, так как при спокойном дыхании в положении сидя только небольшая доза аэрозоля достигает этих отделов [28, 29].

Здоровые индивидуумы имеют значительные различия в геометрии ДП. Центральная (трахеобронхиальная) депозиция выше у пациентов с меньшими размерами кондуктивных ДП [5].

Сужение просвета ДП вследствие любой причины может отражаться на распределении частиц в легких. Вариации депозиции аэрозоля наблюдаются и у здоровых людей, однако они еще более усиливаются при наличии заболевания. При большинстве известных заболеваний отмечаются повышение центральной и снижение периферической депозиции [30-32]. Например, у больных муковисцидозом (МВ), при наличии сужения просвета бронхов, доставка к трахеобронхиальным отделам уменьшается на 200-300% [33]. В исследовании Diot и соавт. было показано, что легочная депозиция ингаляционных препаратов обратно пропорциональна показателю объема форсированного выдоха за одну секунду ($ОФВ_1$) [34, 35]. Itoh и соавт. изучали влияние функциональных легочных нарушений на пенетрацию аэрозоля коллоидных частиц диаметром 1,5 мкм, меченных радиоактивным технецием у 58 больных (из них 19 больных ХОБЛ и 11 больных легочным фиброзом) [36]. Данное исследование показало, что у больных ХОБЛ периферическая депозиция аэрозоля была тем меньше, чем более выражена бронхиальная обструкция, диффузия препарата не выходила за границы стеноза бронхов. У больных легочным фиброзом была выявлена негомогенная пенетрация аэрозоля в нижних долях легких.

Изменения распределения частиц аэрозоля в различных отделах ДП, вызванное наличием заболевания и другими причинами, может иметь потенциальное терапевтическое и диагностическое значение в зависимости от класса лекарственного препарата. Рецепторы для ингаляционных бронходилататоров распределены по всем отделам легких [37, 38], но наибольшее воздействие оказывается на рецепторы в гладкомышечной ткани, находящейся в воздухопроводящих путях. При воздействии на эти рецепторы бронходилататоры раскрывают (дилатируют) более крупные ДП. Кортикостероидные рецепторы также присутствуют во всех отделах ДП [39], и было показано, что при астме [39] и ХОБЛ [40] воспаление развивается во всех отделах респираторного тракта. В связи с этим может быть более целесообразным равномерное распределение ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) по всем ДП.

Факторы, связанные с лекарственным препаратом

Чаще всего в клинической практике для ингаляции с помощью небулайзеров используются лекарственные формы в виде растворов. Принципы генерации аэрозоля из суспензий, являющихся основой некоторых новых препаратов (**будесонид**), значительно различаются. Суспензия состоит из нерастворимых твердых частичек, взвешенных в жидкой среде (воде). При небулизации суспензии препарата каждая частичка аэрозоля является потенциальным носителем для твердой частицы, поэтому при ингаляции суспензий очень важно, чтобы размер частиц суспензированного препарата не превышал размер частиц раствора. Средний диаметр частиц суспензии будесонида составляет около 3 мкм [41]. УЗ-небулайзер является малоэффективной системой доставки лекарственных суспензий [42, 43].

Вязкость и поверхностное натяжение раствора препарата также являются важнейшими факторами, определяющими характеристики аэрозоля и его выход. Изменение данных параметров происходит вследствие добавления в лекарственные формы веществ, повышающих растворение основного вещества - ко-солвентов (например, пропиленгликоля).

Повышение концентрации пропиленгликоля приводит к почти линейному снижению поверхностного натяжения и увеличению выхода аэрозоля, однако также происходит и повышение вязкости препарата, что оказывает диаметрально противоположный эффект - снижение выхода аэрозоля. По этой причине оптимальное содержание ко-солвента позволяет улучшить свойства аэрозоля [44].

При назначении ингаляционных антибиотиков больным с хроническими заболеваниями легких, в том числе и МВ, наилучшая депозиция достигается небулайзерами, производящими очень малые частицы. Также необходимо учитывать, что растворы антибиотиков имеют очень высокую вязкость, поэтому для продукции аэрозоля должны быть использованы мощные компрессоры и небулайзеры, активируемые вдохом [45].

Другой фактор, оказывающий влияние на депозицию аэрозоля, - его тоничность. При прохождении лекарственного препарата через увлажненные ДП могут происходить увеличение размеров частиц гипертоничного аэрозоля и уменьшение размеров частиц гипотоничного аэрозоля [46].

Эффективность доставки препарата может зависеть от его химической структуры, известно, что под влиянием «срезающих» сил, создающихся в струйном небулайзере, могут происходить конформационные изменения пептидных и протеиновых молекул и как следствие этого - изменение их биологических свойств [44].

Выбор ингаляционного устройства

В настоящее время существует несколько типов систем доставки. К основным относятся:

- ДАИ;
- ДАИ с комбинации со спейсерами;
- ДПИ;
- жидкостные ингаляторы (soft mist inhalers);
- небулайзеры.

Каждый тип имеет свои достоинства и недостатки (табл. 2.2).

Выбор ингаляционного устройства для конкретного лекарственного препарата определяется существующими устройствами для данного лекарственного средства и способностью и желанием пациента использовать его правильно. ДАИ требуют хорошей координации вдоха с активацией ингалятора для оптимального депонирования лекарства, тогда как ДПИ требуют соответствующего инспираторного потока. В табл. 2.3 представлена информация о правильном выборе ингаляционного устройства для больных с хорошей координацией вдоха и активации ингалятора и с достаточным инспираторным усилием [2, 47, 48].

Таблица 2.2. Преимущества и недостатки средств доставки ингаляционной терапии

Устройство	Преимущества	Недостатки
ДАИ	<ul style="list-style-type: none">• Портативность.• Быстрая техника.• Низкая стоимость.	<ul style="list-style-type: none">• Необходимость четкой координации между пациентом и ингалятором.

	<ul style="list-style-type: none"> • Не требуется заправки препарата перед ингаляцией 	<ul style="list-style-type: none"> • Невозможность использования у пожилых, при оглушении и т.д. • Сложность использования высоких доз. • Высокая депозиция препарата в ротоглотке
ДАИ + спейсер	<ul style="list-style-type: none"> • Требуется меньшая координация между пациентом и ингалятором. • Меньшая депозиция препарата в ротоглотке. • Относительно низкая цена 	<ul style="list-style-type: none"> • Громоздкость. • Возможна поломка клапанов
ДПИ	<ul style="list-style-type: none"> • Требуется меньшая координация. • Активация вдохом. • Портативность. • Счетчик доз 	<ul style="list-style-type: none"> • Требуется высокий инспираторный поток (>30 л/мин). • Возможна фарингеальная депозиция. • Сложность использования высоких доз. • Необходимость знакомства с техникой ингаляции
Небулайзер	<ul style="list-style-type: none"> • Требуется меньшая координация. • Легкое использование во время спокойного дыхания. • Может быть использован в любом возрасте. • Возможность использования при тяжелых заболеваниях. • Могут быть использованы разнообразные препараты и дозы препаратов. • Возможна доставка высоких доз препарата. • Возможность использования O₂ в качестве рабочего газа. • Визуальный контроль ингаляции пациентом (облачко аэрозоля) 	<ul style="list-style-type: none"> • Громоздкие, шумные. • Длительное время ингаляции. • Подготовка препарата для ингаляции. • Возможность контаминации аппаратуры. • Большой остаточный объем
Устройство	Преимущества	Недостатки
Жидкостный ингалятор (soft mist inhaler)	<ul style="list-style-type: none"> • Портативность. • Требуется меньшая координация. • Жидкая формула. • Низкая скорость частиц. • Длительное время жизни аэрозольного облака. • Высокая депозиция в легких. • Счетчик доз 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность обструкции каналов. • Возможность повышения системной биодоступности препаратов (обсуждается)

Примечание: ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ - дозированный порошковый ингалятор.

Таблица 2.3. Корректный подбор ингаляционного устройства для пациентов с хорошей и плохой координацией вдоха с активацией ингалятора (Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al., 2011)

Хорошая координация вдоха с активацией ингалятора		Плохая координация вдоха с активацией ингалятора	
Скорость инспираторного потока ≤ 30 л/мин	Скорость инспираторного потока > 30 л/мин	Скорость инспираторного потока ≤ 30 л/мин	Скорость инспираторного потока > 30 л/мин
ДАИ ДАИ (АВ) ДПИ Небулайзер	ДАИ Небулайзер	ДАИ ДАИ (АВ) ДПИ Небулайзер	ДАИ + спейсер Небулайзер

Примечание: АВ - активированный вдохом; ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ - дозированный порошковый ингалятор.

К пациентам с плохой координацией вдоха и активации ингалятора относятся дети и пожилые больные. В идеале пациент должен использовать только один тип ингалятора для всех назначенных ему ингаляционных лекарственных препаратов [49, 50], однако это не всегда возможно.

Список литературы

1. Ind P.W. The value of inhaled therapy in asthma // *Medicine (London)*. 1995. Vol. 23. P. 274-276.
2. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H., Devadason S.G. et al.; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. P. 1308-1331.
3. Zainutdin B.M.Z., Biddiscombe M., Tolfree S.E.J., Short M. et al. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurized metered dose inhalers, as a dry powder, and a nebulized solution // *Thorax*. 1990. Vol. 45. P. 469-473.
4. Pauwels P., Newman S., Borgstrom L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P. 2127-2138.
5. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why // *Respir. Med.* 1996. Vol. 90. P. 69-77.
6. Smith L.J. Aerosols // *Textbook of Pulmonary Diseases* / eds G.L. Baum, J.D. Crapo, B.R. Celli, J.B. Karlinisky. Philadelphia, New York : Lippincott-Raven Publishers, 1998. P. 313-320.
7. Tsuda A., Butler J.P., Fredberg J.J. Effects of alveolated duct structure on aerosol kinetics. II. Gravitational sedimentation and inertial impaction // *J. Appl. Physiol.* 1994. Vol. 76. P. 2510-2516.
8. Tsuda A., Butler J.P., Fredberg J.J. Effects of alveolated duct structure on aerosol kinetics. I. Diffusional deposition in the absence of gravity // *J. Appl. Physiol.* 1994. Vol. 76. P. 2497-2509.
9. Melandri C., Tarroni G., Prodi V., De Zaiacomo T. et al. Deposition of charged particles in the human airways // *J. Aerosol Sci.* 1983. Vol. 14. P. 657-669.

10. Wildhaber J.H., Devadason S.G., Hayden M.J., James R. et al. Electrostatic charge on a plastic spacer device influences the delivery of salbutamol // *Eur. Respir. J.* 1996. Vol. 9. P. 1943-1946.
11. Task Group on Lung Dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory flow; tract // *Health Phys.* 1966. Vol. 12. P. 173-208.
12. Barry P., O'Callaghan C. Therapeutic aerosols // *Medicine (London)*. 1995. Vol. 23. P. 270-273.
13. Clark A.R. The use of laser defraction for the evaluation of the aerosol clouds generated by medical nebulisers // *Int. J. Pharm.* 1995. Vol. 115. P. 69-78.
14. O'Callaghan C., Barry P.W. The science of nebulised drug delivery // *Thorax*. 1997. Vol. 52. P. S32-S44.
15. Olsson K., Greiff L., Karlefors F., Johansson S. et al. Changes in airway dead space in response to methacholine provocation in normal subjects // *Clin. Physiol.* 1999. Vol. 19. P. 426-432.
16. Borgström L., Derom E., Stahl E., Wåhlin-Boll E. et al. The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 153. P. 1636-1640.
17. Goldberg J., Freund E., Beckers B., Hinzmann R. Improved delivery of feno-terol plus ipratropium bromide using Respimat compared with a conventional metered dose inhaler // *Eur. Respir. J.* 2001. Vol. 17. P. 225-232.
18. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E., Boudreau R.J. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluoro-carbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers // *Chest*. 2002. Vol. 122. P. 510-516.
19. Nicander K. Some technical, physicochemical and physiological aspects of nebulization of drugs // *Eur. Respir. Rev.* 1997. Vol. 7. P. 168-172.
20. Loffert D.T., Ikle D., Nelson H.S. A comparison of commercial jet nebulisers // *Chest*. 1994. Vol. 106. P. 1788-1793.
21. Thomas S.H., O'Doherty M.J., Page C.J., Nunan T.O. et al. Which apparatus for inhaled pentamidine? A comparison of pulmonary deposition via eight nebulisers // *Eur. Respir. J.* 1991. Vol. 4. P. 616-622.
22. Rochester D.F. Respiratory muscles and ventilatory failure // *Am. J. Med. Sci.* 1993. Vol. 305. P. 394-402.
23. Dolovich M., Ryan G., Newhouse M.T. Aerosol penetration into the lung: influence on airway responses // *Chest*. 1981. Vol. 80. P. 834-836.
24. Zainutdin B.M.Z., Tolfree S.E.J., Short M., Spiro S.G. Influence of breathing pattern and on lung deposition and bronchodilator response to nebulized sal-butamol in patients with stable asthma // *Thorax*. 1988. Vol. 43. P. 987-991.
25. Bisgaard H. Patient-related factors in nebulized drug delivery to children // *Eur. Respir. Rev.* 1997. Vol. 7. P. 376-377.
26. Everard M.L., Hardy J.G., Milner A.D. Comparison of nebulised aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation // *Thorax*. 1993. Vol. 48. P. 1045-1046.
27. Becquemin M.H., Swift D.L., Bouchikhi A., Roy M. et al. Particle deposition and resistance in the nose of adults and children // *Eur. Respir. J.* 1991. Vol. 4. P. 694-702.

28. Chaffey M.H., Klein J.S., Gamsu G., Blanc P. et al. Radiographic distribution of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS treated with prophylactic inhaled pentamidine // *Radiology*. 1990. Vol. 175. P. 715-719.
29. Edelstein H., McCabe R.E. Atypical presentations of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients receiving inhaled pentamidine prophylaxis // *Chest*. 1990. Vol. 98. P. 1366-1369.
30. Laube B.L. In vivo measurements of aerosol dose and distribution: clinical relevance // *J. Aerosol Med.* 1996. Vol. 9, suppl. 1. P. S77-S91.
31. Laube B.L. The expanding role of aerosols in systemic drug delivery, gene therapy and vaccination // *Respir. Care*. 2005. Vol. 50. P. 1162-1176.
32. Dolovich M., Sanchis J., Rossman C. et al. Aerosol penetrance: a sensitive index of peripheral airways obstruction // *J. Appl. Physiol.* 1976. Vol. 40. P. 468-471.
33. Martonen T., Katz I., Cress W. Aerosol deposition as a function of airway disease: cystic fibrosis // *Pharm. Res.* 1995. Vol. 12. P. 96-102.
34. Diot P., Palmer L.B., Smaldone A. et al. RhDNase I aerosol deposition and related factors in cystic fibrosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1997. Vol. 156. P. 1662-1668.
35. Olseni L., Palmer J., Wollmer P. Quantitative evaluation of aerosol deposition pattern in the lung in patients with chronic bronchitis // *Physiol. Meas.* 1994. Vol. 15. P. 41-48.
36. Itoh H., Ishii Y., Maeda H., Todo G. et al. Clinical observations of aerosol deposition in patients with airway obstruction // *Chest*. 1981. Vol. 80. P. 837-839.
37. Carstairs H.R., Nimmo A.J., Barnes P.J. Autoradiographic visualisation of b-adrenoceptor subtype in human lung // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985. Vol. 132. P. 541-547.
38. Mak J.C., Barnes P.J. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990. Vol. 141. P. 1559-1568.
39. Adcock I.M., Gilbey T., Gelder C.M. et al. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. P. 771-782.
40. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2645-2653.
41. Jackson W.F. *Nebulised Pulmocort Therapy. A Scientific and Practical Review.* Oxford : Clinical Vision Ltd, 1998. P. 83.
42. Nikander K. Drug delivery systems // *J. Aerosol Med.* 1994. Vol. 7, suppl. 1. P. S19-S24.
43. Edmond E.D., Man P. Pharmaceutical formulations - suspensions and solutions // *J. Aerosol Med.* 1994. Vol. 7. P. S3-S26.
44. Nicander K. Adaptive aerosol delivery: the principles // *Eur. Respir. Rev.* 1997. Vol. 7. P. 385-387.
45. Le Brun P.P., de Boer A.H., Gjaltema D., Hagedoorn P. et al. Inhalation of tobramycin in cystic fibrosis. Part 1: the choice of a nebulizer // *Int. J. Pharm.* 1999. Vol. 189. P. 205-214.
46. Phipps P.R., Gonda I., Andersen S.D., Bailey D. et al. Regional deposition of saline aerosols of different tonicities in normal and asthmatic subjects // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7. P. 1474-1482.
47. Chapman K.R., Voshaar T.H., Virchow J.C. Inhaler choice in primary care // *Eur. Respir. Rev.* 2005. Vol. 14. P. 117-122.

48. Dekhuijzen P.N., Vincken W., Virchow J.C. et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach // *Respir. Med.* 2013. Vol. 107. P. 1817-1821.
49. Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018.
50. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. GOLD Report. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2018.
51. Nahar K., Gupta N., Gauvin R., Absar S. et al. In vitro, in vivo and ex vivo models for studying particle deposition and drug absorption of inhaled pharmaceuticals // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 49. P. 805-818.
52. Kobrich R., Rudolf G., Stahlhofen W. A mathematical model of mass deposition in man // *Ann. Occup. Hyg.* 1994. Vol. 38. P. 15-23.

Глава 3. НЕБУЛАЙЗЕРЫ (С.Н. АВДЕЕВ)

Введение

Слово «небулайзер» происходит от латинского *nebula* (туман, облачко), впервые было употреблено в 1874 г. для обозначения «инструмента, превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей» [1]. Один из первых портативных «аэрозольных аппаратов» был создан Sales-Girons в Париже в 1858 г. [2], первые небулайзеры использовали в качестве источника энергии струю пара и применялись для ингаляции паров смол и антисептиков у больных туберкулезом. Современные небулайзеры мало чем напоминают эти старинные устройства, но функция осталась прежней - продукция аэрозоля из жидкого лекарственного препарата [3, 4].

Небулайзеры позволяют проводить ингаляции лекарственного вещества во время спокойного дыхания пациента, что решает проблему взаимодействия «больной-ингалятор» [5-7]. Небулайзеры могут быть использованы у наиболее тяжелых больных, не способных применять другие виды ингаляторов, а также у пациентов «крайних» возрастных групп - детей и пожилых [4, 7, 8]. С помощью небулайзеров возможна доставка в ДП больного разнообразных препаратов, а при необходимости - высоких доз препаратов.

Однако традиционные небулайзеры не лишены и недостатков: большой объем наполнения камеры небулайзера, длительное время ингаляции, относительно невысокая легочная депозиция препаратов и др.

В зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, выделяют три основных класса небулайзеров:

- струйные (компрессионные) - использующие струю газа (воздух или [кислород](#));
- ультразвуковые - использующие энергию колебаний пьезоэлектрического кристалла;
- мембранные - использующие энергию вибрации мембраны (пластины с множественными микроскопическими отверстиями) [6].

Устройство и принцип действия небулайзеров

Струйные (компрессорные, jet) небулайзеры

Струйный небулайзер представляет собой прибор, состоящий из емкости для жидкого лекарственного препарата (камеры), загубника или маски, тонких пластиковых трубочек и источника «рабочего» газа - компрессора (машины, производящей поток воздуха) или стационарного источника кислорода или воздуха (в стационарах) (рис. 3.1).

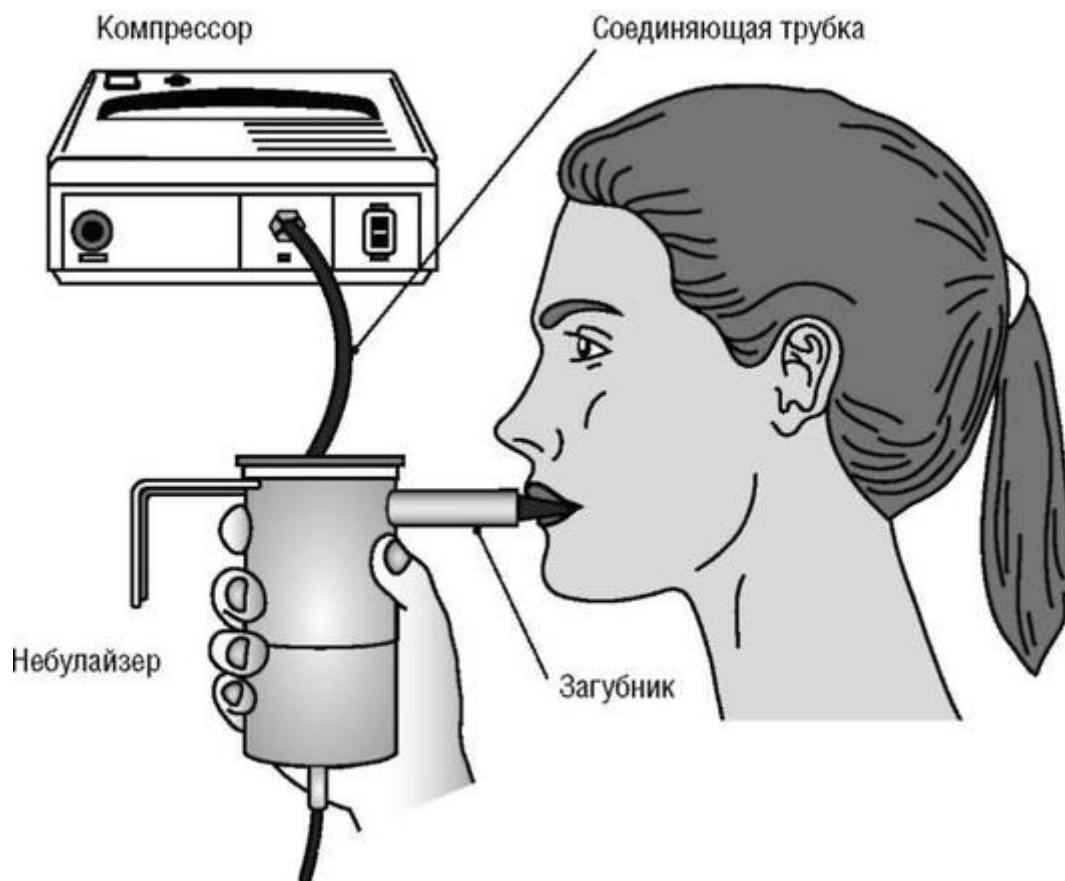


Рис. 3.1. Внешний вид струйного небулайзера

Принцип работы струйного небулайзера основан на эффекте Бернулли (1732) и может быть представлен следующим образом [7-10]. Воздух или кислород («рабочий» газ) входит в камеру небулайзера через узкое отверстие (отверстие Вентури). На выходе из этого отверстия давление падает, скорость газа значительно возрастает, что приводит к засасыванию в эту область пониженного давления жидкости через узкие каналы из резервуара камеры. При встрече жидкости с воздушным потоком под действием газовой струи она разбивается на мелкие частицы, размеры которых варьируют от 15 до 500 мкм - это так называемый «первичный» аэрозоль. В дальнейшем эти частицы сталкиваются с «заслонкой» (пластинка, шарик и т.д.), в результате чего образуется «вторичный» аэрозоль - ультрамелкие частицы размерами от 0,5 до 10 мкм (около 0,5% объема первичного аэрозоля), который далее инга-лируется, а большая доля частиц первичного аэрозоля (около 99,5%) осаждаются на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля [7-9] (рис. 3.2).

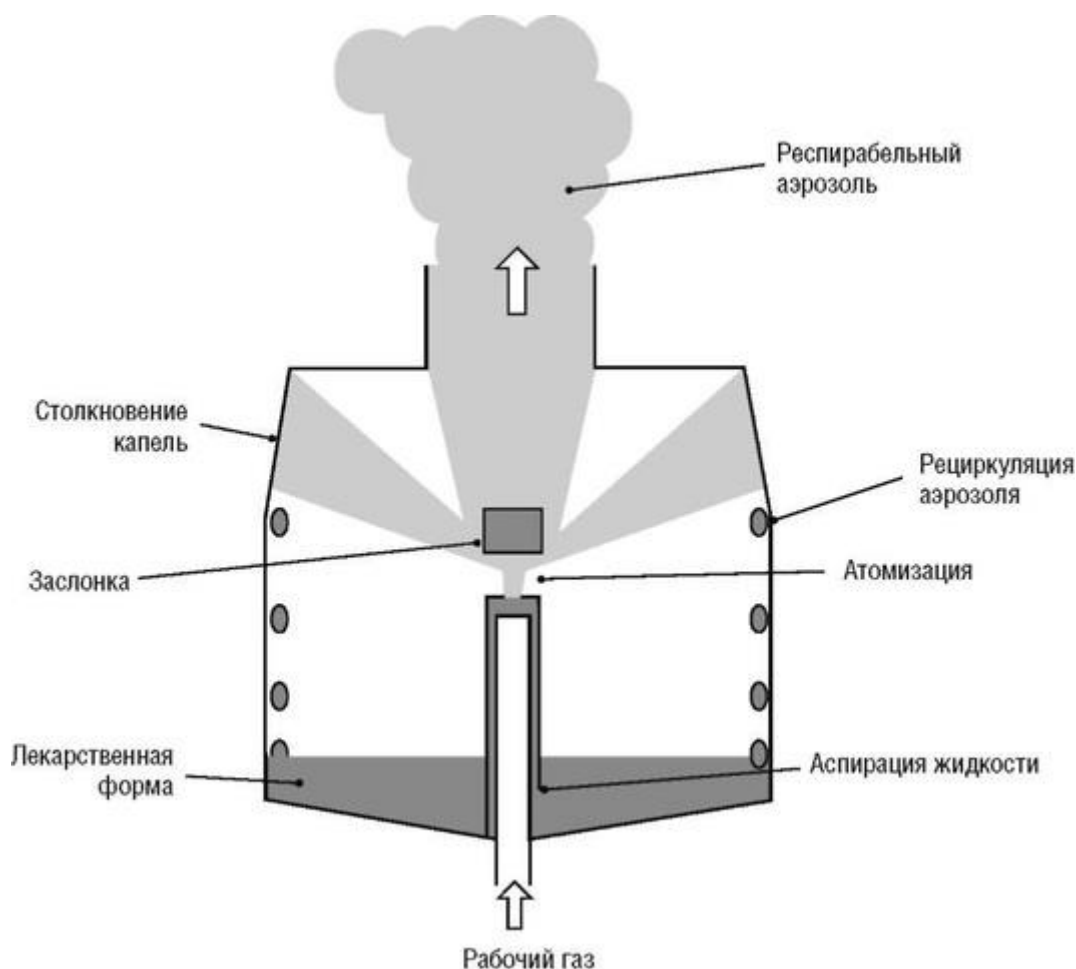


Рис. 3.2. Устройство струйного небулайзера

Различают три основных типа струйных небулайзеров:

- конвекционные (обычные) небулайзеры с постоянным выходом аэрозоля;
- небулайзеры, активируемые вдохом (небулайзеры Вентури);
- небулайзеры, синхронизированные с дыханием (дозиметрические).

Конвекционные (обычные) небулайзеры - наиболее распространенный тип систем доставки. Такой небулайзер производит аэрозоль с постоянной скоростью, во время вдоха происходит вовлечение воздуха через Т-коннектор и разведение аэрозоля. Аэрозоль поступает в ДП только во время вдоха, а во время выдоха аэрозоль выходит во внешнюю среду, то есть происходит потеря его большей части (около 60-70%) [9, 11, 12] (рис. 3.3, 3.4). Такая «холостая» работа небулайзера значительно повышает стоимость терапии и, кроме того, увеличивает риск экспозиции с лекарственным препаратом медицинского персонала. Обычные небулайзеры для достижения адекватного выхода аэрозоля требуют относительно высоких потоков «рабочего» газа (более 6 л/мин) [9].

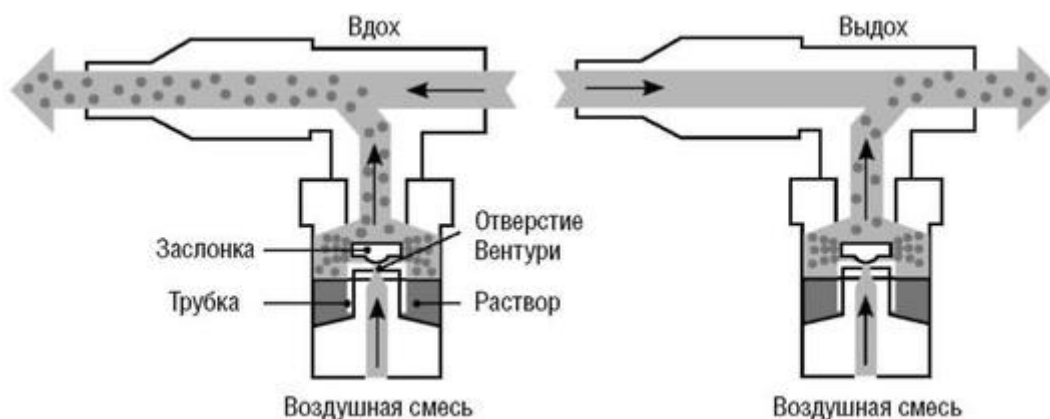


Рис. 3.3. Схема конвекционного струйного небулайзера (O'Callaghan C., Barry P., 1997)

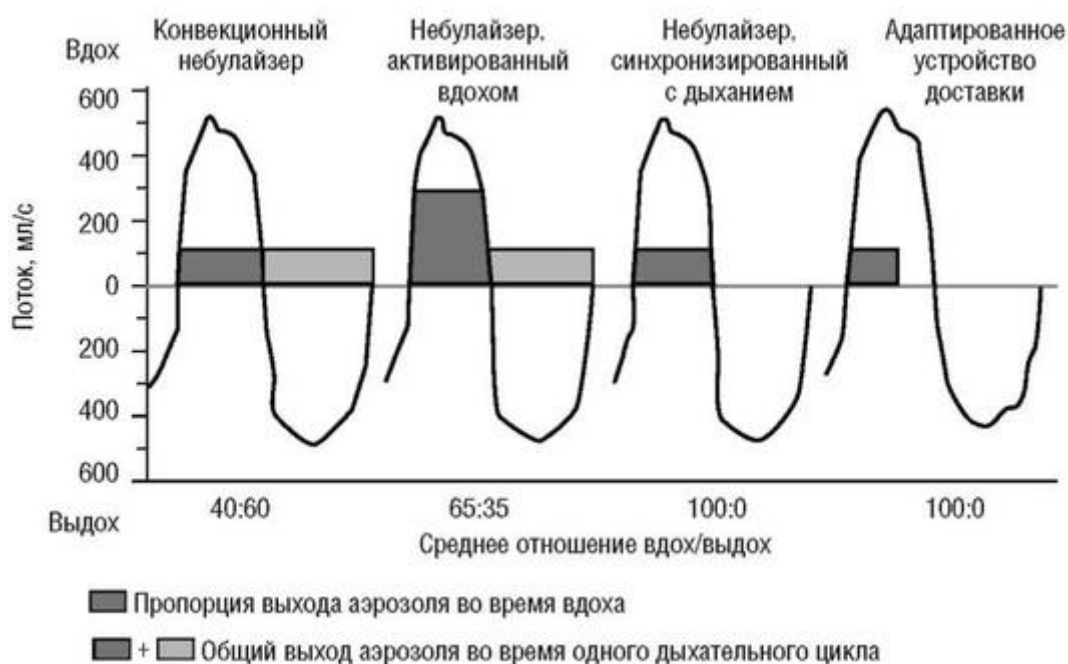


Рис. 3.4. Доставка препаратов при использовании струйных небулайзеров различных типов

Небулайзеры, активируемые вдохом (известные как небулайзеры Вентури), также продуцируют аэрозоль постоянно на протяжении всего дыхательного цикла, однако высвобождение аэрозоля усиливается во время вдоха [9, 12]. Такой эффект достигается путем поступления дополнительного потока воздуха во время вдоха через специальный клапан в область продукции аэрозоля, общий поток увеличивается, что ведет и к увеличению образования аэрозоля. Во время выдоха клапан закрывается, выдох больного проходит по отдельному пути и минует область продукции аэрозоля. Таким образом, соотношение выхода аэрозоля во время вдоха и выдоха увеличивается (см. рис. 3.4, 3.5), повышается количество вдыхаемого препарата, снижается потеря препарата, а время небулизации сокращается. Небулайзеры Вентури не требуют мощного компрессора (достаточен поток 4-6 л/мин). Недостатки небулайзеров Вентури: зависимость от инспираторного потока пациента и медленная скорость продукции аэрозоля при использовании вязких растворов [9].

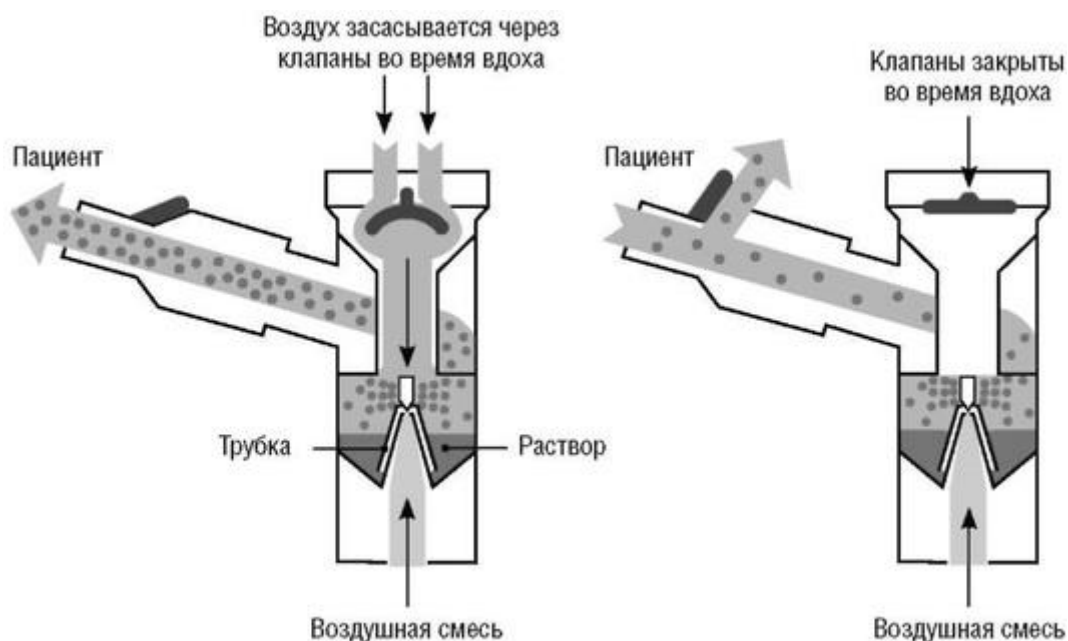


Рис. 3.5. Схема струйного небулайзера, активируемого вдохом (небулайзер Вентури), (O'Callaghan C., Barry P., 1997)

Небулайзеры, синхронизованные с дыханием (дозиметрические небулайзеры), производят аэрозоль только во время фазы вдоха. Генерация аэрозоля во время вдоха обеспечивается с помощью электронных сенсоров потока либо давления, и теоретически соотношение выхода аэрозоля во время вдоха и выдоха достигает значения 100:0 (см. рис. 3.4, 3.6) [9, 12]. Основное достоинство дозиметрического небулайзера - уменьшение потери препарата во время выдоха (что особенно важно при ингаляции дорогих препаратов) [9, 11, 12]. В клинической практике, однако, может все-таки происходить потеря препарата в атмосферу во время выдоха, так как не весь препарат откладывается в легких. Недостаток таких систем - высокая стоимость.

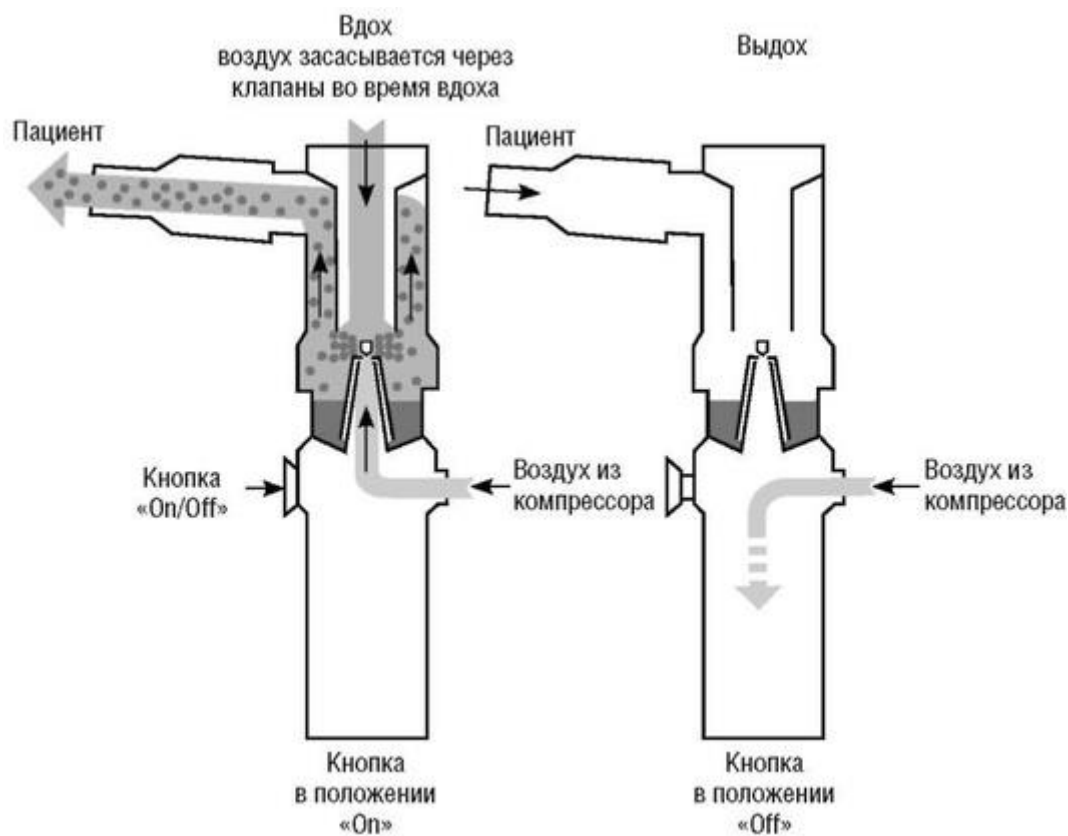


Рис. 3.6. Схема дозиметрического небулайзера (O'Callaghan С., Barry P., 1997)

Ультразвуковые небулайзеры

УЗ-небулайзеры для продукции аэрозоля используют энергию высокочастотных колебаний пьезоэлектрического кристалла. Сигнал высокой частоты (1-4 МГц) деформирует кристалл, вибрация от кристалла передается на поверхность раствора препарата, где происходит формирование «стоячих» волн. При достаточной частоте УЗ-сигнала на перекрестье этих волн происходит образование «микрофонтана» (гейзера), то есть образование и высвобождение аэрозоля (рис. 3.7). Размер частиц обратно пропорционален акустической частоте сигнала $2/3$ степени. Частицы большего диаметра высвобождаются на вершине гейзера, а меньшего - у его основания [8]. Как и в струйном небулайзере, частицы аэрозоля сталкиваются с «заслонкой», более крупные возвращаются обратно в раствор, а более мелкие - ингалируются. Продукция аэрозоля в УЗ-небулайзере практически бесшумная и более быстрая по сравнению со струйным [9]. Недостатки УЗ-небулайзеров: неэффективность производства аэрозоля из суспензий и вязких растворов; как правило, большой остаточный объем; повышение температуры лекарственного раствора во время небулизации и возможность разрушения структуры лекарственного препарата [10].

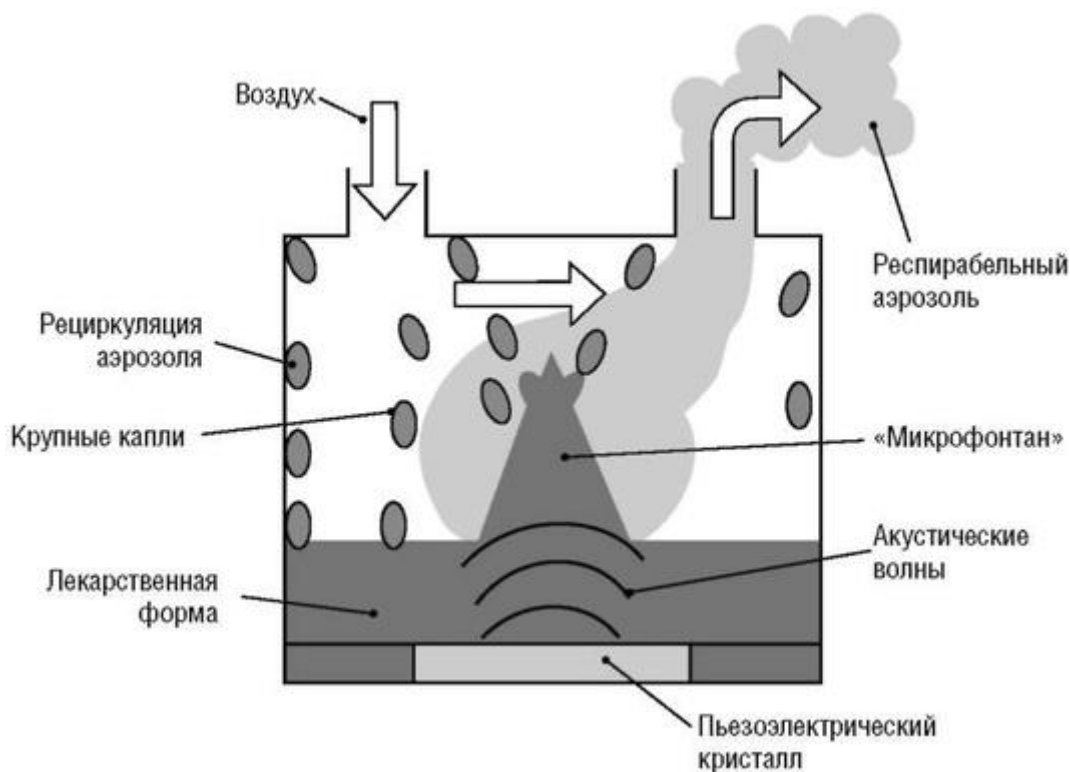


Рис. 3.7. Устройство ультразвукового небулайзера

Таблица 3.1. Преимущества и недостатки струйных и ультразвуковых небулайзеров

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • Легкое использование во время спокойного дыхания. • Возможность использования при тяжелых заболеваниях. • Возможность использования в любом возрасте. 	<ul style="list-style-type: none"> • Длительное время ингаляции. • Громоздкость оборудования. • Большие частицы первичного аэрозоля. • Большой объем наполнения (не менее 2 мл). • Большой остаточный объем.

<ul style="list-style-type: none">• Визуальный контроль ингаляции пациентом (облачко аэрозоля).• Могут быть использованы разнообразные препараты и дозы препаратов	<ul style="list-style-type: none">• Невысокая легочная депозиция.• Возможность контаминации аппаратуры.• Возможность разрушения лекарственного препарата.• Неэффективность при производстве аэрозоля из суспензий и вязких растворов
---	---

Струйные и УЗ-небулайзеры не лишены и недостатков: большой объем наполнения камеры наполнения небулайзера, длительное время ингаляции, относительно невысокая легочная депозиция препаратов и др. (табл. 3.1).

Мембранные (mesh) небулайзеры

Новое поколение небулайзеров имеет принципиально иное устройство работы - они используют вибрирующую мембрану или пластину со множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция, что приводит к генерации аэрозоля [13]. Новое поколение небулайзеров имеет несколько названий: мембранные небулайзеры, mesh-небулайзеры, электронные небулайзеры, небулайзеры с вибрирующим ситом (Vibrating mesh nebulizers - VMN).

В данных устройствах частицы первичного аэрозоля соответствуют размерам респираторной частицы (РЧ) (чуть больше диаметра отверстий), поэтому не требуется использование заслонки. Данный тип технологии мембранных небулайзеров предполагает небольшие объемы наполнения и достижение более высоких значений легочной депозиции по сравнению с обычными струйными или УЗ-небулайзерами. Различают два типа мембранных небулайзеров - использующие «пассивную» и «активную» вибрацию мембраны [14].

В небулайзерах, использующих «активную» вибрацию мембраны, сама мембрана подвергается вибрации от пьезоэлектрического кристалла. Поры в мембране имеют коническую форму, при этом самая широкая часть пор находится в контакте с лекарственным препаратом [15]. В небулайзерах данного типа деформация мембраны в сторону жидкого лекарственного вещества приводит к «насосыванию» жидкости в поры мембраны (рис. 3.8). Деформация мембраны в другую сторону приводит к выбрасыванию частиц аэрозоля в сторону ДП больного. Принцип «активной» вибрации мембраны используется в большинстве мембранных небулайзеров [Aeroneb Pro и Aeroneb Go (Aerogen), eFlow (PARI), Velox (PARI) и др.].

В устройствах, в основе которых лежит «пассивная» вибрация мембраны, вибрации трансдьюсера (рожка) воздействуют на жидкое лекарственное вещество и проталкивают его через сито, которое колеблется с частотой рожка (рис. 3.9, см. цв. вклейку) [14]. Данная технология была впервые представлена компанией Omron Healthcare в 1980-е годы, однако в то время не получила широкого распространения [16-18]. В отличие от традиционных струйных или УЗ-небулайзеров, аэрозоль, который образуется при прохождении жидкого лекарственного вещества через мембрану-сито, не подвергается обратной рециркуляции и может быть сразу доставлен в ДП больного.

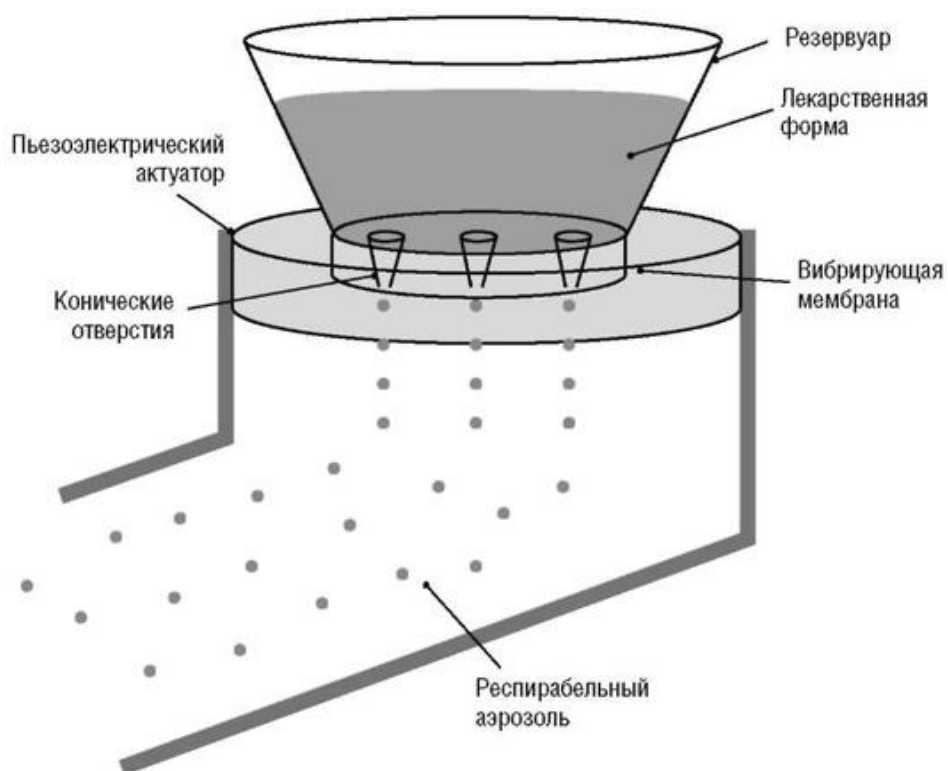


Рис. 3.8. Устройство небулайзера с «активной» вибрацией мембраны

Основные показатели функционирования мембранных небулайзеров и их сравнение со струйным небулайзером представлены в табл. 3.2 и 3.3. Следует отметить, что все известные на настоящее время мембранные небулайзеры соответствуют всем Европейским стандартам ингаляционной терапии [14, 19]. В отличие от традиционных УЗ-небулайзеров, в мембранных небулайзерах энергия колебаний пьезоэлектрического кристалла направлена не на раствор или суспензию, а на вибрирующий элемент, поэтому не происходит согревания и разрушения структуры лекарственного вещества. Благодаря этому мембранные небулайзеры могут быть использованы при ингаляции протеинов, пептидов, инсулина и антибиотиков [13, 19]. Внешний вид современных мембранных небулайзеров представлен на рис. 3.10 (см. цв. вклейку).

Таблица 3.2. Характеристика мембранных небулайзеров

Название	Тип вибрации мембраны	Дезинфекция	Использование пациентами	Максимальный объем наполнения, мл
MicroAir NU22V	«Пассивная»	1% раствор бензалкония, автоклавирование	Спонтанное дыхание	7
Aeroneb Go	«Активная»	Автоклавирование	Спонтанное дыхание	6
Aeroneb Pro	«Активная»	Автоклавирование	Дыхание во время ИВЛ	10
eFlow rapid	«Активная»	Автоклавирование	Спонтанное дыхание	6
Velox	«Активная»	Автоклавирование	Спонтанное дыхание	6
Neplus (NE-SM1)	«Активная»	Автоклавирование	Спонтанное дыхание и дыхание во время ИВЛ	6

InnoSpire Go	«Активная»	Автоклави- вание	Спонтанное дыхание	8
--------------	------------	---------------------	--------------------	---

Примечание: ИВЛ - искусственная вентиляция легких.

Таблица 3.3. Сравнение основных показателей мембранных небулайзеров

Название	ММАД, мкм	Выход аэрозоля, мл/мин	Ингаляционная фракция, %	Остаточный объем, мл	Тип небулайзера
MicroAir NU22V	3,2-4,8	0,2-0,3	35	0,3	Стандартный
Aeroneb Go	5,0	0,3-0,5	24	0,3-0,9	Стандартный
Aeroneb Pro	3-5	0,3-0,5	?	<0,3	Стандартный
eFlow rapid	4,1	0,3-0,7	25	1,2	Активируемый вдохом
Velox	3,8	0,4-0,5	74	1,0	Активируемый вдохом
Название	ММАД, мкм	Выход аэрозоля, мл/мин	Ингаляционная фракция, %	Остаточный объем, мл	Тип небулайзера
Neplus (NE-SM1)	4,5	0,2-0,3	-	<0,1	Стандартный
InnoSpire Go	3,9	0,4-0,5	65	0,2-0,3	Активируемый вдохом

Примечание: ММАД - масс-медианный аэродинамический диаметр.

К потенциальным недостаткам мембранных небулайзеров относится возможность засорения миниатюрных отверстий частицами аэрозоля, особенно при использовании суспензий [13]. При блокаде пор не-булайзер может оставаться способным к генерации аэрозоля, однако специфические характеристики аэрозоля могут быть значительно нарушены, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности ингаляционной терапии. Риск развития засорения отверстий зависит от частоты и условий обработки ингаляторов. Благодаря более высокой эффективности мембранных небулайзеров, при их использовании требуется уменьшение стандартных доз и объема наполнения лекарственных препаратов [19].

Факторы, влияющие на эффективность функционирования небулайзеров

Остаточный объем

Препарат нельзя использовать полностью, так как часть его остается в так называемом «мертвом» (остаточном) пространстве небулайзера, даже если камера почти полностью осушена. Остаточный объем зависит от конструкции небулайзера и обычно составляет от 0,5 до 1,5 мл. Остаточный объем не зависит от объема наполнения, однако на основе величины остаточного объема даются рекомендации о количестве раствора, добавляемого в камеру небулайзера. Большинство современных небу-лайзеров имеет остаточный объем менее 1 мл, для них объем наполнения должен быть не менее 2 мл [20-22]. Остаточный объем может быть снижен довольно простым приемом - путем легкого поколачивания камеры небулайзера к концу процедуры ингаляции. При этом происходит возвращение крупных капель раствора со стенок камеры в рабочую зону небулайзера, где они вновь подвергаются ре-небулизации [23].

Объем наполнения

Объем наполнения также влияет на выход аэрозоля, например, при остаточном объеме 1 мл и объеме наполнения 2 мл, не более 50% препарата может быть преобразовано в аэрозоль (1 мл раствора останется в камере), в то же время при том же остаточном объеме и объеме наполнения 4 мл до 75% препарата может быть доставлено в ДП [9]. Однако при остаточном объеме 0,5 мл повышение объема наполнения от 2,5 до 4 мл приводит к повышению выхода препарата лишь на 12%, а время ингаляции повышается на 70% [22]. Чем больше выбранный исходный объем раствора лекарственного препарата, тем большая его пропорция может быть ингалирована пациентом, однако при этом время небулизации также увеличивается [24]. Увеличение продолжительности ингаляции может значительно снизить комплаенс больных к терапии, кроме того, учитывая, что большинство лекарственных препаратов для небулизации расфасовано по 2,0 и 2,5 мл, увеличение объема наполнения до 3-4 мл может потребовать дополнительные шприцы, изотонический раствор натрия хлорида, что увеличит стоимость терапии и опять же может снизить комплаенс больных.

Поток рабочего газа

Поток рабочего газа для большинства современных струйных небулайзеров находится в пределах от 4 до 8 л/мин при давлении 0,7-2,0 бар [11]. Существует четкая линейная зависимость между повышением потока и уменьшением размера частиц аэрозоля, а также между увеличением объема выхода аэрозоля и уменьшением времени ингаляции [22]. Соединение компрессора с небулайзером значительно снизит поток рабочего газа из компрессора, так как небулайзер обладает известным сопротивлением потоку. Именно поэтому, чтобы адекватно сравнивать компрессоры между собой, поток должен измеряться на выходе небулайзера. Этот параметр называется *динамическим* потоком, и является истинным параметром, определяющим размер частиц и время небулизации [9].

Время небулизации

Необходимо отметить, что выход препарата отличается от выхода раствора вследствие процесса испарения - к концу процесса ингаляции раствор препарата в небулайзере становится все более и более концентрированным. По этой причине раннее прекращение ингаляции (например, в момент «разбрызгивания» или раньше) может значительно снизить объем доставки препарата [25]. Существует несколько способов определения времени небулизации: «общее время небулизации» - время от начала ингаляции до полного осушения камеры небулайзера; «время разбрызгивания» - время до начала разбрызгивания, шипения небулайзера, то есть точки, когда пузырьки воздуха начинают попадать в рабочую зону, и процесс образования аэрозоля становится прерывистым; «клиническое время небулизации» - время, среднее между «общим» и «временем разбрызгивания», то есть время, в которое больной обычно прекращает ингаляцию [23, 26]. Слишком длительное время ингаляции (более 10 мин) может снизить комплаенс больного к дальнейшей терапии. Существует точка зрения, что определение оптимального времени небулизации может быть сложным процессом для больного, поэтому более рационально рекомендовать пациенту проводить ингаляцию в течение фиксированного времени, которое зависит от вида небулайзера, компрессора, объема наполнения и вида лекарственного препарата [27].

Соответствие струйного небулайзера компрессору

Каждый компрессор и каждый небулайзер имеют свои собственные характеристики, поэтому случайная комбинация любого компрессора с любым небулайзером не гарантирует обеспечение оптимальных рабочих качеств небулайзерной системы и,

следовательно, максимальный благоприятный эффект для больного. В исследовании Smith и соавт. было показано, что при комбинации одного и того же небулайзера с шестью разными компрессорами при использовании двух видов компрессоров ММАД аэрозоля находились за пределами рекомендуемых границ (<5 мкм), оба этих компрессора производили «динамический» поток менее 6 л/мин [28]. Примером некоторых оптимальных комбинаций «небулайзер-компрессор» являются:

- PARI LC Plus-PARI Boy;
- Ventstream-Medic-Aid CR60.

Температура раствора

Температура раствора во время ингаляции при использовании струйного небулайзера может снижаться на 10 °С и более [29], что может привести к повышению вязкости раствора и уменьшению выхода аэрозоля. Для оптимизации условий небулизации некоторые модели небулайзеров (PARI THERM) используют систему подогрева для повышения температуры раствора до температуры тела.

«Старение» небулайзера

С течением времени свойства струйного небулайзера могут значительно меняться, в частности возможны «изнашивание» и расширение отверстия Вентури, что приводит к уменьшению «рабочего» давления, снижению скорости воздушной струи и увеличению диаметра частиц аэрозоля [30]. Мойка небулайзера также может вести к более быстрому «старению» небулайзера, с другой стороны, при редкой чистке камеры выходное отверстие может блокироваться кристаллами препаратов, приводя к снижению выхода аэрозоля [9]. Без обработки небулайзера качество продукции аэрозоля снижается в среднем после 40 ингаляций [31].

Показания к применению небулайзеров

Абсолютные показания

Абсолютных показаний к применению небулайзеров относительно немного, они должны использоваться в следующих случаях [1].

1. Лекарственное вещество не может быть доставлено в ДП с помощью других ингаляторов, так как существует достаточно много лекарственных препаратов, для которых не создано портативных ингаляторов (ДАИ, ДПИ): антибиотики, муколитики, препараты сурфактанта и др.
2. Необходима доставка препарата в альвеолы [например, пентами-дин при профилактике или лечении пневмоцистной пневмонии, препараты сурфактанта при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС)].
3. Тяжесть состояния пациента или его физическое состояние не позволяют правильно использовать портативные ингаляторы. Данное показание наиболее важно и значимо при выборе ингаляционной техники. Несмотря на известные достоинства дозированных ингаляторов (малые размеры, более низкая стоимость, быстрота использования), их применение требует четкой координации между вдохом больного и высвобождением лекарственного препарата, а также форсированного маневра. Исследования по оценке правильности использования дозированных ингаляторов у стабильных больных с обструктивными заболеваниями легких показали, что лишь 25-60% всех больных способны правильно пользоваться ДАИ или ДПИ [32, 33], а если учесть тяжесть состояния больных при обострении заболеваний, выраженное диспноэ, изменение дыхательного паттерна (частое поверхностное дыхание),

становится ясным почему ингаляционная терапия с помощью привычных ДАИ и ДПИ практически неэффективна у тяжелых больных. Пожилой возраст больного часто препятствует правильному использованию практически всех видов ингаляционной техники, кроме небулайзера. Небулайзер также единственно возможное средство доставки аэрозольных препаратов у детей до 3 лет. К объективным критериям, требующим назначения ингаляций с помощью небулайзеров, относят: снижение инспираторной жизненной емкости менее 10,5 мл на 1 кг массы тела (например, <750 мл у больного массой тела 70 кг); инспиратор-ный поток больного менее 30 л/мин; неспособность задержки дыхания более 4 с; кроме того, использование небулайзеров показано больным двигательными расстройствами, нарушением уровня сознания [34].

Относительные показания

Все остальные показания являются относительными (то есть в данных ситуациях небулайзер можно заменить другими ингаляционными системами).

1. *Необходимость использования большой дозы препарата.* Дозы лекарственных препаратов могут зависеть от функциональной тяжести заболевания. Задача ингаляционной терапии - достижение физиологического ответа в результате взаимодействия молекулы лекарственного препарата с рецептором бронхов или легких [27]. Общепринятой мерой оценки взаимодействия препарат-рецептор является кривая «доза-ответ», где чаще всего ответ является функциональным показателем (например, изменения показателя ОФВ₁ в ответ на бронходилататоры). В некоторых ситуациях доступные рецепторы насыщаются препаратом при использовании относительно низких его доз, так, например, при легкой БА полная бронходилатация может быть достигнута в ответ на 100-200 мкг сальбутамола. С другой стороны, существуют достоверные клинические данные, свидетельствующие о том, что максимальный ответ при тяжелом обострении бронхообструктивных заболеваний или при хронической тяжелой бронхиальной обструкции может быть достигнут только при использовании высоких доз препаратов [35]. Причиной такого физиологического ответа при тяжелой степени бронхиальной обструкции могут быть наличие анатомических препятствий (секрет, спазм, отек слизистой оболочки и другие нарушения) для доступа препарата к рецепторам и, возможно, потребность большей пропорции доступных рецепторов для достижения максимального ответа.

2. *Предпочтение пациента.* Несколько исследований последних лет, в том числе и метаанализ 16 рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировали, что при тяжелом обострении обструктивных заболеваний эффективность β_2 -агонистов с помощью комбинации спейсер-ДАИ не ниже, чем при использовании небулайзера, и, возможно, имеет определенные преимущества: более быстрое развитие бронхорасширяющего эффекта, снижение использованной дозы препаратов и значительный экономический эффект [36-39]. Тем не менее многие больные во время обострения заболевания предпочитают использовать терапию и технику, отличную от той, которую они используют в привычной домашней среде.

3. *Практическое удобство.* Несмотря на то что эффективность ингаляционной техники при использовании ДАИ со спейсером и небулайзера приблизительно одинаковы во многих ситуациях, использование небулайзеров - более простой метод терапии, не требует обучения пациента дыхательному маневру и контроля врача за техникой ингаляции [27]. Небулайзер помогает быть уверенным, что больной получает правильную дозу лекарственного препарата.

Инновации в небулайзерной терапии

Среди новых технических решений в области небулайзерных технологий, кроме описанных недавно появившихся мембранных небулайзеров, можно также отметить и дальнейшее развитие традиционных струйных небулайзеров. Созданы компрессоры, которые благодаря своим небольшим размерам приближают небулайзеры к портативным устройствам доставки (и при этом не уступают более массивным «коллегам» по техническим характеристикам) (рис. 3.11). Появились новые решения в классе адаптивных устройств доставки – дозиметрические небулайзеры, принципиальным отличием которых является адаптация продукции и высвобождения аэрозоля к дыхательному паттерну больного. Устройство автоматически анализирует инспираторное время и инспираторный поток больного, и затем на основе этого анализа аппарат обеспечивает продукцию и высвобождение аэрозоля в течение первых 50% последующего вдоха [40, 41] (см. рис. 3.4). Ингаляция продолжается до тех пор, пока не достигается выход точно установленной дозы лекарственного вещества, после чего аппарат подает звуковой сигнал и прекращает ингаляцию. Примером небулайзеров данного типа являются I-Neb (Philips Respironics, US) и AKITA Inhalation System (Aktivaero GmbH, Germany) [19].



Рис. 3.11. Портативные компрессоры для струйных небулайзеров: а - MicroElite (Philips Respironics); б - Omron C20 (Omron Healthcare)

Подробные инструкции по использованию струйных и мембранных небулайзеров представлены в табл. 3.4 [4, 42].

Таблица 3.4. Подробные инструкции по использованию небулайзеров (Laube V.L., Janssens H.M. et al., 2011; Boe J., Dennis J.H. et al., 2001)

Струйные небулайзеры: для больных любого возраста, которые не могут пользоваться ДАИ с клапанным спейсером с лицевой маской или без нее, либо для лекарств, которые выпускаются только в виде раствора для небулайзера

1. Присоедините к шлангу стакан небулайзера и мундштук (или лицевую маску).
2. Налейте раствор лекарственного препарата в стакан небулайзера.
3. Не превышайте максимальный объем, указанный производителем небулайзера.
4. Подключите источник электропитания или компрессор; скорость воздушного потока должна составлять 6-8 л/мин.
5. Плотно обхватите мундштук небулайзера ртом (при использовании лицевой маски она должна плотно прилегать к лицу, закрывая рот и нос).

6. Во время лечения держите небулайзер вертикально.
7. Вдох и выдох должны быть спокойными и нечастыми, ингаляция продолжается до появления шипящих звуков или исчезновения аэрозольного «тумана».
8. Если возникает необходимость прервать ингаляцию, выключите небулайзер во избежание бесполезного расхода лекарства.
9. По окончании ингаляции выньте мундштук изо рта.
10. Разберите и промойте части небулайзера согласно инструкции производителя.
11. Если методика применения небулайзера отличается от таковой для традиционного компрессорного небулайзера, врач должен тщательно изучить инструкцию, прежде чем рекомендовать небулайзер пациенту

Мембранные (mesh) небулайзеры: для лекарственных препаратов, специально предназначенных для небулайзеров такого типа

1. Соберите прибор согласно инструкции производителя.
2. Перед первым использованием и после каждой промывки небулайзера проведите пробное включение согласно инструкции производителя, чтобы убедиться в исправности прибора.
3. Налейте раствор лекарственного препарата в резервуар небулайзера. Не превышайте объем, рекомендованный производителем.
4. Включите прибор в сеть.
5. Держите небулайзер в положении, рекомендованном производителем.
6. Плотно обхватите ртом мундштук небулайзера.
7. Дышите спокойно с нечастыми глубокими вдохами.
8. После окончания ингаляции выньте мундштук изо рта.
9. Обработайте небулайзер согласно инструкции производителя

Принципы обработки и дезинфекции небулайзеров

Процедуры по обработке и дезинфекции небулайзеров, предлагаемые производителями, не всегда достаточно четкие и могут значительно варьировать в зависимости от марки используемого небулайзера. Между тем представляется очень важным, чтобы использовались унифицированные правила по обработке небулайзеров [43].

Согласно рекомендациям Centre for Diseases Control and Prevention (Центр по контролю и профилактике заболеваний), процедура обработки медицинских инструментов, в том числе и небулайзеров, должна включать четыре последовательных этапа: мытье, полоскание, дезинфекция и сушка [44]. Во время этих процедур персоналу или лицам, проводящим обработку, необходимо соблюдать строгую гигиену рук.

Перед проведением дезинфекции должна быть проведена тщательная очистка деталей небулайзера для более полного удаления бактерий, которые за счет адгезии могут формировать биопленки на их поверхности [45]. Наличие таких биопленок может на три порядка уменьшить эффективность дезинфицирующих средств по отношению к бактериям по сравнению с эффективностью данных препаратов против бактерий в свободном состоянии [46]. Если очистка небулайзера после каждого сеанса ингаляции с помощью мытья теплой водой с мылом считается вполне достаточной для удаления бактериальных биопленок и поддержания работы небулайзера, то выбор наиболее адекватного метода дезинфекции менее очевиден [47].

В настоящее время существует несколько методов дезинфекции, которые значительно варьируют от страны к стране и от одного центра к другому, но ни один из них формально не доказал свою эффективность при обработке небулайзера *in vitro* и *in vivo* [43]. В существующих рекомендациях обычно указывают два способа дезинфекции: химический и термический. Последний способ, более или менее детализированный, в последнее время назначается все чаще и чаще в связи с появлением нового класса небулайзеров - мембранных небулайзеров. Данный вид дезинфекции заключается в погружении частей небулайзера в кипящую воду на время около 5 мин или в использовании стерилизаторов с влажным паром того же типа, которые применяются для обработки сосок и пустышек у новорожденных (например, стерилизатор NUK обеспечивает простую дезинфекцию небулайзера при его обработке при температуре 105 °С в течение 10 мин) [43]. Химические методы дезинфекции сводятся к погружению деталей небулайзера в дезинфицирующие растворы (содержащие четвертичные аммониевые соединения, изопропиловый спирт, пероксид водорода или гипохлорит натрия) на время, обозначенное для каждого вида раствора [48-52]. В зависимости от выбранного метода дезинфекции время контакта деталей с химическим раствором будет различаться.

Вопрос полоскания материалов также является предметом дискуссий. Необходимо удалить токсичные продукты, связанные с дезинфекцией, однако рекомендуемые методики (деминерализованная вода, стерильная, фильтрованная, водопроводная или кипяченая вода) различаются в различных рекомендациях (табл. 3.5). Однако необходимо отметить, что некипяченая водопроводная вода может быть причиной контаминации деталей небулайзера во время полоскания, так как она может содержать микроорганизмы комплекса *seracia* или даже *Stenotro-phomonas maltophilia* [53].

Сушка деталей также является важной фазой обработки небулайзеров. В одном из исследований, основанном на оценке материалов небулайзеров у 35 больных МВ, Hutchinson и соавт. продемонстрировали, что среди неконтаминированных небулайзеров 82% подвергались сушке [54]. Так же как и для дезинфекции, методы сушки варьируют в зависимости от компании-производителя и выбранного метода дезинфекции, можно выделить два основных метода сушки: пассивную (на воздухе) и активную сушку (с помощью салфеток или фена).

Также обсуждается частота обработки и дезинфекции небулайзеров. В исследовании одноразовых небулайзеров Vassal и соавт. показали, что число колоний микроорганизмов и особенно *Pseudomonas aeruginosa* было приблизительно одинаковым в момент небулизации и через 6 и 24 ч после ингаляции [55]. Другими словами, отсутствие обработки и дезинфекции небулайзера в течение периода 24 ч не влияет на увеличение бактериального роста на деталях небулайзера. С другой стороны, Oie и соавт. в своем исследовании пришли к заключению, что 24 ч являются максимально разрешенным отрезком времени между сеансами дезинфекции, так как ежедневная дезинфекция оказалась более эффективной по сравнению с дезинфекцией через день или 1 раз в неделю [56]. Таким образом, рекомендовано обрабатывать небулайзер теплой водой с мылом после каждой ингаляции и проводить ежедневную дезинфекцию, особенно эти правила касаются больных МВ.

Таблица 3.5. Основные рекомендации по обработке небулайзеров

Этапы	Рекомендации
Франция (Branger B. et al., 2004)	
Мытье после каждой ингаляции	Разборка и активная чистка небулайзера с помощью детергентов (мыла)
Дезинфекция каждый день	Погружение в 0,08% раствор гипохлорита натрия, обновляемый каждый день, в течение 3 мин или в 70-90% раствор изопропилового спирта в течение 5 мин,

	или кипячение в течение 5 мин, или цикл в посудомоечной машине при 70 °С, или цикл обработки в паровом стерилизаторе (NUK)
Полоскание	Водопроводная вода (дома) или стерильная вода (стационар)
Сушка	Бумажные одноразовые салфетки
Cystic Fibrosis Foundation (1997)	
Мытье после каждой ингаляции	Разборка, чистка небулайзера водой и мылом
Дезинфекция после каждой ингаляции	Погружение в 0,10-0,12% раствор гипохлорита натрия в течение 3 мин или в 70-90% раствор изопропилового спирта в течение 5 мин, или в 3% раствор пероксида водорода в течение 30 мин, или кипячение в течение 5 мин, или цикл в посудомоечной машине при температуре >70 °С в течение 30 мин, или обработка в микроволновой печи в течение 5 мин
Полоскание	Стерильная или фильтрованная вода
Сушка	Пассивная сушка
Center For Disease Control (2004)	
Мытье	Не уточнено
Дезинфекция после каждой ингаляции	Стерилизация или пастеризация в течение 30 мин при температуре >70 °С
Этапы	Рекомендации
Полоскание	Стерильная вода или раствор изопропилового спирта
Сушка	Струя воздуха
British Thoracic Society (1997)	
Мытье 1 раз в сутки или после каждой ингаляции при инфекции дыхательных путей	Разборка, чистка небулайзера теплой водой и мылом
Дезинфекция через каждые 30 ингаляций	Кипячение в течение 5-10 мин
Полоскание	Не уточнено
Сушка	Струя воздуха

Список литературы

1. Muers M.F. Overview of nebulizer treatment // Thorax. 1997. Vol. 52, suppl. 2. P. S25-S30.
2. Sales-Girons J. Traitement de la phtisie pulmonaire par l'inhalation des liq-uides pulvérisés et par les fumigations de Goudron. Paris : F. Savy, 1859. 528 p.
3. Propositions de bonnes pratiques de l'aerosoltherapie par nebulization. Issues des Assises Nationales de la Nebulisation. Paris, 4-5 avril, 1997 // Rev. Mal. Respir. 1997. Vol. 14. P. 512-516.
4. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H., Devadason S.G. et al. European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. P. 1308-1331.
5. Авдеев С.Н. Использование небулайзеров в клинической практике // РМЖ. 2001. № 5. С. 189-196.
6. Авдеев С.Н. Современные возможности небулайзерной терапии: принципы работы и новые технические решения // РМЖ. 2013. № 19. С. 945-952.
7. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why // Respir. Med. 1996. Vol. 90. P. 69-77.
8. Dessanges J.F. Nebuliseurs // La Lettre du Pneumologue. 1999. Vol. II. P. I-II.

9. O'Callaghan C., Barry P. The science of nebulized drug delivery // *Thorax*. 1997. Vol. 52, suppl. 2. P. S31-S44.
10. Nikander K. Drug delivery systems // *J. Aerosol. Med.* 1994. Vol. 7, suppl. 1. P. S19-S24.
11. Knoch M., Sommer E. Jet nebulizer design and function // *Eur. Respir. Rev.* 2000. Vol. 10. P. 183-186.
12. Jackson W.F. *Nebulised Pulmocort Therapy. A Scientific and Practical Review.* Oxford : Clinical Vision Ltd, 1998. P. 83.
13. Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol // *Respir. Care*. 2002. Vol. 47. P. 1406-1418.
14. Vecellio L. The mesh nebulizer: a recent technical innovation for aerosol delivery // *Breathe*. 2006. Vol. 2. P. 253-260.
15. Knoch M., Keller M. The customised electronic nebuliser: a new category of liquid aerosol drug delivery systems // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2005. Vol. 2. P. 377-390.
16. Newman S., Gee-Turner A. The Omron MicroAir vibrating mesh technology nebuliser, a 21st century approach to inhalation therapy // *J. Appl. Ther. Res.* 2005. Vol. 5. P. 429-433.
17. Tanaka S., Terada T., Ohsuga M. Miniature mesh nebulizer OMRON // *Technics*. 2002. Vol. 42. P. 171-175.
18. Dennis J.H., Pieron C.A., Asai K. Aerosol output from the Omron NE-U22 nebulizer // *J. Aerosol Med.* 2003. Vol. 16. P. 213.
19. Pritchard J.N., Hatley R.H.M., Denyer J., von Hollen D. Mesh nebulizers have become the first choice for new nebulized pharmaceutical drug developments // *Ther. Deliv.* 2018. Vol. 9. P. 121-136.
20. Waldrep J.C., Dhand R. Could one delivery system be employed for most clinical applications requiring aerosol therapy? // *Abstracts of the American Thoracic Society Meeting*. 2004.
21. Nikander K., Turpeinen M., Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension // *J. Aerosol Med.* 1999. Vol. 12. P. 47-53.
22. Kendrick A.H., Smith E.C., Denyer J. Nebulisers - fill volume, residual volume and matching of nebuliser to compressor // *Respir. Med.* 1995. Vol. 89. P. 157-159.
23. Kradjan W.A., Lakshminarayan S. Efficiency of air compressor driven nebulisers // *Chest*. 1985. Vol. 87. P. 12-16.
24. O'Doherty M., Thomas S., Page C., Bradbeer C. et al. Pulmonary deposition of nebulised pentamidine isethionate: effect of nebuliser type, dose, and volume of fill // *Thorax*. 1990. Vol. 45. P. 460-464.
25. Dennis J.H., Stenton S.C., Beach J.R., Avery A.J. et al. Jet and ultrasonic nebuliser output: use of a new method for direct measurement of aerosol output // *Thorax*. 1990. Vol. 45. P. 728-733.
26. Nicander K. Some technical, physicochemical and physiological aspects of nebulization of drugs // *Eur. Respir. Rev.* 1997. Vol. 7. P. 168-172.
27. Muers M.F. The rational use of nebulizers in clinical practice // *Eur. Respir. Rev.* 1997. Vol. 7. P. 189-197.

28. Smith E.C., Denyer J., Kendrick A.H. Comparison of 23 nebuliser/compressor combinations for domiciliary use // *Eur. Respir. J.* 1995. Vol. 8. P. 1214-1221.
29. Cockcroft D.W., Hurst T.S., Gore B.P. Importance of evaporative losses during standardized nebulized inhalation provocation tests // *Chest.* 1989. Vol. 96. P. 505-508.
30. Mercus P.J., van Essen-Zandvliet E.E., Parlevliet E., Borsboom G. et al. Changes of nebulizer output over years // *Eur. Respir. J.* 1992. Vol. 5. P. 488-491.
31. Standaert T.A., Morlin G.L., Williams-Warren J., Joy P. et al. Effects of repetitive and cleaning techniques of disposable jet nebulizers on aerosol generation // *Chest.* 1998. Vol. 114. P. 577-586.
32. Labrun S., Chinet T., Huchon G. Inhaled therapy in asthma: metered-dose inhaler experience // *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1994. Vol. 49, N 3. P. 254-257.
33. Goodman D.E., Israel E., Rosenberg M., Johnston R. et al. The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered-dose inhalers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol. 155. P. 1256-1261.
34. O'Donohue W.J.; the National Association for Medical Direction of Respiratory Care (NAMDR) Consensus Group. Guidelines for the use of nebulizers in the home and at domiciliary sites // *Chest.* 1996. Vol. 109. P. S14-S20.
35. Douglas J.C., Rafferty P., Fergusson R.J., Prescott R.J. et al. Nebulised salbutamol without oxygen in acute severe asthma: how effective and how safe? // *Thorax.* 1985. Vol. 40. P. 180-183.
36. Idris A.H., McDermott M.F., Raucci J.C., Morrabel A. et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer // *Chest.* 1993. Vol. 103. P. 665-672.
37. Rodrigo C., Rodrigo G. Salbutamol treatment of acute severe asthma in the ED: MDI versus hand-held nebulizer // *Am. J. Emerg. Med.* 1998. Vol. 16. P. 637-642.
38. Maguire G.P., Newman T., DeLorenzo L.J., Brown R.B. et al. Comparison of a hand-held nebulizer with a metered dose inhaler-spacer combination in acute obstructive pulmonary disease // *Chest.* 1991. Vol. 100. P. 1300-1305.
39. Mandelberg A., Chen E., Noviski N., Priel I.E. Nebulized wet aerosol treatment in emergency department is it essential? Comparison with large spacer device for metered-dose inhaler // *Chest.* 1997. Vol. 112. P. 1501-1505.
40. Nicander K. Adaptive aerosol delivery: the principles // *Eur. Respir. Rev.* 1997. Vol. 7. P. 385-387.
41. Denyer J. Adaptive aerosol delivery in practice // *Eur. Respir. Rev.* 1997. Vol. 7. P. 388-389.
42. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers // *Eur. Respir. J.* 2001. Vol. 18. P. 228-242.
43. Reychler G., Dupont C., Dubus J.C.; pour le GAT (Groupe Aérosolthérapie de la SPLF) et le GRAM (Groupe Aérosols et Mucoviscidose de la Société Française de la Mucoviscidose). Hygiène du matériel de nébulisation: enjeux, difficultés et propositions d'amélioration // *Rev. Mal. Respir.* 2007. Vol. 24. P. 1351-1361.
44. Rutala W.A., Weber D.J. Disinfection and sterilization in health care facilities: what clinicians need to know? // *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 39. P. 702-709.
45. Merritt K., Hitchins V.M., Brown S.A. Safety and cleaning of medical materials and devices // *J. Biomed. Mater. Res.* 2000. Vol. 53. P. 131-136.

46. Gilbert P., Das J.R., Jones M.V., Allison D.G. Assessment of resistance towards biocides following the attachment of micro-organisms to, and growth on, surfaces // *J. Appl. Microbiol.* 2001. Vol. 91. P. 248-254.
47. Rosenfeld M., Joy P., Nguyen C.D., Krzewinski J. et al. Cleaning home nebulizers used by patients with cystic fibrosis: is rinsing with tap water enough? // *J. Hosp. Infect.* 2001. Vol. 49. P. 229-230.
48. Jakobsson B., Hjelte L., Nystrom B. Low level of bacterial contamination of mist tents used in home treatment of cystic fibrosis patients // *J. Hosp. Infect.* 2000. Vol. 44. P. 37-41.
49. Branger B., Ravilly S., Houzard S. Prévention de l'acquisition et de la transmission des germes respiratoires dans la mucoviscidose // *Hygiène* 2004. Vol. XII. P. 483-534.
50. Saiman L., Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003. Vol. 24, N 5. Suppl. P. S6-S52.
51. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Guidelines for preventing healthcare-associated pneumonia, 2003. Recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee // *Respir. Care.* 2004. Vol. 49. P. 926-939.
52. Nebulizer therapy: guidelines. British Thoracic Society Nebulizer Project Group // *Thorax.* 1997. Vol. 52. P. S4-S24.
53. Denton M., Rajgopal A., Mooney L., Qureshi A. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* contamination of nebulizers used to deliver aerosolized therapy to inpatients with cystic fibrosis // *J. Hosp. Infect.* 2003. Vol. 55. P. 180-183.
54. Hutchinson G.R., Parker S., Pryor J.A., Duncan-Skingle F. et al. Home-use nebulizers: a potential primary source of *Burkholderia cepacia* and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis // *J. Clin. Microbiol.* 1996. Vol. 34. P. 584-587.
55. Vassal S., Taamma R., Marty N., Sardet A. et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis // *Am. J. Infect. Control.* 2000. Vol. 28. P. 347-351.
56. Oie S., Makieda D., Ishida S., Okano Y. et al. Microbial contamination of nebulization solution and its measures // *Biol. Pharm. Bull.* 2006. Vol. 29. P. 503-507.

Глава 4. ДОЗИРОВАННЫЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ (С.Н. АВДЕЕВ)

Введение

Дозированные аэрозольные ингаляторы - наиболее популярные и распространенные в мире системы доставки лекарственных аэрозолей [1-3]. Первые ДАИ появились более 40 лет назад и своим рождением обязаны G. Maisson, работавшему в компании Riker Laboratories (впоследствии 3M Pharmaceuticals). В 1955 г. G. Maisson для лечения дочери, больной астмой, имевшей большие трудности при использовании небулайзера, придумал ингаляционную систему на основе пульверизатора для красок. В течение 1956 г. на свет появился первый ДАИ Medihaler, сначала в стеклянном, а с 1963 г. - в алюминиевом корпусе [1].

Основные свойства

ДАИ - это портативные, мультидозовые, резервуарные системы доставки аэрозольных препаратов, состоящие из алюминиевой канистры и пластикового актуатора, которые обеспечивают выход препарата через отверстие в актуаторе (рис. 4.1, см. цв. вклейку) [4, 5]. В канистре вместе с пропеллентом содержится препарат либо в виде суспензии микронизированных кристаллов, либо в виде раствора вместе с ко-солвентом.

Часто вместе с суспензиями в состав препарата входит сурфактант (лецитин или олеиновая кислота), задача которого - уменьшение агрегации частиц препарата [4, 5]. Замкнутый резервуар с положительным давлением внутри канистры защищает ингредиенты препарата от возможных причин деградации, включая микробную контаминацию, кислород, влагу и свет [3].

При вдавливании канистры в актуатор препарат высвобождается из дозирующей камеры через отверстие актуатора, вследствие чего пропеллент переходит в состояние микрокапель, содержащих лекарственный препарат. Микрокапли пропеллента мгновенно переходят в аэрозольное облако, содержащее микрокристаллы или капли ко-солвента, готовое для ингаляции (см. рис. 4.1 на цв. вклейке) [4].

В ДАИ пропеллент обеспечивает выход лекарственного препарата через отверстие актуатора с высокой скоростью (>30 м/с для фреона и 2-8,4 м/с для гидрофторалканов) [6, 7]. Пропелленты в условиях атмосферного давления находятся в газообразном состоянии [6], но внутри канистры - в жидком виде. Благодаря переходу пропеллента из жидкого в газообразное состояние создается энергия для аэролизации препарата, и инспираторное усилие пациента необходимо только для ингаляции аэрозоля.

Достоинства и недостатки

Достоинства ДАИ - их удобство, портативность, быстрота обращения с ними, низкая стоимость (табл. 4.1). Доза препарата, высвобожденная из ДАИ, мало подвержена вариации, то есть хорошо воспроизводима [1-3].

На функционирование ДАИ влияют несколько физических и химических характеристик ингаляционного устройства. Контейнер ДАИ должен выдерживать давление, создаваемое пропеллентом, и внутренняя поверхность контейнера должна

иметь свойства, позволяющие снижать адгезию частиц лекарственного препарата и химическую деградацию препарата [5]. Для достижения постоянства и стабильности суспензий необходим тонкий баланс между комплексным составом и физико-химическими свойствами содержимого ДАИ. Неспособность полностью оптимизировать эти свойства может приводить к значительной вариабельности доз лекарственного препарата [8-9]. В суспензиях с целью минимизации поверхностной энергии кристаллы препарата имеют тенденцию к формированию крупных флоккуллятов. Это, в свою очередь, приводит к отстаиванию или седиментации частиц, а значит - к вариабельности дозирования при использовании ДАИ [8-10]. Эффективных сурфактантов для предупреждения данного эффекта пока не создано. Скорость флокулляции зависит от концентрации суспензированного препарата, распределения размера частиц и количества препарата в суспензии, таким образом, плохая коллоидная стабильность часто многократно возрастает при использовании комбинаций препаратов, так как они имеют разные физико-химические свойства [9]. Кроме того, факторы, связанные с растворимостью, создают новые проблемы для функционирования ДАИ, содержащих НФА [11]. Для решения данных проблем к растворам препаратов добавляют различные ко-солвенты [12].

Таблица 4.1. Достоинства и недостатки стандартных дозированных аэрозольных ингаляторов

Достоинства	Недостатки
Портативность, компактность, готовность к использованию	Требует пропеллента
Короткое время терапии	Необходима хорошая координация «рука-вдох» (иногда решается при помощи спейсера)
Мультидозовое устройство	Есть верхний лимит доз
Относительно низкая цена	Высокая орофарингеальная депозиция (от 50 до 80%) из-за высокой скорости струи, что является причиной осложнений (дисфония, кандидоз)
Содержимое сохраняется в стабильном состоянии, не подвержено внешним влияниям (влажность, свет, кислород)	
Доставляет точную, воспроизводимую дозу при каждом высвобождении (при правильном использовании)	
Не требует критического инспираторного потока	Пока некоторые лекарственные препараты не выпускаются в виде ДАИ (например, длительно действующие антихолинергики)
Доступно значительное число лекарственных препаратов	
Предпочтение пациентов	

Аэродинамика частиц играет важную роль в доставке препаратов в ДП и имеет большое значение для дизайна ингаляционных устройств и инжиниринга частиц. На доставленную дозу и распределение частиц в дыхательных путях пациента оказывают влияние инспираторный маневр пациента, распределение аэродинамических размеров частиц и анатомия ДП [13]. Малые частицы более глубоко проникают в ДП, в то время как более крупные частицы депонируются в ротоглотке и верхних отделах ДП, особенно при высоких инспираторных потоках [14]. Частицы с аэродинамическим диаметром от 1 до 5 мкм оседают преимущественно в дыхательных путях и альвеолах [15]. Большая доля частиц с диаметром >10 мкм оседает в ротоглотке, а затем проглатывается, а частицы диаметром <1 мкм не оседают, а выдыхаются [16]. Распределение размера аэродинамических частиц необходимо для более широкого депонирования препарата в дыхательных путях, что является сложной задачей для ДАИ, внутри которого взаимодействие кристаллов препарата между собой часто приводит к нарушению постоянства этого распределения. Кроме того, высокая скорость выхода аэрозоля приводит к повышению ротогло-точной депозиции и увеличению размера частиц [5]. Для частиц размерами от 1 до 5 мкм и более 10 мкм легочная депозиция зависит от

инспираторного потока пациента [6, 17]. В целом для минимизации ротоглоточной депозиции частицы препарата должны иметь размеры менее 5 мкм [1, 5].

Главные проблемы ДАИ связаны с созданием высокоскоростного облака аэрозоля в течение короткого отрезка времени. Высокая скорость аэрозоля приводит к массивной депозиции препарата на задней стенке глотки (50-80%) (см. табл. 4.1), в то время как легочная депозиция, как правило, не превышает 10% отмеренной дозы (около 10% дозы препарата остается в ингаляторе) [18].

И еще одним последствием высокой скорости аэрозоля является сложность координации маневра ингаляции через ДАИ с высвобождением препарата из ингалятора, то есть координация «больной-ингалятор». Частота неадекватного использования ДАИ, по данным метаанализа Cochrane и соавт., колеблется от 8 до 54% всех больных БА [19]. Правильная ингаляционная техника значительно влияет на доставку препарата в легкие. Newman и соавт. показали, что у больных с хорошей координацией вдоха и высвобождения аэрозоля легочная депозиция препарата в почти 3 раза выше по сравнению с больными с неадекватной техникой использования ДАИ (18,6 и 7,2%) [20]. Обучение больных ингаляционной технике помогает значительно улучшить координацию «больной-ингалятор», хотя до 20% всех пациентов не способны правильно пользоваться ДАИ даже после обучения. Озабоченность вызывает и тот факт, что даже медицинский персонал допускает те же ошибки при демонстрации ингаляционной техники, что и больные. По данным некоторых исследований, до 65% медицинских работников не знают, как правильно использовать ДАИ [21].

Оптимальной ингаляционной техникой является медленный вдох (инспираторный поток около 30 л/мин) с последующей задержкой дыхания до 10 с [22]. Необходимо также помнить о встряхивании ДАИ перед каждой ингаляцией, так как лекарственный препарат в резервуаре ингалятора находится в виде суспензии, поэтому необходимо создать равномерное распределение субстанции перед ингаляцией.

В ряде исследований было показано, что приверженность пациента к терапии может повыситься при комбинации нескольких препаратов в одном ингаляционном устройстве [23]. Однако комбинация препаратов в одном устройстве является сложной задачей [24]. Неспособность достижения эквивалентности аэрозоля для индивидуальных компонентов препарата из комбинированного ингалятора по сравнению с использованием ингаляторов с монопрепаратами (что называется «эффект коформулирования») является дополнительным техническим ограничением для данных продуктов [25, 26].

Бесфреоновые дозированные аэрозольные ингаляторы

Существенным недостатком ДАИ I поколения было наличие в них фреонов (хлорфторуглероды CFC-11 и CFC-12), повреждающих озоновый слой атмосферы и способствующих глобальному потеплению климата (парниковый эффект). CFC не разрушаются в нижних слоях атмосферы и достигают уровня стратосферы (20-25 км над земной поверхностью), где могут сохраняться до 50-100 лет. Под действием солнечной радиации CFC высвобождают активный хлор, который обладает крайне высоким повреждающим действием на молекулы озона (один фрагмент хлора разрушает 100 тыс. молекул озона) [27]. Озоновый слой - «солнцезащитные очки» планеты, так как защищает земную поверхность от ультрафиолетовых лучей. Истощение озонового слоя (озоновые дыры) стратосферы было обнаружено над Антарктидой и над густозаселенными регионами Земли. Последствиями разрушения озонового слоя являются подавление роста фауны, нарушение морских экосистем, а также повышение риска развития рака кожи, катаракты и снижение функции

иммунной системы у человека. С целью защиты озонового слоя в 1987 г. было создано мультинациональное соглашение, направленное на ограничение производства и использования фреонов - Монреальский протокол (Montreal Protocol on Substance that deplete the Ozone Layer). Другой документ - Technology and Economic Assessment Panel (TEAP) of the United Nations Environment Programme (UNEP) - предписывал полный переход на бесфреоновые формы ингаляторов к 2005 г.

Для замены CFC были предложены другие пропелленты - гидро-фторалканы (HFA-134a) [28]. В отличие от CFC, HFA-134a не содержит атома хлора, не вызывает разрушение озонового слоя, имеет очень низкую химическую реактоспособность, период сохранения в стратосфере составляет около 15 лет, обладает меньшим потенциалом создания парникового эффекта (примерно в 6 раз) [29]. Новый пропеллент HFA-134a полностью лишен каких-либо токсических свойств, имеет очень низкую растворимость в воде и липидах [30]. Создание новых ДАИ с пропеллентом HFA-134a привело не просто к замене наполнителя, а к полному изменению технологии дозированных ингаляторов. В бесфреоновых ДАИ лекарственный препарат содержится не в виде суспензии, а в виде раствора, для стабилизации которого используются ко-солвент этанол, олеиновая кислота или цитраты. Такое изменение устройства делает ненужным встряхивание ингалятора перед ингаляцией, однако больной может ощущать привкус алкоголя. Свойства лекарственного препарата в новых ДАИ не изменились.

Достоинство бесфреоновых ДАИ - создание низкоскоростного облака аэрозоля, что приводит к значительно меньшей депозиции препарата в ротоглотке и меньшему риску развития эффекта холодного фреона (температура облака около 3 °C) [31]. Бесфреоновые ДАИ лишены и таких недостатков классических ДАИ, как потеря дозы, феномен tail-off (после высвобождения указанных 200 доз препарата в камере ДАИ может оставаться еще до 20 доз, однако содержание в них лекарственного вещества очень сильно варьирует), и могут функционировать даже при низкой температуре окружающей среды [28].

Создание новых ДАИ с наполнителем HFA-134a позволило также значительно уменьшить и размер частиц аэрозоля: например, MMAD частиц ДАИ беклометазона-HFA-134a значительно меньше по сравнению с обычным ДАИ беклометазоном-CFC: 1,1 vs 3,5 мкм [31]. Изменение профиля частиц аэрозоля привело к изменению величины легочной депозиции препарата, при использовании ДАИ беклометазона-HFA-134a депозиция у больных БА достигает 56% по сравнению с 4% при ДАИ беклометазон-CFC [32]. Кроме того, такое различие потребовало и пересмотра доз ингаляционных ГКС - для обеспечения контроля симптомов БА достаточно дозы ДАИ беклометазона-HFA-134a в 2,6-3,2 раза меньше обычной [31].

Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые ВДОХОМ

ДАИ, активируемые вдохом, были созданы для преодоления проблемы координации «больной-ингалятор». Примером данных систем являются Autohaler и Easi-Breathе (зарегистрирован в России под названием «Легкое Дыхание») (рис. 4.2, см. цв. наклейку). В основе данных ингаляторов лежит пружинный механизм, который взводится либо открытием колпачка (Easi-Breathе), либо поднятием специального рычажка (Autohaler), и в ответ на средний инспираторный поток (25 и 30 л/мин соответственно) в течение 0,2 с происходит высвобождение дозы препарата [33]. Легочная депозиция препаратов достигает значений в 2 раза больших по сравнению с обычными ДАИ (18-21%) [34].

Клинические исследования показали, что больные очень быстро обучаются ингаляционной технике с использованием ДАИ, активируемых вдохом [35]. В исследовании Lenney и соавт. хорошую технику ингаляции с помощью Easi-Breathe и Autohaler продемонстрировали 91% больных [36]. Кроме того, активируемые вдохом ДАИ - это устройства, которым больные чаще всего отдают свое предпочтение, выбирая их из всех других систем для ингаляций [36, 7]. Данный тип систем доставки может эффективно использоваться при тяжелой бронхиальной обструкции [38] и пожилыми больными [39].

Комбинация дозированных аэрозольных ингаляторов со спейсерами

Спейсеры представляют собой объемную камеру, которая соединяет ДАИ и ДП пациента (рис. 4.3, см. цв. вклейку). Спейсеры позволяют решать проблемы координации вдоха пациента и высвобождения лекарственного препарата, а также уменьшить орофарингеальную депо-зицию препарата и связанные с ней местные побочные эффекты [40]. Выполняя роль аэрозольного резервуара, спейсеры замедляют скорость струи аэрозоля и повышают время и дистанцию пути аэрозоля от ДАИ до рта пациента, в результате чего в ДП больного проникают частицы более малого размера, а более крупные частицы оседают на стенках камеры.

Спейсеры снижают риск развития эффекта «холодного аэрозоля» и преждевременного прекращения вдоха [40]. Техника использования спейсеров намного проще по сравнению с ДАИ, что делает возможным их применение у пациентов практически всех возрастных категорий, включая детей. Оптимальной техникой ингаляции аэрозоля через спейсер являются глубокий медленный вдох (инспираторный поток около 30 л/мин), или два спокойных глубоких вдоха после высвобождения одной дозы в камеру небулайзера [40], или даже обычное спокойное дыхание (для детей). Достоинство спейсера - возможность отсрочки выполнения ингаляции после высвобождения препарата до нескольких секунд без снижения клинического эффекта аэрозольной терапии [18]. Однако очень длительная пауза (более 5-10 с) снижает количество РЧ, поэтому следует стремиться к максимально быстрому выполнению вдоха после активации ингалятора, особенно при использовании спейсеров малого объема [41]. Также необходимо помнить, ингаляция аэрозоля из спейсера должна проводиться после каждого высвобождения препарата в камеру спейсера (одна доза - один вдох). Так, в ряде исследований было показано, что множественные высвобождения препарата в спейсер с последующей ингаляцией по своей эффективности не превышают эффект одной дозы препарата, что объясняется тем, что последовательное введение препарата в спейсер приводит к формированию турбулентных потоков, агрегации малых частиц в более крупные и их избыточной депозиции на стенках спейсера [42-45].

Все спейсеры значительно снижают орофарингеальную депозицию лекарственных препаратов - до 17% [18], что ведет к снижению местных побочных эффектов при использовании ГКС (кандидоз и дисфония) и системных эффектов при применении β_2 -агонистов вследствие уменьшения абсорбции препарата со слизистых оболочек и из ЖКТ.

Спейсеры приводят к значительному увеличению депозиции препарата в легких по сравнению с дозированными ингаляторами [40]. Фармакокинетические исследования *in vivo* также показали, что спейсеры повышают биодоступность ингаляционных препаратов примерно в 2 раза [46], а в исследованиях с использованием радиоактивной метки легочная депозиция препаратов при ингаляции через систему «спейсер-ДАИ» составляла 21-45% [18, 47].

Спейсеры значительно различаются между собой по объему (от 113 до 750 мл), длине (от 9 до >30 см), форме (цилиндрические, конические, сферические), конструкционному материалу (пластик, поликарбонат, металл), наличию или отсутствию клапанов, виду интерфейса (маска, загубник). Объем спейсера является важной характеристикой, считается, что спейсеры большого объема (750 мл: Volumatic, Nebuhaler) более эффективны по сравнению со спейсерами меньших объемов. С другой стороны, Agerhort и Pedersen показали сходную клиническую эффективность ингаляционного будесонида при сравнении ингаляций через Babyspacer (200 мл, 23 см) и Nebuhaler (750 см, 23 см) [48], а в исследовании Bisgaard и соавт. поликарбонатные спейсеры по своей эффективности были расположены в следующем порядке: Babyhaler (350 мл, 2 см), Nebuhaler и AeroChamber (145 мл, 11 см) [49]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что эффективность спейсера определяется не столько объемом, сколько его длиной.

Однонаправленные клапаны, которыми снабжены многие спейсеры (Babyhaler, Nebuhaler, AeroChamber, Volumatic и др.), сохраняют аэрозольное облако внутри системы в течение некоторого времени после впрыскивания в него препарата, что позволяет выполнить несколько вдохов из устройства. Такая конструкция спейсера особенно актуальна при лечении детей и больных с тяжелым обострением заболевания, когда дыхательный объем (ДО) больного меньше объема спейсера.

Металлические спейсеры (NebuChamber) по сравнению с пластиковыми (поликарбонатными) системами обладают антистатическими свойствами, то есть не имеют электростатического заряда на своей поверхности и не вызывают повышенного осаждения частиц аэрозоля [45]. Электростатический заряд - значимый фактор, влияющий на выход аэрозоля при использовании пластиковых спейсеров. Для решения данной проблемы предлагается создание антистатического покрытия на поверхности спейсера, что может быть достигнуто либо «примированием» устройства лекарственным препаратом, либо обработкой спейсера ионными детергентами. «Примирование» нового или вымытого спейсера создается впрыскиванием в него нескольких доз ДАИ (обычно около 15 доз), вследствие чего образуется тонкий антистатический слой [22]. Обработка спейсера ионными детергентами является очень эффективным методом, Pierart и соавт. показали, что такая процедура обеспечивает повышение легочной депозиции препаратов в 4 раза (от 11,5 до 45,6%) [47].

Оборудование спейсеров лицевыми масками позволяет использовать данный тип доставки аэрозоля у детей 0-3 лет [45].

Основной недостаток спейсеров - их относительная громоздкость, затрудняющая их использование больными вне дома.

Несколько исследований продемонстрировали, что при тяжелом обострении БА эффективность β_2 -агонистов с помощью комбинации «спейсер-ДАИ» не ниже, чем при использовании небулайзера [50- 52]. Преимуществом такого подхода являются снижение использованной дозы β_2 -агонистов примерно в 2,5-6 раз (в зависимости от типа небулайзера) и значительный экономический эффект. В исследовании С. Rodrigo и G. Rodrigo было показано, что ингаляции сальбутамола с помощью небулайзера 6 мг/ч и с помощью комбинации «спейсер-ДАИ» 2,4 мг/ч на протяжении 3 ч (то есть соотношение доз 2,5:1) имели одинаковый эффект на функциональные показатели ОФВ₁ и пиковой скорости выдоха (ПСВ), однако сывороточный уровень сальбутамола и число побочных эффектов (тремор и тревога) были выше при использовании небулайзеров [52]. В исследовании Mandelberg и соавт. терапия тяжелого обострения БА на одного больного с помощью комбинации «спейсер-ДАИ» оказалась в 4 раза дешевле, чем при использовании небулайзеров [51].

Несмотря на показанные достоинства ингаляционной техники с помощью ДАИ со спейсером, использование небулайзеров остается более простым методом терапии, не требует обучения пациента дыхательному маневру и контроля врача за техникой ингаляции.

Технология ко-суспензий (co-suspension)

К недавним достижениям, которые дали возможность комбинировать несколько лекарственных препаратов в одном ДАИ, относится развитие новой платформы - технологии доставки ко-суспензий (Co-Suspension). Технология создает равномерную формулу препаратов в виде микронизированных кристаллов и минимизирует потенциал для межлекарственных взаимодействий внутри одного ингаляционного устройства [9]. Данная гомогенная суспензия поддерживается в течение 30 с после встряхивания [9, 24-26], что кардинально отличается от обычных ДАИ, где кристаллы препаратов разделяются после встряхивания лишь на очень короткое время [9].

Технология доставки ко-суспензий для равномерного суспензирования микронизированных кристаллов препаратов использует частицы фосфолипидов низкой плотности в пропелленте [24-26]. Кристаллы препаратов формируют сильные связи с порозными фосфолипидными частицами (рис. 4.4, а, см. цв. вклейку) [9, 24], для минимизации взаимодействия между кристаллами подбирается оптимальное соотношение лекарственного препарата к порозным частицам (см. рис. 4.4, а, б на цв. вклейке).

Фосфолипидные частицы готовятся путем высушивания эмульсии дистеароилфосфатидилхолина (синтетического, длинноцепочечного полностью насыщенного фосфатидилхолина) в молярном соотношении 2:1, с использованием эмульсии перфтороктила бромида и воды для создания порозной архитектуры. Удаление перфтороктила бромида и воды во время процесса высушивания приводит к созданию сухого порошка, состоящего из физически и химически стабильных порозных фосфолипидных микрочастиц, имеющих амфифильную волнистую поверхность [3, 9, 24].

Амфифильная волнистая поверхность частиц снижает их сцепление между собой, что приводит к уменьшению агрегации частиц в пропелленте [3, 9]. Порозные частицы сохраняют физическую и химическую активность в течение длительного времени, необходимого для хранения и использования ДАИ. После выхода аэрозольных частиц из ДАИ и попадания в ДП порозные частицы абсорбируют влагу, что приводит к их коллабированию в виде муциноподобных структур, которые взаимодействуют с поверхностью слизистых оболочек ДП. Частицы лекарственных препаратов, связанных с порозными частицами, отделяются от них либо в просвете ДП, либо на слизистых оболочках. Порозные фосфолипидные частицы ассимилируются с содержимым слизистых, что дает возможность кристаллам лекарственного препарата производить желаемый фармакологический эффект [3].

Технология доставки ко-суспензий продемонстрировала высокую репродуктивность доставки доз и функционирование аэрозоля, при этом около 99% всех доз остаются в пределах целевых, и не было обнаружено различий по доставке препаратов из ингаляторов с монопрепаратами и комбинациями [55].

В дополнение к этому, в исследованиях, имитировавших различные сценарии ингаляции препаратов с использованием технологии доставки ко-суспензий (то есть различные уровни встряхивания ингалятора, падение устройства, задержка между встряхиванием и доставкой препарата, различные скорости инспираторных потоков), было показано постоянство доставки доз препаратов [55].

Размер частиц аэрозольных препаратов является ключевым фактором, ответственным за депозицию препаратов в дыхательных путях. При использовании технологии доставки ко-суспензий средний размер частиц комбинации гликопиррония бромид и формотерола составлял около 3 мкм, стандартное геометрическое отклонение - около 1,7 мкм [55-57], а доля частиц экстрамелкодисперсного аэрозоля (то есть размеры частиц менее 1,5 мкм) - около 25%. Данное распределение размеров частиц считается идеальным для одновременной доставки препарата в центральные и периферические ДП [14].

Легочная депозиция при использовании технологии доставки ко-суспензий изучалась с помощью сцинтиграфии у здоровых добровольцев [55]. Легочная депозиция при доставке фиксированной комбинации длительно действующих антихолинергиков/длительно действующих β_2 -агонистов составила $38,4 \pm 10\%$, а выдыхаемая фракция - всего $0,25 \pm 0,26\%$. Соотношение депозиции во внешних и внутренних отделах легких составило $0,57 \pm 0,13$ [55].

Таким образом, технология доставки ко-суспензий способна преодолеть многие технические проблемы, ассоциированные с ДАИ на основе суспензий [3, 5, 9]. Данная технология позволяет комбинировать несколько препаратов в одном ДАИ и снизить потенциал для взаимодействия между препаратами, в то же время поддерживая униформность суспензии, физико-химическую стабильность и постоянство доставленной дозы [53, 54].

Список литературы

1. Huchon G. Metered dose inhalers part and present: advantages and limitations // Eur. Respir. Rev. 1997. Vol. 7, N 41. P. 26-28.
2. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H.C., Devadason S.G. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. P. 1308-1417.
3. Ferguson G.T., Hickey A.J., Dwivedi S. Co-suspension delivery technology in pressurized metered-dose inhalers for multi-drug dosing in the treatment of respiratory diseases // Respir. Med. 2018. Vol. 134. P. 16-23. doi: 10.1016/j.rmed.2017.09.012.
4. Lavorini F. The challenge of delivering therapeutic aerosols to asthma patients // ISRN Allergy. 2013. Vol. 2013. Article ID 102418.
5. Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design // Respir. Care. 2005. Vol. 50, N 9. P. 1177-1190.
6. Dolovich M.B., Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use // Lancet. 2011. Vol. 377. P. 1032-1045.
7. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C., Scaffidi L. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist[®] inhaler and pressurized metered dose inhalers // J. Aerosol Med. 2005. Vol. 18. P. 273-282.
8. Rogueda P. Novel hydrofluoroalkane suspension formulations for respiratory drug delivery // Expert Opin. Drug Deliv. 2005. Vol. 2. P. 625-638.
9. Vehring R., Lechuga-Ballesteros D., Joshi V., Noga B. et al. Co-suspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers // Langmuir. 2012. Vol. 28. P. 15 015-15 023.

10. Cummings R.H. Pressurized metered dose inhalers: chlorofluorocarbon to hydrofluoroalkane transition - valve performance // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. P. s230-s235.
11. Selvam P., Peguin R.P.S., Chokshi U., da Rocha S.R.P. Surfactant design for the 1,1,1,2-tetrafluoroethane-water interface: ab initio calculations and in situ high-pressure tensiometry // *Langmuir.* 2006. Vol. 22. P. 8675-8683.
12. Conti D.S., Grashik J., Yang L., Wu L. et al. Solvation in hydrofluoroalkanes: how can ethanol help? // *J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 64. P. 1236-1244.
13. Crowder T.M., Donovan M.J. Chapter 9: science and technology of dry powder inhalers // *Controlled Pulmonary Drug Delivery* / eds H.D.C. Smyth, A.J. Hickey. New York, NY : Springer, 2011. P. 203-222.
14. 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. Vol. 172. P. 1497-1504.
15. Patton J.S., Byron P.R. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007. Vol. 6. P. 67-74.
16. Fernández Tena A., Casan Clarà P. Deposition of inhaled particles in the lungs // *Arch. Bronconeumol.* 2012. Vol. 48. P. 240-246.
17. Bennett W.D., Smaldone G.C. Human variation in the peripheral air-space deposition of inhaled particles // *J. Appl. Physiol.* 1987. Vol. 62. P. 1603-1610.
18. Newman S.P., Millar A.B., Lennard-Jones T.R. et al. Improvement of pressurised aerosol deposition with Nebuhaler spacer device // *Thorax.* 1984. Vol. 39. P. 935-941.
19. Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E., Mauskopf J. et al. Inhaled cortico-steroids for asthma therapy. Patient compliance, devices, and inhalation technique // *Chest.* 2000. Vol. 117. P. 542-550.
20. Newman S.P. Aerosol generators and delivery systems // *Respir. Care.* 1991. Vol. 36. P. 939-951.
21. Labrun S., Chinet T., Huchon G. Inhaled therapy in asthma: metered-dose inhaler experience // *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1994. Vol. 49, N 3. P. 254-257.
22. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why // *Respir. Med.* 1996. Vol. 90. P. 69-77.
23. Restrepo R.D., Alvarez M.T., Wittnebel L.D., Sorenson H. et al. Medication adherence issues in patients treated for COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008. Vol. 3. P. 371-384.
24. Lechuga-Ballesteros D., Noga B., Vehring R., Cummings R.H. et al. Novel co-suspension metered-dose inhalers for the combination therapy of chronic obstructive pulmonary disease and asthma // *Future Med. Chem.* 2011. Vol. 3. P. 1703-1718.
25. Lechuga-Ballesteros D., Joshi V., Sommerville M., Golden M. et al. Highly efficient dual and triple combination therapies with no coformulation effect for treatment of COPD // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 40, suppl. 56. Article ID P2152.
26. Lechuga-Ballesteros D., Vehring R., Joshi V., Noga B. et al. Triple drug fixed dose combination metered dose inhaler with stable and equivalent drug delivery performance relative to individual and dual subcomponents // *American Thoracic Society (ATS) International Conference, May 18-23, 2012. San Francisco, Calif, 2012.*

27. Matthys H. CFCs and their effect on the ozone layer: the Montreal Protocol and consequences for physicians // *Eur. Respir. Rev.* 1997. Vol. 7, N 41. P. 29-31.
28. June D. Achieving to change: challenges and successes in the formulation of CFC-free MDIs // *Eur. Respir. Rev.* 1997. Vol. 7, N 41. P. 32-34.
29. Tashkin D.P. New devices for asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998. Vol. 101. P. S409-S416.
30. Leach C.L. Safety assessment of the HFA propellant and the new inhaler // *Eur. Respir. Rev.* 1997. Vol. 7, N 41. P. 35-36.
31. Lipworth B.J. Targets for inhaled treatment // *Respir. Med.* 2000. Vol. 94, suppl. D. P. S13-S16.
32. Leach C.L. Safety assessment of the HFA propellant and the new inhaler. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92, suppl. A. P. 3-8.
33. Marshik P.L., Larsen J.S., Leach C.L., Halverson P.C. et al. A novel breath actuated device (Autohaler) consistently actuates during the early phase of inspiration // *J. Aerosol Med.* 1995. Vol. 8. P. 187-195.
34. Newman S.P., Weisz A.W.B., Talaei N. et al. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique // *Thorax.* 1991. Vol. 46. P. 712-716.
35. Crompton G., Duncan J. Clinical assessment of a new breath-actuated inhaler // *Practitioner.* 1989. Vol. 233. P. 268-269.
36. Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. EDICI // *Respir. Med.* 2000. Vol. 94. P. 496-500.
37. Price D.B., Pearce L., Powell S.R., Shirley J. et al. Handling and acceptability of the Easi-Breathe device compared with a conventional metered dose inhaler by patients and practice nurses // *Int. J. Clin. Pract.* 1999. Vol. 53. P. 31-36.
38. Fergusson R.J., Lenney J., McHardy G.J.R., Crompton G.K. The use of a new breath-actuated inhaler by patients with severe airflow obstruction // *Eur. Respir. J.* 1991. Vol. 4. P. 172-174.
39. Diggory P., Bailey R., Vallon A. Effectiveness of inhaled bronchodilator delivery systems for elderly patients // *Age Aging.* 1991. Vol. 20. P. 379-382.
40. Vincken W., Levy M.L., Scullion J. et al. Spacer devices for inhaled therapy: why use them, and how? // *ERJ Open Res.* 2018. Vol. 4. Article ID 000652018
URL: <https://doi.org/10.1183/23120541.00065-2018>.
41. O'Callaghan C., Lynch J., Cant M., Robertson C. Improvement in sodium cromoglycate delivery from a spacer device by use of an antistatic lining, immediate inhalation, avoiding multiple actuations of drug // *Thorax.* 1993. Vol. 48. P. 603-606.
42. O'Callaghan C., Cant M., Robertson C. Delivery of beclomethasone dipropionate from a spacer device: what dose is available for inhalation? // *Thorax.* 1994. Vol. 49. P. 961-964.
43. O'Callaghan C. Spacer devices in the treatment of asthma (editorial) // *BMJ.* 1997. Vol. 314. P. 1061-1062.

44. Barry P.W., O'Callaghan C. The output of budesonide from spacer devices assessed under simulated breathing conditions // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. P. 1205-1210.
45. Barry P.W., O'Callaghan C. The optimum size and shape of spacer devices for inhalational therapy // *J. Aerosol Med.* 1995. Vol. 8. P. 303-305.
46. Finlay W.H., Zuberbuhler P. In vitro comparison of beclomethasone and sal-butamol metered-dose inhaler aerosols inhaled during pediatric tidal breathing from four valved holding chambers // *Chest.* 1998. Vol. 114. P. 1676-1680.
47. Pierart F., Wildhaber J.H., Vrancken I., Devadason S.G. et al. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 13. P. 673-678.
48. Agertoft L., Pedersen S. Influence of spacer device on drug delivery to young children with asthma // *Arch. Dis. Child.* 1994. Vol. 71. P. 217-220.
49. Bisgaard H., Anhoj J., Klug B., Berg E. A non-electrostatic spacer for aerosol delivery // *Arch. Dis. Child.* 1995. Vol. 73. P. 226-230.
50. Idris A.H., McDermott M.F., Raucci J.C., Morrabel A. et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer // *Chest.* 1993. Vol. 103. P. 665-672.
51. Mandelberg A., Chen E., Noviski N., Priel I.E. Nebulized wet aerosol treatment in emergency department is it essential? Comparison with large spacer device for metered-dose inhaler // *Chest.* 1997. Vol. 112. P. 1501-1505.
52. Rodrigo C., Rodrigo G. Therapeutic response patterns to high and cumulative doses of salbutamol in acute severe asthma // *Chest.* 1998. Vol. 113. P. 593-598.
53. Joshi V., Lechuga-Ballesteros D., Flynn B., Vehring R. et al. Development of mono, dual and triple combination pMDIs without co-formulation effect // *Respiratory Drug Delivery Europe (RDD Europe 2011) Meeting, May 3-6, 2011. Berlin, Germany, 2011.*
54. Reisner C., Fernandez C., Darken P., DePetrillo P. et al. Pearl's PT010 triple combination provides comparable budesonide exposure to Symbicort and comparable glycopyrronium and formoterol exposure to PT003 // *Eur. Re-spir. J.* 2014. Vol. 44, suppl. 58. P. 1891.
55. Mack P., Doty A., Schroeder J., Vang K. et al. Drug delivery from a novel LAMA/LABA co-suspension technology of glycopyrrolate/formoterol fixed-dose combination MDI: evidence of consistency, robustness and patient-use reliability // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 193. Abstr. A5839.
56. Taylor G., Warren S., Orevillo C., Maes A. et al. Pulmonary deposition of a novel LAMA/LABA Co-Suspension? Technology glycopyrronium/formoterol (GFF) MDI in healthy subjects (PT003020) // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol. 48, suppl. 60. Article ID OA4834.
57. Vos W., De Backer J., Schroeder J., Sommerville M. et al. In silico assessment of airway deposition using functional respiratory imaging for mono, dual and triple combination co-suspension metered dose inhaler formulations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 193. Abstr. A5811.

Глава 5. ЭКСТРАМЕЛКОДИСПЕРСНЫЕ ДОЗИРОВАННЫЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ (В.В. АРХИПОВ)

Введение

Эволюция устройств для доставки препаратов в ДП характеризуется созданием ингаляторов, обеспечивающих все более высокую легочную депозицию. Если в 70-х годах XX в. лучшие ингаляционные устройства гарантировали поступление в легкие не более 15% номинальной дозы, то в 80-х годах появилась возможность увеличить степень депозиции до 30%, а в последние десятилетия были созданы ингаляторы, способные доставить в ДП более 50% дозы [1].

Размер частиц и уровень депозиции

Аэрозоль, который образует ДАИ, представляет собой смесь частиц различного диаметра. После ингаляции в дыхательных путях осаждаются частицы диаметром от 1,1 до 4,7 мкм [1]. Более крупные частицы задерживаются в ротоглотке, а частицы размером менее 1 мкм поступают в альвеолы или покидают ДП с выдыхаемым воздухом.

Легочную депозицию можно оптимизировать, увеличив долю частиц размером менее 4,7 мкм. На практике это означает уменьшение среднего диаметра частиц¹, которые производит ингалятор. Использование аэрозолей с более мелкими частицами увеличивает как общую депозицию препарата, так и количество препарата, оседающего в периферических дыхательных путях [2]. Именно поэтому в последние годы усилия разработчиков были сосредоточены на создании ДПИ и ДАИ, способных продуцировать более мелкие частицы.

¹ Для оценки размеров частиц аэрозолей применяется величина масс-медианного аэродинамического диаметра (MMAD), который соответствует диаметру средней по массе частицы аэрозоля.

Создание мелкодисперсных порошков для ДПИ технически существенно сложнее и дороже, чем производство мелкодисперсных ДАИ. Между частицами порошка возникает адгезивное взаимодействие, которое приводит к образованию достаточно крупных агрегатов. Таким образом, конструкция ингалятора должна предусматривать эффективную дезагрегацию частиц, а размер частиц, которые создает порошковый ингалятор (ПИ), обратно пропорционален скорости вдоха, так как увеличение скорости воздушного потока облегчает разрушение агрегатов [2]. В результате лучшие порошковые ингаляторы способны создавать частицы с средним диаметром до 2 мкм, что обеспечивает легочную депозицию на уровне 35-38% [3, 4].

По сравнению с порошковыми ингаляторами ДАИ способны создавать частицы существенно меньшего диаметра (MMAD 1 мкм). Кроме того, депозиция жидкостных частиц в легких выше, чем депозиция твердых частиц аналогичного размера, так как при столкновении с анатомическими препятствиями крупные жидкие частицы способны дробиться на более мелкие и продолжать движение по ДП. Таким образом, современные ДАИ могут обеспечить легочную депозицию, превышающую 50% [11].

Бесфреоновые аэрозоли

Депозиция частиц, которые образует ДАИ, зависит от ряда условий. В первую очередь речь идет о пропелленте - быстроиспаряющейся при комнатной температуре жидкости, пары которой создают давление, выталкивающее препарат из баллончика ДАИ. В замкнутом пространстве баллончика ДАИ давление испаряющегося пропеллента останется постоянным¹, что обеспечивает точность дозирования. Давление про-пеллента также определяет скорость, с которой аэрозоль покидает ДАИ, и в меньшей степени время выделения аэрозоля.

Под влиянием международного запрета на использование аэрозолей, содержащих хлорфторуглерод, в середине 80-х годов XX в. многие компании были вынуждены начать поиск новых пропеллентов, использование которых не будет отрицательно влиять на озоновый слой Земли. Выбор пал на гидрофторалканы: HFA-134a (в ингаляторах, содержащих беклометазона дипропионат и флутиказона пропионат) и HFA-227 (бу-десонид) [5].

¹ Когда пропеллента в баллончике ДАИ остается мало, это правило нарушается, поэтому доза препарата в последних ингаляциях может варьировать.

Принято считать, что переход на новые пропелленты позволил увеличить степень легочной депозиции ГКС и, как следствие, эффективность терапии. Однако это положение относится не ко всем ГКС. Например, размеры аэрозольных частиц и активность флутиказона пропионата в ингаляторах на основе HFA и CFC практически не отличается (табл. 5.1) [6]. Это же относится к ДАИ, содержащим будесонид [7].

Следовательно, дополнительные преимущества от перехода на бесфреоновые пропелленты получили ДАИ, содержащие беклометазона дипропионат. За счет уменьшения размера частиц и увеличения легочной депозиции (см. табл 5.1) активность беклометазона дипропионата в виде HFA-аэрозоля примерно в 2,5 раза выше, чем у беклометазона дипропионата на основе CFC [8]. Таким образом, при переходе на новые бесфреоновые ингаляторы следовало снижать дозу беклометазона дипропионата примерно в 2 раза, в то время как ингаляторы, содержащие флутиказона пропионат или будесонид, не требовали коррекции дозы¹.

Таблица 5.1. Сравнительная характеристика дозированных аэрозольных ингаляторов

Препарат	Источник	Форма	Пропеллент	ММАД, мкм	Депозиция, %
Бекловент® (беклометазона дипропионат)	[9, 10]	Суспензия	CFC	3,36	5
Кленил* (беклометазона дипропионат)	[11]	Раствор	HFA-134a + нитроглицерин	2,9	Нет данных
Qvar® (беклометазона дипропионат)	[10, 11]	Раствор	HFA-134a	1,07	56
Фостер* (беклометазона дипропионат + формотерол)	[12]	Раствор	HFA-134a	1,3	34

¹ Чтобы облегчить переход на бесфреоновые ДАИ, был разработан HFA-ингалятор, содержащий беклометазона дипропионат, который по размеру частиц и уровню депозиции не отличался от традиционных CFC-ингаляторов (Кленил* - см. табл. 5.1).

Окончание табл. 5.1

Препарат	Источник	Форма	Пропеллент	ММАД, мкм	Депозиция, %
Фликсотид*(флутиказона пропионат)	[13, 14]	Суспензия	CFC	2,4-2,6	26,4

Фликсотид* (флутиказона пропионат)	[14, 15]	Суспензия	HFA-134a	2,8-3,2	26,6
Альвеско* (циклесонид)	[15]	Раствор	HFA-134a	1.1	55
Пульмикорт* (будесонид)	[16, 17]	Суспензия	CFC	ок. 4	15-18

Последствия перехода на новые бесфреоновые пропелленты можно оценивать по-разному. Принято считать, что скорость выделения аэрозоля у ДАИ, содержащих HFA, в целом ниже, чем в ингаляторах на основе фреона. Это обстоятельство позволяет увеличить доставку препарата в легкие и уменьшить орофарингеальную депозицию ГКС¹.

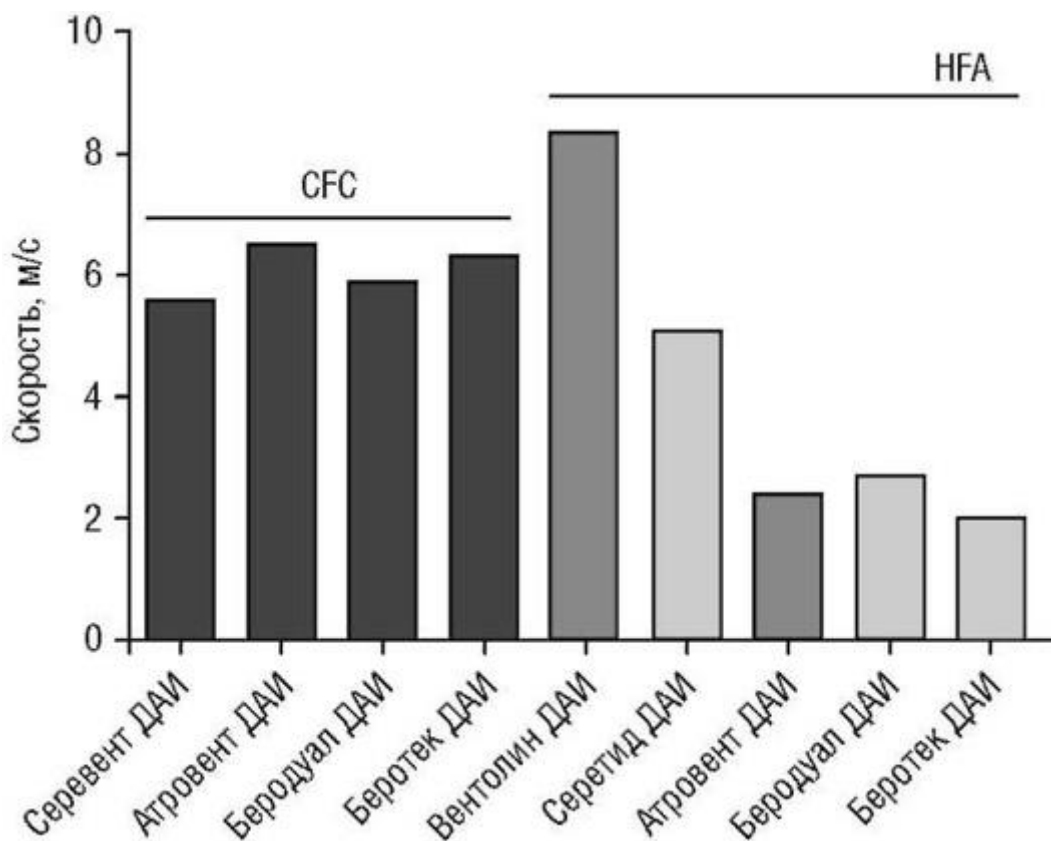


Рис. 5.1. Начальная скорость потока аэрозоля у ингаляторов на основе хлорфторуглерода (CFC) и гидрофторалкана (HFA); ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор

¹ Высокая скорость движения частиц приводит к тому, что большинство аэрозольных частиц (до 80%) по инерции сталкивается с языком и задней стенкой глотки, вместо того, чтобы с потоком воздуха поступать в ДП.

Однако, как показали исследования [18], скорость потока аэрозоля у ДАИ зависит не только от пропеллента, но и от ряда конструктивных особенностей ингалятора (рис. 5.1). Важно отметить, что время выделения аэрозоля в большинстве ДАИ на основе CFC и HFA примерно одинаково (в среднем около 0,2 с) [19], таким образом, бесфреоновые пропелленты не способны облегчить координацию между активацией ингалятора и вдохом больного.

С другой стороны, снижение скорости потока аэрозоля у ряда ДАИ, содержащих HFA, позволяет более чем в 2 раза уменьшить орофарингеальную депозицию (табл. 5.2) и уменьшить риск местных и системных (после проглатывания) нежелательных эффектов ИГКС. Это обстоятельство имеет большое значение при использовании препаратов, способных абсорбироваться в ЖКТ (беклометазона дипропионат, [будесонид](#)).

Таблица 5.2. Депозиция препарата в ротоглотке

Препарат	Пропеллент	Депозиция в ротоглотке, %	Источник
Флунизолид	CFC	72	[21]
Флунизолид	HFA	60	[22]
Беклометазона дипропионат	CFC	ок. 80	[11]
Беклометазона дипропионат	HFA (Фостер [®])	53	[13]
Беклометазона дипропионат	HFA (Qvar [®])	38	[11]
Циклесонид	HFA	33	[15]

Однако более современные ИГКС, такие как флутиказона пропио-нат, [мометазона фуроат](#) и [циклесонид](#), практически не абсорбируются в ЖКТ [19]. Помимо этого, [циклесонид](#) представляет собой пролекар-ство, которое практически не активируется в полости рта [20], что снижает риск местных нежелательных эффектов независимо от степени депозиции в ротоглотке. Таким образом, и это преимущество бесфреоновых ДАИ не является универсальным.

При вдыхании аэрозолей, содержащих CFC, некоторые больные вынуждены прервать вдох из-за эффекта охлаждения, который обусловлен быстрым испарением CFC при температуре человеческого тела в ротоглотке [23]. У ряда больных эффект охлаждения может вызывать рефлексорный бронхоспазм и быть причиной индивидуальной непереносимости ДАИ. В этом плане применение HFA создает меньше проблем, благодаря менее выраженному эффекту охлаждения.

Наконец, уменьшение средних размеров частиц аэрозоля в ингаляторах на основе HFA само по себе еще не гарантирует высокого уровня депозиции. Например, было показано, что у ингаляторов, продуцирующих около 20% частиц диаметром менее 5 мкм¹, степень депозиции может варьировать в диапазоне от 8 до 20% в зависимости от действующего вещества [24].

Таким образом, можно согласиться с мнением экспертов, которые полагают, что переход на новые пропелленты не обеспечил решительных преимуществ в плане увеличения эффективности и безопасности ГКС-терапии [25].

Проблема терапии малых дыхательных путей

В исследованиях было показано, что применение мелкодисперсных частиц теоретически позволяет существенно увеличить периферическую депозицию [2]. Это очень актуальная задача, учитывая, что роль малых ДП² в патогенезе БА в последнее время подверглась существенному пересмотру [26].

Теоретически в малых дыхательных путях осаждаются частицы размером не более 2 мкм. Однако такие мелкие частицы аэрозоля содержат небольшое количество препарата, так как основная часть дозы приходится на более крупные частицы. К тому же общая поверхность периферических бронхиол оценивается как 95,5% общей площади ДП [27]. Эти два обстоятельства приводят к тому, что концентрация препаратов на поверхности малых ДП оказывается примерно в 100140 раз меньше, чем в крупных бронхах [2].

Следовательно, применение ИГКС в виде ДАИ на основе HFA само по себе не может гарантировать доставку достаточной концентрации препаратов в периферические отделы ДП.

¹ Доля частиц оптимального размера (fine particle fraction - FPF) оценивается как доля частиц диаметром менее 4,7 мкм (в ряде случаев в качестве верхнего лимита размера таких частиц применяются другие значения диаметра частиц: 5 или 3,1 мкм).

² Малые ДП - бронхиолы диаметром менее 2 мм.

Экстремелкодисперсные аэрозоли

Большинство препаратов для ингаляционной терапии практически нерастворимы в пропеллентах. Таким образом, на выходе из ингалятора лекарственное средство представлено суспензией, в состав которой входят жидкий пропеллент и твердые частицы препарата. Во время активации ДАИ создает около 540 млн аэрозольных частиц, но только 1% этих микроскопических капель содержит твердые частицы действующего вещества [28]. При этом вероятность того, что препарат окажется в капле малого диаметра существенно меньше.

Именно поэтому дальнейшим путем оптимизации аэрозолей на основе HFA было создание ингаляторов, в которых ГКС представлен в виде раствора. К сожалению, данная технология применима далеко не для всех препаратов: растворы ряда ГКС неустойчивы, в результате препарат быстро осаждается в виде кристаллов на внутренней поверхности баллончика [29]. В настоящее время технологии производства растворов ГКС разработаны для циклесонида и беклометазона дипропионата.

Основным преимуществом раствора является возможность перераспределить основную массу препарата на более мелкие частицы аэрозоля. Например, в суспензии беклометазона дипропионата на долю частиц размером менее 2 мкм приходится чуть больше 30% дозы ГКС, а в растворе такие же частицы несут более 80% массы препарата [10]. Ингаляторы, содержащие ГКС в виде раствора, следует рассматривать как экстремелкодисперсные аэрозоли, так как в них значительная масса препарата приходится на наиболее мелкие частицы.

Создание экстремелкодисперсных аэрозолей позволило качественно изменить доставку препаратов в ДП. Речь идет не только об общем увеличении доставки препаратов в легкие, которая составляет от 34% дозы [беклометазон + [формотерол](#) (Фостер*)] до 55-56% [Qvar®, цикле-сонид (Альвеско*)] (см. табл. 5.3). Экстремелкодисперсные аэрозоли позволили коренным образом изменить распределение ГКС в дыхательных путях. Так, исследования с применением трехмерной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (КТ) показали, что после вдыхания циклесонида 76% препарата поступает в наружные слои легких, примерно соответствующие области малых ДП. Причем в наиболее наружно расположенный слой легочной паренхимы (слой 6 на рис. 5.2) поступает 29,4% циклесонида [15]. Для сравнения: периферическая депозиция ГКС, назначенных в виде обычных ДАИ со спей-сером, оценивается на уровне 36% [30].

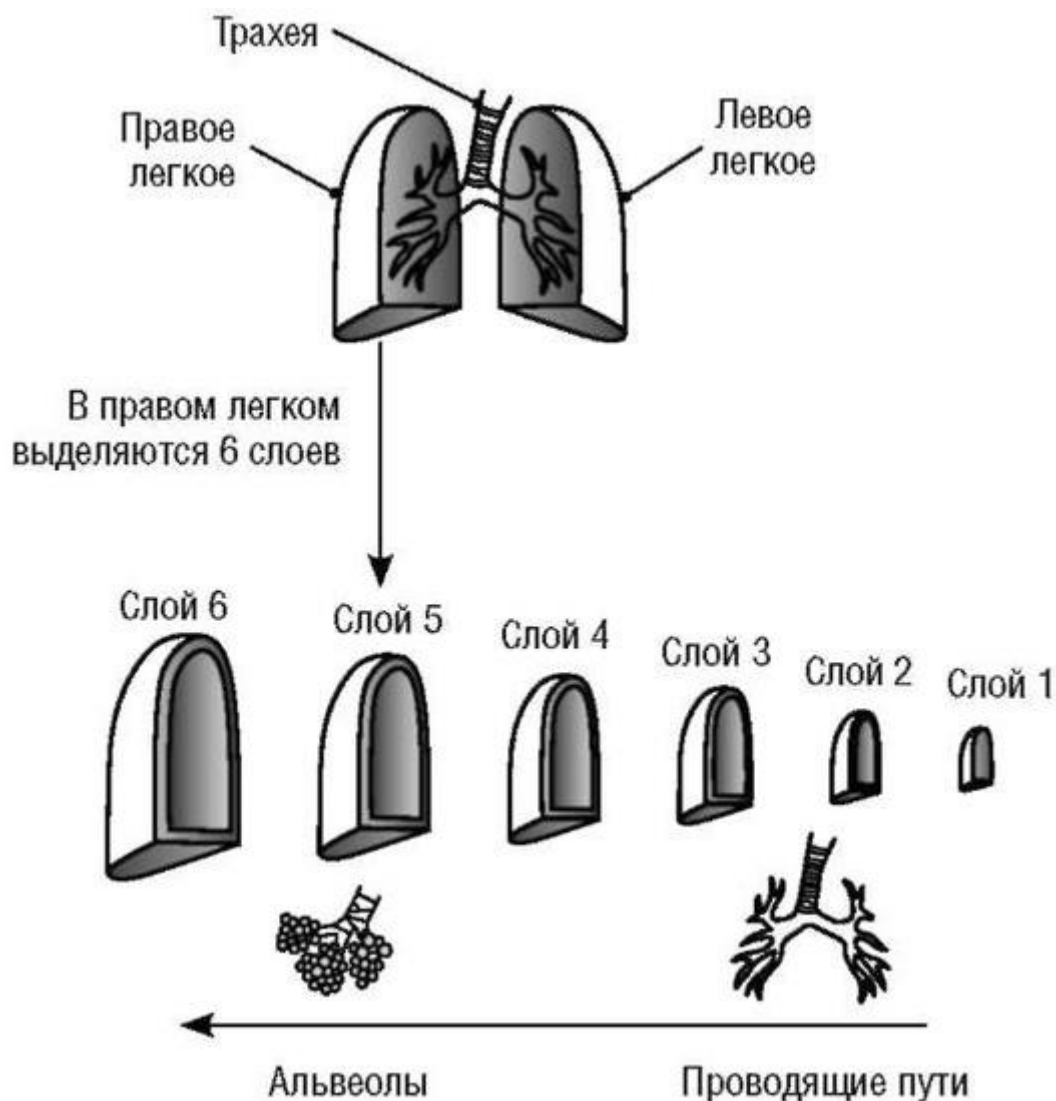


Рис. 5.2. Принцип оценки распределения препаратов методом трехмерной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (Newman S., Salmona A. et al., 2006)

Только экстрамелкодисперсные ДАИ могут рассматриваться в качестве препаратов для терапии воспаления в малых дыхательных путях. Например, в ходе клинических исследований было показано, что экстрамелкодисперсный циклесонид (Альвеско*) способен снижать концентрацию оксида азота (NO), образующегося именно в малых дыхательных путях (так называемая альвеолярная фракция NO) [31]. В другом исследовании, где экстрамелкодисперсный циклесонид сравнивался с флути-казона пропионатом, способность снижать сопротивление малых ДП¹ и число эозинофилов в стимулированной мокроте были зарегистрированы только у циклесонида [32].

Одновременно с этим общая активность ГКС, назначенных в виде экстрамелкодисперсных ДАИ, существенно выше: применение таких аэрозолей на 19% увеличивает шансы достижения общего контроля над астмой [33].

Другая область применения этих препаратов - педиатрическая практика: просвет ДП у детей значительно меньше, чем у взрослых, поэтому депозиция препаратов при их назначении в виде обычных ДАИ и ДПИ у детей существенно ниже, чем у взрослых [34].

¹ Оценивалась методом импульсной осциллометрии.

Еще одна особенность ингаляторов, продуцирующих экстрамелкодисперсные аэрозоли, - способность обеспечивать относительно высокую депозицию даже в условиях плохой техники выполнения ингаляций. Например, при назначении Qvar® в легкие поступает до 55% дозы. Если больной активирует ингалятор несколько раньше или позже того, как начинает вдох, депозиция снижается до 37 и 50% соответственно [35], то есть, несмотря на ошибки больного, в его легкие попадает больше препарата, чем при использовании большинства других моделей ДАИ [36].

Другой распространенной ошибкой больных является слишком быстрый вдох. Двигаясь с большей скоростью частицы по инерции сталкиваются со стенками верхних и проксимальных ДП, что снижает общую и особенно периферическую депозицию ГКС. Однако это в большей степени относится к более крупным частицам, обладающим большей инерцией. При этом быстрый вдох практически не влияет на депозицию мелких частиц (рис. 5.3), а в экстрамелкодисперсных растворах ГКС именно на эти частицы приходится основная доля массы препарата.

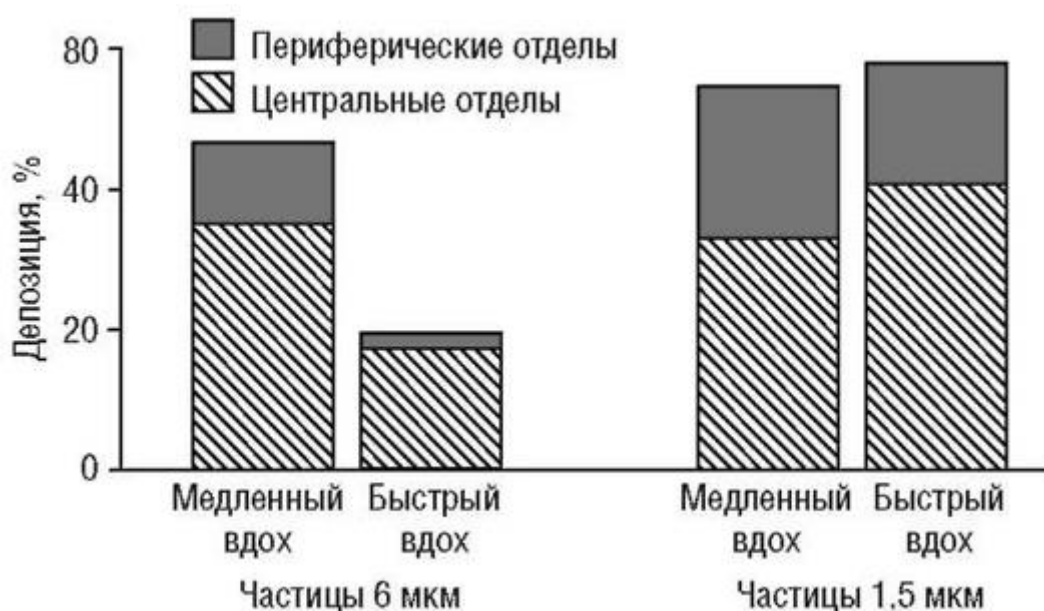


Рис. 5.3. Зависимость депозиции препарата в различных отделах респираторного тракта от размера частиц и скорости вдоха (Usmani A.S., 2012)

Проблемы, связанные с применением экстрамелкодисперсных аэрозолей

Число препаратов, которые выпускаются в виде экстрамелкодисперсных аэрозолей, пока еще невелико (табл. 5.3). На российском рынке эта группа представлена циклесонидом (Альвеско*) и комбинацией беклометазона дипропионата и формотерола (Фостер*).

Таблица 5.3. Экстрамелкодисперсные дозированные аэрозольные ингаляторы (Ganderton D., Lewis D., Davies R. et al., 2002; Cripps A., Riebe M., Schulze M. et al., 2000; Thorsson L., Edsbäcker S., Conradson T.B., 1994)

Препарат	Qvar®	Фостер*	Альвеско*
Действующее вещество	Беклометазона дипропионат	Беклометазона дипропионат + формотерол	Циклесонид
MMAD, мкм	1,07	1,3	1,1

Депозиция в ротоглотке, %	33	53	33
Депозиция в легких, %	56	34	55

В целом ряде исследований было показано, что экстрамелкодисперсные ДАИ позволяют добиться контроля над астмой при использовании более низких доз ГКС. Вместе с тем остается открытым вопрос безопасности ГКС, обладающих высокой степенью легочной депозиции. Дело в том, что абсорбция ГКС в системный кровоток происходит не только в ЖКТ, но и в дыхательных путях [37]. Например, биодоступность флутиказона пропионата при назначении внутрь составляет менее 1%, так как препарат практически полностью метаболизируется при первом прохождении через печень. Однако биодоступность флути-казона пропионата после назначения в виде ингаляции (ДАИ + спей-сер) достигает 21,4% у здоровых добровольцев и 10,1% у больных БА умеренного и тяжелого течения¹ [38]. В одном из исследований будесо-нида было показано, что увеличение легочной депозиции препарата примерно в 2 раза (с 15 до 32%) сопровождается увеличением концентрации препарата в плазме крови, несмотря на то, что увеличение доставки препарата в легкие сопровождается уменьшением доли препарата, которая осаждается в полости рта и поступает в ЖКТ [17]. На основании этих примеров можно сделать вывод о том, что поступление ГКС в системный кровоток через легкие имеет ведущее значение по сравнению с абсорбцией препаратов в ЖКТ [39]. Таким образом, увеличение легочной депозиции может значительно увеличить количество препарата, поступающего в системный кровоток:

¹ Существенно меньшая биодоступность флутиказона пропионата у астматиков по сравнению со здоровыми добровольцами объясняется, по-видимому, наличием бронхообструкции, которая уменьшает легочную депозицию препарата.

экстрамелкодисперсные частицы¹ путем диффузии способны достигать респираторных бронхиол и альвеол, где препарат практически полностью абсорбируется в кровь. Например, в исследовании J.P. Seale и L.I. Harrison [40] испытуемые получали ингаляции беклометазона ди-пропионата в виде обычного аэрозоля (ММАД 3 мкм) и ингалятора с мелкодисперсными частицами (ММАД 1 мкм). Во втором случае концентрация беклометазона дипропионата в крови оказалась примерно на 1/3 выше, чем в первом, при том что мелкодисперсный беклометазона дипропионат был назначен в дозе 200 мкг, а обычный - 400 мкг. Аналогичные результаты были получены в исследовании O. Holz и соавт. [41]: в то время как концентрация обычного и мелкодисперсного беклометазона дипропионата в тканях бронхов практически не различалась, концентрация активного метаболита беклометазона дипропио-ната в крови оказалась почти в 2 раза выше после использования ингалятора, продуцирующего мелкодисперсные частицы.

В плане безопасности циклесонид обладает несомненными преимуществами по сравнению с ДАИ, содержащими беклометазона дипро-пионат. Общая (через ЖКТ и в легких) биодоступность циклесонида составляет менее 1% дозы. Благодаря этому препарат безопасен даже при назначении в виде мелкодисперсного аэрозоля, обеспечивающего легочную депозицию препарата на уровне 55% [15].

Другая особенность циклесонида, повышающая его безопасность, - активация препарата непосредственно в месте действия. Как таковая, молекула циклесонида обладает низкой ГКС-активностью (относительная аффинность² - 12). Однако в эпителии ДП циклесонид гидролизу-ется до активного десциклесонида, способного активно связываться с ГКС-рецепторами (аффинность - 1200) [42]. При этом в эпителии ротоглотки, кожных покровов и в плазме крови циклесонид относительно стабилен и лишь в незначительной степени превращается в свою активную форму [43]. Это свойство препарата снижает риск развития местных (в ротоглотке) и системных нежелательных эффектов.

В клетках ДП циклесонид способен образовывать эфиры с жирными кислотами (олеаты и пальмитаты циклесонида). Эфиры циклесонида не обладают ГКС-активностью. Эстерификация этих ГКС обратима, следовательно, когда концентрация свободного препарата в клетках снижается, эстерифицированная фракция под воздействием липаз восстанавливается до свободного препарата [43]. Эфиры циклесонида

¹ Частицы диаметром менее 0,1 мкм.

² По отношению к дексаметазону, аффинность которого принята как 100.

обладают высокой липофильностью и задерживаются в клетках значительное время. Таким образом, эстерификация существенно удлиняет время пребывания препарата в дыхательных путях, а значит, и продолжительность действия [21]. Благодаря этому можно назначать циклесонид 1 раз в сутки. Важно, что эстерификация снижает системную абсорбцию препарата и делает лечение более безопасным.

Учитывая сказанное, циклесонид отличается высокой степенью легочной депозиции (не уступая в этом беклометазона дипропионату и Qvar®) и при этом существенно безопаснее по сравнению с беклометазона дипропионатом. Это позволяет рассматривать циклесонид в качестве оптимального экстрамелкодисперсного ДАИ из числа существующих.

Заключение

Ингаляторы, обеспечивающие высокий уровень депозиции ГКС в легких, позволяют, с одной стороны, оптимизировать терапию БА у детей, у курящих, пожилых, а также при преобладании ночных симптомов астмы, то есть при фенотипе астмы с преимущественным поражением малых ДП. С другой стороны, высокая депозиция дает возможность нивелировать роль ошибок в технике ингаляций и сократить расходы, связанные с терапией. Таким образом, применение экстрамелкодисперсных ДАИ представляется универсальным решением для оптимизации терапии БА. В ряду имеющихся в настоящее время экстрамелкодисперсных ДАИ наиболее высокий уровень депозиции препарата в легких обеспечивается при использовании циклесонида. Кроме того, циклесонид - единственный ДАИ, у которого высокая депозиция в легких не сопровождается повышенной абсорбцией ГКС в системный кровоток.

Список литературы

1. Bisgaard H., O'Callaghan C., Smaldone G.C. Drug Delivery to the Lung. Boca Raton : CRC Press, 2001. 536 p.
2. Atkins P.J. Dry powder inhalers: an overview // Respir. Care. 2005. Vol. 50, N 10. P. 1304-1312.
3. Granlund K.M., Asking L., Lindblad T. et al. An in-vitro comparison of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol in dry powder inhalers // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 16, suppl. 31. P. 455s.
4. Yang T.T., Li S., Wyka B., Kenyon D. Drug delivery performance of the mometasone furoate dry powder inhaler // J. Aerosol Med. 2001. Vol. 14, N 4. P. 487-494.
5. O'Callaghan C., Wright P. The metered-dose inhaler // Drug Delivery to the Lung / eds H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G.C. Smaldone. New York : Marcel Dekker, 2002. P. 337-370.

6. McCallister J.W., Moore W.C. Hydrofluoroalkane preparations of fluticasone propionate // *Expert Rev. Respir. Med.* 2008. Vol. 2, N 4. P. 433-442.
7. Escribano A., Tutuncu A., Löhr I., Carlholm M. et al. Clinical comparability between the CFC and HFA budesonide pressurized metered-dose inhalers in paediatric patients with asthma: a randomised controlled trial // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. P. 1085-1092.
8. Busse W.W., Brazinsky S., Jacobson K. et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. P. 1215-1222.
9. Dolovich M. New delivery systems and propellants // *Can. Respir. J.* 1999. Vol. 6, N 3. P. 290-295.
10. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 12, N 6. P. 1346-1353.
11. Ganderton D., Lewis D., Davies R. et al. Modulite: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers // *Respir. Med.* 2002. Vol. 96, suppl. D. P. S3-S8.
12. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010. Vol. 23, N 3. P. 137-148.
13. Cripps A., Riebe M., Schulze M., Woodhouse R. Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers // *Respir. Med.* 2000. Vol. 94, suppl. B. P. S3-S9.
14. Johnson M. Fluticasone propionate: pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of different aerosol delivery systems // *Respiratory Drug Delivery VI*. Buffalo Grove, IL : Interpharm Press, 1998. Vol. 1. P. 61-70.
15. Newman S., Salmon A., Nave R., Drollmann A. High lung deposition of ^{99m}Tc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100, N 3. P. 375-384.
16. Thorsson L., Edsbäcker S., Conradson T.B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7, N 10. P. 1839-1844.
17. Mitchell J.P., Nagel M.W., Archer A.D. Size analysis of a pressurized metered dose inhaler-delivered suspension formulation by the API Aerosizer time-of-flight aerodynamic particle size analyzer // *J. Aerosol Med.* 1999. Vol. 12, N 4. P. 255-264.
18. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers // *J. Aerosol Med.* 2005. Vol. 18, N 3. P. 273-282.
19. Cerasoli F. Jr. Developing the ideal inhaled corticosteroid // *Chest.* 2006. Vol. 130, N 1. Suppl. P. 54S-64S.
20. Nave R., McCracken N. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data // *J. Asthma Allergy.* 2008. Vol. 1. P. 11-18.
21. Newman S.P., Brown J., Steed K.P., Reader S.J. et al. Lung deposition of fe-noterol 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, N 4. P. 957-963.

22. Richards J., Hirst P., Pitcairn G. et al. Deposition and pharmacokinetics of flunisolide delivered from pressurized inhalers containing non-CFC and CFC propellants // *J. Aerosol Med.* 2001. Vol. 14, N 2. P. 197-208.
23. Rau J.L. The inhalation of drugs: advantages and problems // *Respir. Care.* 2005. Vol. 50. P. 367-382.
24. Newman S.P. How well do in vitro particle size measurements predict drug delivery in vivo? // *J. Aerosol Med.* 1998. Vol. 11, suppl. 1. P. S97-S104.
25. Kelly H.W. Comparison of inhaled corticosteroids: an update // *Ann. Pharmacother.* 2009. Vol. 43, N 3. P. 519-527.
26. Usmani O.S. Treating the small airways // *Respiration.* 2012. Vol. 84, N 6. P. 441-453.
27. Weibel E.R. Design of airways and blood vessels considered as branching trees // *The Lung: Scientific Foundations / eds-in-chief R.G. Crystal, J.B. West.* New York : Raven Press, 1991. Vol. 1. P. 711-720.
28. Stein S.W. Estimating the number of droplets and drug particles emitted from MDIs // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2008. Vol. 9, N 1. P. 112-115.
29. Steckel H., Wehle S. A novel formulation technique for metered dose inhaler (MDI) suspensions // *Int. J. Pharm.* 2004. Vol. 284, N 1-2. P. 75-82.
30. Thorsson L., Kenyon C., Newman S.P., Borgström L. Lung deposition of budesonide in asthmatics: a comparison of different formulations // *Int. J. Pharm.* 1998b. Vol. 168. P. 119-127.
31. Cohen J., Douma W.R., ten Hacken N.H. et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 31, N 6. P. 1213-1220.
32. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma // *Allergol. Int.* 2010. Vol. 59. P. 59-66.
33. Colice G., Martin R.J., Israel E. et al. Asthma outcomes and costs of therapy with extrafine beclomethasone and fluticasone // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 132. P. 45-54.
34. Pedersen S. First European ADMIT Conference on Inhalation Devices in Asthma and COPD. 2008.
35. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E., Boudreau R.J. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler // *J. Aerosol Med.* 2005. Vol. 18. P. 379-385.
36. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist E., Boudreau R.J. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluoro-carbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone // *Chest.* 2002. Vol. 122. P. 510-516.
37. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety // *Respir. Med.* 1997. Vol. 91, suppl. A. P. 22-28.
38. Brutsche M.H., Brutsche I.C., Munawar M. et al. Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 556-561.
39. Lipworth B.J. New perspectives on inhaled drug delivery and systemic bioactivity // *Thorax.* 1995. Vol. 50, N 2. P. 105-110.

40. Seale J.P., Harrison L.I. Effect of changing the fine particle mass of inhaled beclomethasone dipropionate on intrapulmonary deposition and pharmacokinetics // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92, suppl. A. P. 9-15.
41. Holz O., Zühlke I., Einhaus M. et al. Direct measurement of BDP and 17-BMP in bronchial and peripheral lung tissue after inhalation of HFAs CFC-driven aerosols // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 17, N 4. P. 233-238.
42. Nave R., Meyer W., Fuhst R., Zech K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of cicle-sonide // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 18, N 6. P. 390-396.
43. Nave R., McCracken N. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data // *J. Asthma Allergy.* 2008. Vol. 1. P. 11-18.

Глава 6. ДОЗИРОВАННЫЕ ПОРОШКОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ (С.Н. АВДЕЕВ)

Введение

Дозированный порошковый ингалятор представляет собой устройство, которое доставляет лекарственный препарат в ДП пациента в виде сухого порошка [1, 2]. ДПИ соответствуют большинству критериев «идеальных» устройств доставки [3]: так, в ДПИ не применяются про-пелленты, они предлагают упрощение техники ингаляции, улучшают процесс синхронизации пациента с ингалятором и комплаенс к терапии, обеспечивают достаточно высокую депозицию препарата в легких, уменьшают вариабельность ингаляционных доз, риск развития локальных и системных побочных эффектов и, наконец, значительно улучшают состояние пациентов [4-7]. Более того, наиболее современные устройства отвечают самым высоким требованиям пациента, так как для подготовки к ингаляции необходимо минимальное число шагов.

История развития дозированных порошковых ингаляторов

Официально первым ДПИ считается ингалятор Spinhaler (Rhone-Pulenc Rorer) (рис. 6.1, см. цв. вклейку), созданный с целью обеспечения доставки в легкие высоких доз хромоглициевой кислоты (Хромогликата натрия*) [8]. Однако следует признать, что порошковые ингаляционные системы были известны уже довольно давно. Например, в 1889 г. в Англии F.A. Roe запатентовал устройство, предназначенное для ингаляции тонкодисперсного порошка карболовой кислоты (фенола), - Carbolic smoke ball (рис. 6.2, см. цв. вклейку) [9]. Ингаляции лекарственного препарата проводилась через нос или рот больного и использовались как для лечения БА и сенной лихорадки, так и для профилактики простудных заболеваний. В 40-е годы прошлого столетия были известны два ДПИ со сходными названиями - Aerohalor применялся для ингаляции пенициллина (рис. 6.3, см. цв. вклейку) [10], и Aerohaler - для ингаляции изопреналина [11]. К сожалению, данные устройства очень недолго использовались в ингаляционной терапии.

Настоящий интерес к ДПИ значительно возрос только после появления в 1971 г. ингалятора Spinhaler. Оказалось, что новый тип устройств доставки аэрозоля позволяет успешно решить проблему координации «больной-ингалятор», так как в основе работы ДПИ был заложен принцип высвобождения лекарственного препарата в ответ на инспираторное усилие больного (активация вдохом). Достоинствами ДПИ являются их портативность, компактность, удобство и относительная простота (не у всех моделей!) [4, 7, 12]. Кроме того, бурному развитию новых ДПИ способствовало создание мультинационального соглашения, направленного на ограничение производства и использования фреонов (Монреальский протокол), так как ДПИ справедливо рассматривались как важная альтернатива традиционным СФС-ингаля-торам. В подавляющем большинстве случаев ДПИ применяются для терапии заболеваний ДП, таких как БА, ХОБЛ, хронический бронхит, МВ и др. [10]. Однако в настоящее время ДПИ также используются и для других целей, например доставки в организм пациента таких препаратов, как протеины, пептиды, вакцины [13].

Типы дозированных порошковых ингаляторов

В настоящее время используется два основных дизайна ДПИ. Первый известен как «пассивный, управляемый пациентом, дизайн», который зависит от инспираторного усилия пациента, то есть для ингаляции аэрозоля сухого порошка необходим адекватный инспираторный поток, создаваемый пациентом. Второй дизайн - «активный, или со вспомогательной энергией», то есть данный тип ДПИ не требует от пациента создания высокого инспираторного потока [14].

Согласно предложению некоторых экспертов, все ДПИ могут быть разделены на три генерации [15]: 1-я - однодозовые ДПИ; 2-я - мультидозовые ДПИ; 3-я - ДПИ «со вспомогательной энергией». В табл. 6.1 приведены примеры ДПИ всех трех генераций.

В однодозовых ДПИ активный препарат находится внутри желатиновой капсулы, которая перед каждой ингаляцией перфорируется специальными иглами. К классу однодозовых капсульных ДПИ относятся как более ранние модели (Rotahaler и Spinhaler), так и более современные (Aerolizer, Novartis; Handihaler, Boehringer Ingelheim, Breez-haler, Novartis) (рис. 6.4, см. цв. вклейку). Достоинства капсульных моделей ДПИ: точность дозирования (хорошая равномерность дозы) препарата, компактный размер устройств, защита лекарственной субстанции от влажности, возможность назначения большой дозы препарата (до 20-30 мг) и низкая стоимость ингалятора [16]. К недостаткам можно отнести неудобство, связанное с частой заправкой ингалятора, и технические проблемы: неадекватное вскрытие капсулы, застревание капсулы в камере ингалятора и возможность ингаляции частиц капсулы [17].

Таблица 6.1. Характеристики различных дозированных порошковых ингаляторов (генерации)

Генерации	Пример	Источник энергии	Дозирование	Фракция респираторных частиц (<5 мкм от отмеренной дозы)
1-я	Handihaler Breezhaler	Инспираторный поток	Однодозовые: капсулы	До 97%
2-я	Turbuhaler Мультидиск NEXThaler	Инспираторный поток	Мультидозовые: резервуар или отмеренные дозы (блистеры)	30-50%
3-я	MicroDose Exubera Aspirair Staccato	Электрическая вибрация. Сжатый воздух. Тепло	Мультидозовые: отмеренные дозы	50-90%

Как правило, капсула вставляется в ингалятор перед началом каждой ингаляции. Необходимость заправки ДПИ перед каждой ингаляцией не является большой проблемой при ингаляции бронхолитиков пролонгированного действия - формотерола (Форадил Aerolizer) или тиотропия бромида (Спирива HandiHaler), когда использование ингалятора требуется не чаще 1-2 раз в сутки, однако может вызвать достаточные неудобства при более частом использовании ДПИ с другими препаратами, требующими ингаляции чаще 3 раз в сутки [16].

Высокие дозы препаратов обычно используются с однодозовыми устройствами многократного применения, так как упаковка высоких доз в мультидозовые ингаляторы приведет к значительному увеличению их размеров. Примерами однодозовых устройств многократного использования являются ДПИ для доставки антибактериальных препаратов - Тоби Подхалер ([тобрамицин](#)) и Colobreathe

Turbospin (ко-лициметат натрия) (рис. 6.5, см. цв. вклейку). Эти два устройства специально созданы для доставки высоких доз препаратов (обычно более 100 мг). В Тоби Подхалер каждая доза (112 мг) упакована в 4 капсулы по 28 мг [18]. Таким образом, пациент последовательно производит ингаляции из 4 капсул. В ДПИ Colobreathe Turbospin препарат массой 125 мг помещен в одну капсулу [19]. Для опорожнения одной капсулы обычно требуются несколько повторных ингаляций. Такой же сценарий описывает ингаляции с помощью другого ДПИ - Orbital, где для доставки дозы порошка 200 мг требуется несколько ингаляций [20]. При использовании ДПИ Orbital обычно требуется менее 10 ингаляций для достижения дозы более 90% для таких препаратов, как ципрофлоксацин или маннитол [20].

Мультидозовые ДПИ также делятся на два класса - мультидозовые резервуарные и мультидозовые дискретные (блистерные) [21]. В резервуарных ДПИ препарат находится в едином контейнере, а каждая ингаляционная доза отмеряется с помощью специального дозирующего устройства. Данный тип ДПИ отличается наибольшим удобством для больного: ингалятор содержит до 60-200 доз, требует минимальной подготовки для использования и может применяться в самых экстренных ситуациях. К мультидозовым резервуарным ДПИ относятся Turbu-haler, Easyhaler, Twisthaler и др. (рис. 6.6, см. цв. вклейку). Условные недостатки резервуарных ДПИ - вариабельность дозы, ограничение дозы размером резервуара и более высокая стоимость [2, 3]. Кроме того, проблемой данного класса ДПИ является их влагочувствительность. Абсорбция влаги из окружающей среды или во время использования ингалятора пациентом может повлиять на взаимодействие между частицами препарата или носителя и значительно уменьшить генерацию респираторного аэрозоля [2, 12, 21, 22].

Компромиссом между капсульными и резервуарными ДПИ являются мультидозовые блистерные ДПИ, в которых используется несколько запакованных в блистеры доз: в виде диска - Diskhaler (4 и 8 доз), полоски - Мультидиск/Diskus (60 доз), Ellipta (30 доз) и др. (рис. 6.7, см. цв. вклейку). Блистерные ингаляторы успешно решают проблему протекции лекарственной субстанции от влаги и обеспечивают хорошую точность дозирования [21].

Активные ДПИ имеют преимущество перед пассивными ДПИ: их функционирование практически не зависит от инспираторного потока пациента [23]. Именно поэтому эти устройства могут использоваться у пациентов с серьезно нарушенной легочной функцией или значительно уменьшенным легочным объемом, что важно для детей, пожилых или при тяжелых заболеваниях легких (МВ и др.). Активные ДПИ имеют удобный портативный дизайн (рис. 6.8, см. цв. вклейку), но их относительно высокая стоимость препятствует их более широкому продвижению в реальную практику [23, 24].

В активных ДПИ для диспергирования порошкового препарата используется внешний источник энергии, поэтому эффективность продукции аэрозоля такими ДПИ не зависит от инспираторного усилия пациента [23, 24]. Дисперсия может быть достигнута с помощью сжатого воздуха, электрических вибраций или механической крыльчатки. Для такого ДПИ, как Aspirair, использующего в качестве внешнего источника сжатый воздух, фракция респираторных частиц (FPF) превышает 70% [25]. В мультидозовых ДПИ также может использоваться активный дисперсионный механизм. Активный ДПИ MicroDose способен создавать FPF в пределах 50-70% для многих препаратов, которые были использованы для ингаляции с помощью данного ДПИ, - инсулина, фениламина, нитрендипина, атропина и др. [24, 26].

Еще один пример активных ДПИ - устройство Staccato, использующее уникальную термальную систему для быстрого согревания и испарения тонкой пленки препарата [27]. При выполнении ингаляции пациентом пары конденсируются в форму частиц чистого препарата, депозиция которого происходит в области альвеол, что

обеспечивает очень быструю системную абсорбцию препарата. При использовании Staccato аэрозольные частицы имели ММАД около 2 мкм, и этот размер не зависел от таких условий, как температура, влажность и ориентация устройства. Величина FPF составляла 85-90% [28]. В другом исследовании было показано, что даже при высоком инспираторном потоке орофарингеальная депозиция препаратов при использовании Staccato не превышает 11% [27]. Низкая депозиция в верхних отделах ДП - принципиальный фактор, определяющий междозовую вариабельность, то есть данный показатель является желательным атрибутом для достижения высокой клинической эффективности ингаляционных препаратов, направленных на преимущественную депозицию в дистальных отделах ДП и высокую системную абсорбцию [29]. Таким образом, ДПИ Staccato представляет собой новое направление использования ингаляционных устройств для достижения быстрой высокой системной абсорбции препаратов. В настоящее время Staccato используется для доставки антипсихотического препарата локсапина для терапии ажитации у взрослых пациентов с шизофренией или биполярными расстройствами [30].

Дозированные порошковые ингаляторы для однократного использования

При условии назначения лишь небольшого числа ингаляций, например, при лечении некоторых инфекций, могут применяться ингаляторы для однократного использования. Один из них - ДПИ Twin-Caps (рис. 6.9, см. цв. вклейку), который используется для назначения длительно действующего ингибитора нейраминидазы ланинамивира (Inavir) для терапии гриппа. Кроме того, такие устройства могут быть использованы для доставки вакцин [31]. Ингаляторы для однократного использования могут минимизировать риск распространения инфекций. ДПИ такого типа (Twincer) используются, например, когда назначается антибиотик колистиметат натрия (Колистин*) (см. рис. 6.9 на цв. вклейке) для лечения хронической инфекции у больных МВ [32]. ДПИ Twincer создан на основе технологии множественной сепарации воздуха [33] и характеризуется достаточно высоким потенциалом создания аэрозоля (FPF - 58-67%) по сравнению с другими ДПИ, содержащими лактозу [33, 34].

В настоящее время стоимость и правильное использование устройств - ключевые факторы для ингаляторов однократного применения, и данная проблема решается с помощью упрощенного дизайна упомянутых устройств. Например, Twincer состоит из трех пластиковых частей, а TwinCaps - из двух, что делает их производство более простым и дешевым.

Функционирование дозированных порошковых ингаляторов

ДПИ используют лекарственное вещество в сухом виде (порошок), которое с помощью энергии вдоха пациента доставляется в его ДП. Все ДПИ содержат четыре основных функциональных элемента: контейнер с порошком, система для дозирования препарата, система для дезинтеграции крупных частиц и загубник [21]. Функционирование всех известных ДПИ зависит от усилия пациента, его инспираторного потока, необходимого для того, чтобы «поднять» дозу препарата из резервуара (капсулы, блистера). Кроме того, инспираторный поток нужен для дезагрегации порошка на более мелкие аэрозольные частицы. Чем выше инспираторный поток пациента, тем выше пропорция РЧ (то есть частиц с ММАД <5 мкм) и тем больше доза препарата достигает легких [35].

Основной технологической проблемой ДПИ является различие размеров частиц, которые могут достигнуть ДП (размер <5 мкм), и частиц, необходимых для оптимального функционирования самого ДПИ (размер около 30-300 мкм, чаще - 50-150 мкг). Препарат в ингаляторе не может существовать в виде частиц требуемого размера, так как благодаря электростатическим и ван-дер-ваальсовым силам мелкие частицы собираются в крупные агрегаты.

В ДПИ препарат находится в большинстве случаев в соединении с носителем - моногидратом лактозы [16]. Связи между носителем (крупными частицами) и препаратом (мелкими частицами) не такие сильные, как между самими мелкими частицами, и поэтому комплекс «препарат-носитель» легче разрушается с помощью систем дезинтеграции (например, экран или решетка) (рис. 6.10).

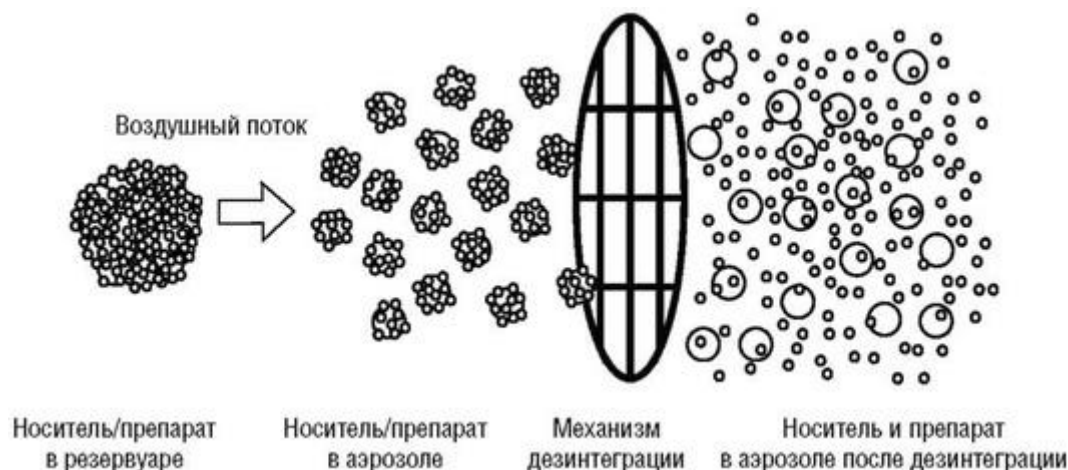


Рис. 6.10. Схема дезинтеграции микронизированных частиц препарата от кристаллов носителя с помощью дезинтегрирующего устройства

Другой путь решения проблемы агрегации частиц препарата - способ формирования микросфер из частиц 2-4 мкм. Данный метод используется в ДПИ Turbuhaler, причем препарат может находиться либо в чистом виде (Пульмикорт*), либо в смеси с микронизированной лактозой (Симбикорт Турбухалер*), лактоза в данном случае используется не в качестве носителя, а для моделирования сфер препарата [36]. Сферы практически полностью дезинтегрируются турбулентными потоками при прохождении через спиральные каналы ингалятора.

Создающиеся во время дезинтеграции РЧ сухого вещества аэродинамически более стабильны по сравнению, например, с частицами дозированного ингалятора, так как транспортируются в легкие со скоростью потока окружающего воздуха, а не со скоростью струи пропеллента, не меняют своего размера и формы после высвобождения из устройства и поэтому обеспечивают большую депозицию препарата в легких. Частицы, которые не подверглись микронизации, в том числе и с носителем, оседают в ротоглотке, причем для ДПИ орофарингеальная депозиция по-прежнему остается довольно значимой проблемой (50-80%) [2, 3, 16].

Наконец, третьим способом приготовления сухого порошка для ингаляторов является новая технология PulmoSphere, позволяющая моделировать размер ингаляционных частиц, их плотность и порозность [37]. В результате созданы частицы PulmoSphere, которые имеют форму пустой порозной сферы (рис. 6.11) и состоят из активного препарата и эксципиента (фосфатидилхолина - компонента нормального сурфактанта). Благодаря низкой плотности, данные частицы обладают уникальными свойствами - их аэродинамический диаметр много меньше их геометрического диаметра, что обеспечивает их отличную депозицию в легких [38].

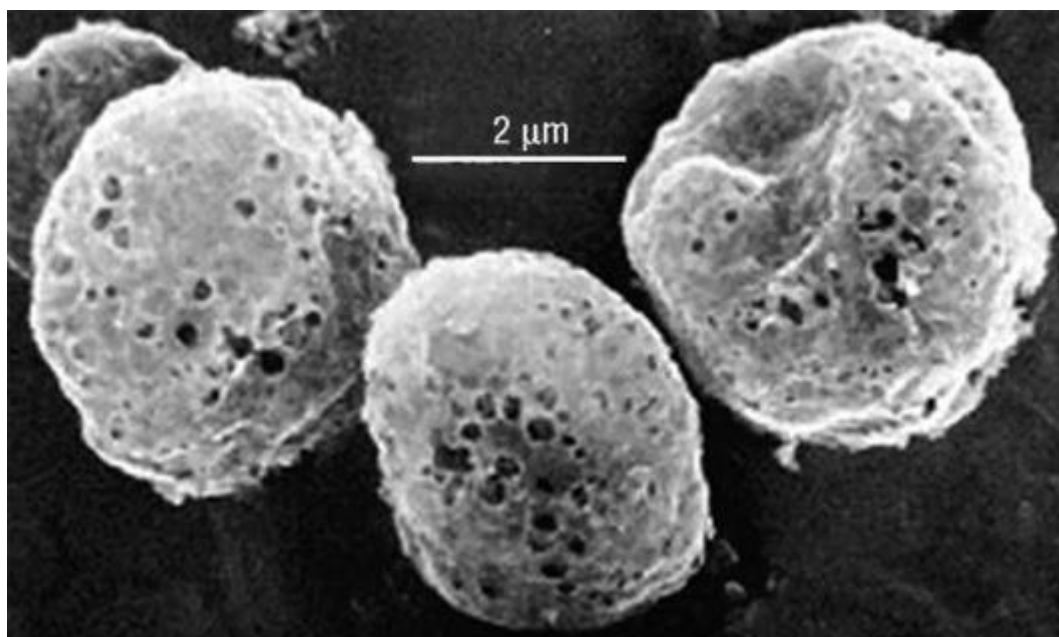


Рис. 6.11. Полые порозные частицы PulmoSphere

Таблица 6.2. Основные классы дозированных порошковых ингаляторов, основанные на внутреннем сопротивлении и падении давления внутри устройств

Виды дозированных порошковых ингаляторов	Падение давления внутри устройств
ДПИ с низким сопротивлением	<5 Мбар 1/2 л/мин ⁻¹
ДПИ со средним сопротивлением	5-10 Мбар 1/2 л/мин ⁻¹
ДПИ с высоким сопротивлением	>10 Мбар 1/2 л/мин ⁻¹

При сравнении ДПИ, наиболее часто используемых в клинической практике, можно сказать, что Handihaler, Easyhaler и Twisthaler относятся к классу ДПИ с высоким сопротивлением, Turbohaler, Мульти-диск/Diskus, Ellipta, Novolizer и Genuair - к ДПИ со средним сопротивлением, а Aerolizer и Breezhaler - к ДПИ с низким сопротивлением (табл. 6.3) [41, 42].

Таблица 6.3. Внутреннее сопротивление и инспираторный поток через устройства - наиболее часто используемые дозированные порошковые ингаляторы (Krüger P., Ehrlein B., Zier M. et al., 2014)

Дозированный порошковый ингалятор	Инспираторное сопротивление ДПИ, кПа ^{0,5} л/мин	Инспираторный поток, л/мин
Breezhaler	0,017	111
Aerolizer	0,019	102
Дозированный порошковый ингалятор	Инспираторное сопротивление ДПИ, кПа ^{0,5} л/мин	Инспираторный поток, л/мин
Ellipta	0,027	74
Novolizer	0,027	72
Мультидиск/Diskus	0,027	72
Genuair	0,031	64
NEXThaler	0,036	54
Turbohaler	0,039	54
Handihaler	0,058	37
Twisthaler	0,044	47
Easyhaler	0,050	41

Примечание: ДПИ - дозированный порошковый ингалятор.

Другими словами, на функционирование каждого ДПИ основное влияние оказывают только две движущие силы: 1) инспираторный поток, генерируемый пациентом, и 2) турбулентность, образующаяся внутри устройства, которая исключительно зависит от оригинальных технических характеристик устройства [41, 43]. Только эти факторы способны повлиять на дезагрегацию дозы препарата, диаметр ингаляционных частиц, постоянство и вариабельность дозы.

В частности, с одной стороны, инспираторный поток, генерируемый пациентом, представляет собой единственную активную силу (и пассивную силу для устройства), способную создать микродисперсию порошкового препарата для ингаляции. С другой стороны, уровень инспираторного потока зависит от состояния ДП и легких пациента, частично от внутреннего сопротивления устройства.

Во время инспираторного маневра правильный баланс между этими двумя силами является клиническим фактором, который определяет эффективность пары «молекула-ингалятор». Чем выше инспираторный поток, тем выше дисперсия порошка, создающая РЧ, даже если высокий поток приводит к импакционной потере препарата в проксимальных ДП и соответственно к более низкой дозе, достигающей нижних ДП [41, 44]. С другой стороны, более низкий инспираторный поток приводит к более глубокой легочной депозиции порошкового препарата, даже если очень низкий поток (который может быть у наиболее тяжелых пациентов) может ограничивать депозицию из-за нарушения дезагрегации и дисперсии порошка.

Очевидно, что изменения этих двух сил могут быть достигнуты только при изменении характеристик дизайна оригинального ДПИ. В частности, при использовании ДПИ со средним сопротивлением и дезагрегация, и микродисперсия порошкового препарата относительно не зависят от инспираторного потока пациента, так как движущая сила, зависящая от самого сопротивления ДПИ, способна к созданию турбулентности, требуемой для эффективной микродисперсии препарата. В таких случаях скорость частиц ниже, распределение препарата в легких лучше, и вариабельность эффективной ингаляционной дозы существенно ниже, что приводит к более высокой доставке препарата [45].

В противоположность этому, при использовании ДПИ с низким сопротивлением единственной движущей силой для дезагрегации и микродисперсии ингаляционного препарата является инспираторный поток пациента (роль турбулентности, продуцируемой сопротивлением, в этом случае незначительна), который зависит от ограничения воздушного потока и тяжести заболевания. Как следствие, требуемый режим турбулентности может быть достигнут только при повышении инспираторного потока, который часто является критическим ограничением для пациентов с тяжелой бронхиальной обструкцией [1]. В данных обстоятельствах вариабельность дозы значительно выше и эффективная ингаляционная доза может существенно отличаться от заявленной, в том числе и из-за более высокого орофарингеального столкновения.

Довольно часто клиницисты не понимают концепцию, которая является ключевой для интерпретации событий и для принятия решения о том, какой ДПИ более всего подходит для пациента в реальной практике. Другими словами, ДПИ с низким сопротивлением не должны автоматически ассоциироваться с концепцией «наиболее эффективных ДПИ», потому что в этих ситуациях от пациентов требуется создание высоких инспираторных потоков, что не всегда достигается при выраженной бронхиальной обструкции [40, 43].

К сожалению, данная концепция недостаточно правильно объясняется во врачебной аудитории, что приводит к тому, что понятие «низкое сопротивление» связывают с «простотой» использования ДПИ. Нежелание производителя лучше объяснить особенности своего устройства также приводит к игнорированию этих аспектов.

Сценарии выбора ДПИ в реальной практике становятся еще более запутанными по мере

появления на фармакологическом рынке новых ингаляционных устройств. Разнообразие внутреннего сопротивления ДПИ должно обязательно приниматься во внимание, так как функционирование ДПИ и их терапевтическая эффективность значительно зависят от этой характеристики [40, 43].

Для более полного понимания возможностей ДПИ следует ориентироваться на их характеристики, полученные при стандартных условиях (при падении давления на 4 кПа), такие как инспираторное сопротивление устройства и инспираторный поток, а также вариабельность функционирования ДПИ [41]. В соответствии с приведенной выше концепцией ДПИ с низким сопротивлением требуют более высоких инспираторных потоков для обеспечения эффективного высвобождения препарата и характеризуются наибольшей вариабельностью доставки РФ препарата (см. табл. 6.2).

В частности, Breezhaler - ДПИ с низким внутренним сопротивлением (около 0,017 кПа 0,5 л/мин), требует наибольшего инспираторного потока, в среднем 111 л/мин (минимум 102 л/мин, максимум 117 л/мин). Более того, данный ДПИ характеризуется средним падением давления на 2,5-4 кПа и высокой вариабельностью доставленной дозы (стандартное отклонение (СО) более 4%) [41]. Подобные свойства присущи и другому ДПИ с низким сопротивлением - Aerolizer (см. табл. 6.2).

Несмотря на то что ДПИ с низким сопротивлением часто описывают как наиболее простые и наиболее удобные устройства для пациента, они требуют высокого инспираторного потока, который не всегда достигается. Причина - роль других возможных сил, нужных для дезагломерации (таких как внутреннее сопротивление ДПИ), в данной ситуации относительно небольшая, и наиболее важным фактором здесь является высокий инспираторный поток больного [1, 43]. На практике при использовании ДПИ с низким сопротивлением пациенту иногда требуется повторение ингаляционного маневра для полного опорожнения препарата из капсулы, особенно у наиболее тяжелых пациентов.

ДПИ, которые характеризуются средним внутренним сопротивлением, имеют более предсказуемые характеристики. Например, Novolizer, Мультидиск/Diskus и Genuair, которые имеют внутренние сопротивления 0,027, 0,027 и 0,031 кПа 0,5 л/мин соответственно, требуют более низких инспираторных потоков для эффективного приведения в действие (72, 72 и 64 л/мин соответственно) (см. табл. 6.2).

Соответствующее падение давления составляет 6,6-9,5 кПа, а вариабельность доставленных доз довольно низкая, СО для Genuair составляет менее 1% [41]. ДПИ со средним сопротивлением сочетают преимущества возможности достижения более низких инспираторных потоков и продукции эффективной респираторной фракции препарата. Эти характеристики очень важны в условиях использования пациентами с выраженной бронхиальной обструкцией, для которых необходимость генерации высоких инспираторных потоков может явиться серьезным препятствием для получения необходимой аэрозольной терапии [1, 40, 43].

ДПИ с высоким сопротивлением (в диапазоне 0,035-0,058 кПа 0,5 л/мин), даже при условии более низких инспираторных потоков, также оказывают существенное влияние на генерацию аэрозольных частиц и дисперсию порошкового препарата [46, 47].

На рис. 6.12 показаны инспираторные профили двух разных пациентов [48]. В обоих случаях достигнут одинаковый пиковый инспираторный поток, но один пациент с самого начала сделал быстрый вдох (быстрое нарастание скорости инспираторного потока), а другой ускорял вдох постепенно (медленное нарастание скорости инспираторного потока). Показано, что до того, как отмеренная доза высвободится из

ингалятора, внутри ингалятора происходит дезагрегация частиц, которая увеличивается при быстром нарастании скорости инспираторного потока [49]. Таким образом, МДФ будет выше, а ММАД меньше, если скорость инспираторного потока будет высокой с самого начала вдоха [49, 50]. Следовательно, необходимо проинструктировать пациента сразу делать мощный вдох.

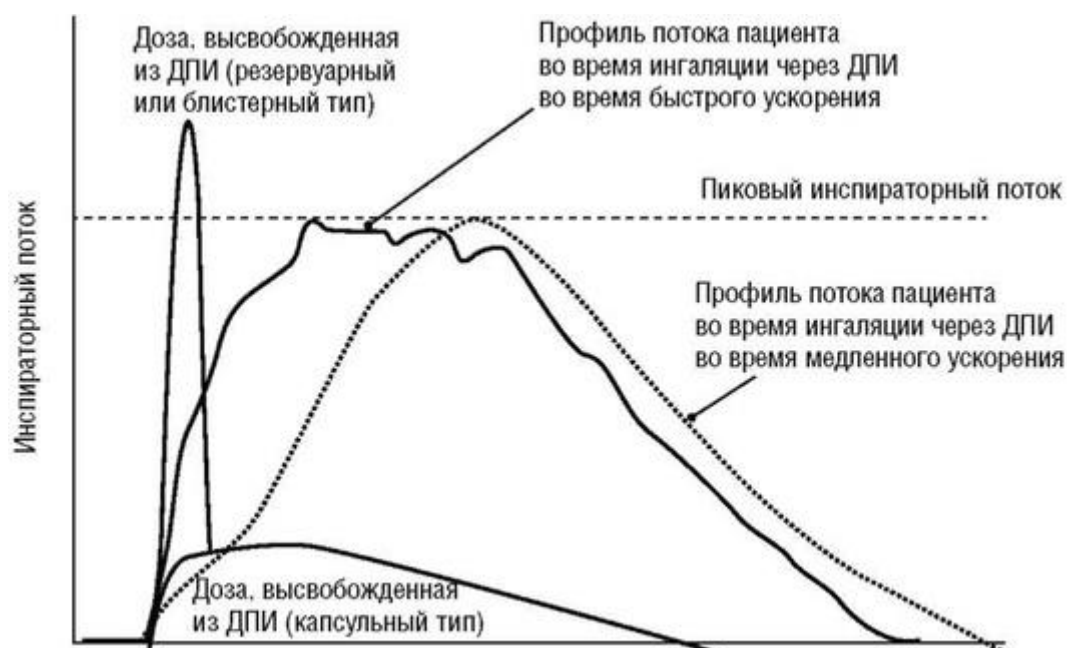


Рис. 6.12. Взаимосвязь между высвобождением дозы препарата из дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) и инспираторным маневром пациента (Chrystyn H., Price D., 2009)

На эти инспираторные профили на рис. 6.12 наложены графики высвобождения дозы из капсульного ДПИ и из ДПИ резервуарного или блистерного типа. Очевидно, что при ингаляции из ДПИ резервуарного или блистерного типа доза эмитируется раньше, чем из капсульного ДПИ. По этой причине при использовании капсульного ДПИ важен инспираторный объем пациента и необходимо сделать повторный вдох, чтобы убедиться, что пациент получил всю дозу препарата.

Депозиция препарата при использовании дозированных порошковых ингаляторов

Один из основных параметров эффективности ингаляционного устройства - депозиция препарата в дыхательных путях. Легочная депозиция определяется как отношение дозы препарата, поступившего в легкие, к номинальной дозе (то есть указанной на ингаляторе) [51]. Легочная депозиция обычно определяется в исследованиях *in vivo* при изучении распределения препарата, меченого радиоактивной меткой, с помощью сцинтиграфии, реже используются фармакокинетический метод (основанный на измерении концентрации препаратов в сыворотке и моче) и современные методы имидж-диагностики [однофотонная эмиссионная компьютерная томография (single-photon emission computerized tomography - SPECT), позитронно-эмиссионная - PET] [52]. При использовании различных ДПИ депозиция находится в пределах от 5 до 40%.

Существует четкая зависимость между размерами аэрозольных частиц и величиной легочной депозиции препарата: по данным В. Olsson, процент депонированного препарата оказался прямо пропорционален РФ препарата (то есть процент доли

частиц с ММАД <5 мкм) [53]. Например, более высокая легочная депозиция при использовании Turbu-haler по сравнению с Мультидиск/Diskus (примерно в 2-3,4 раза) [54, 55] может быть объяснена тем фактом, что РФ значительно выше у Turbuhaler по сравнению с Мультидиск/Diskus (примерно в 2-2,5 раза) [56, 57]. По данным фармакокинетических исследований, сывороточные концентрации препаратов значительно выше при использовании ДПИ с высокой легочной депозицией (Turbuhaler, Easyhaler) [58, 59].

Скорость ингаляции - еще один критический фактор, определяющий эффективность ингаляционной терапии, так как частицы малых размеров (диаметром 1-2 мкм) демонстрируют сравнимый эффект, независимо от скорости ингаляции, в то время как препараты с более крупными частицами (диаметром 3-6 мкм) проявляют большую эффективность при более низкой скорости ингаляции [60-62].

Существует зависимость между легочной депозицией и клиническим эффектом препарата. Для бронхорасширяющих препаратов эта зависимость линейная, так, например, Borgstrom и соавт. при сравнении эффектов тербуталина показали, что различие легочной депозиции в 2 раза (дозированный ингалятор и Turbuhaler) приводит примерно к таким же различиям в бронхорасширяющем эффекте препарата [63]. В работе Goldberg и соавт. также было показано, что ингаляционная система, обеспечивающая легочную депозицию препарата в 4 раза по сравнению с дозированным ингалятором (соответственно 40 и 10%), позволяет уменьшить дозу препарата примерно в 4 раза [64].

Вариабельность дозы препарата

Другой проблемой ДПИ, связанной с инспираторным усилием больного, является более высокая вариабельность высвобождаемой дозы препарата. Например, Newman и соавт. показали, что при использовании Turbuhaler легочная депозиция тербуталина составляла 35% при инспираторном потоке 60 л/мин и 8,9% при потоке 15 л/мин [65]. Эффективность Aerolizer также зависит от величины потока: в исследовании *in vitro* Zanen и соавт. показали снижение фракции РЧ в связи с уменьшением инспираторного потока: ММАД аэрозольных частиц составлял 7,2 и 5,3 мкм при потоках 40 и 80 л/мин соответственно [66]. Доставленная доза через Мультидиск/Diskus оказалась постоянной при значениях инспираторного потока от 30 до 90 л/мин, однако РФ аэрозоля снизилась от 21% при потоке 60 л/мин до 16% при потоке 28,3 л/мин [67].

Важная характеристика ДПИ - постоянство дозы на протяжении всего периода его использования. Колебание дозы высвобождаемого препарата не должно выходить за пределы 80-120% указанной дозы. Все современные ДПИ обязательно проходят испытания на соблюдение «аккуратности» дозы, например хорошую воспроизводимость дозы препарата установили при тестировании Мультидиск/Diskus [68], Turbuhaler [69] и других ДПИ.

Предпочтение пациента

Основные качества ДПИ, на которые обращает внимание потребитель, - простота и удобство. Самым сложным ДПИ является Diskhaler, использование которого требует выполнения сложного 5-ступенчатого алгоритма. Наиболее просты в использовании Easyhaler, Clickhaler и Airmax, которые по своей форме напоминают ДАИ, и процедура ингаляции через них требует тех же навыков, как при использовании ДАИ - встряхивание устройства и нажатие на дно устройства (при использовании Airmax - просто открывание мундштука) с последующим вдохом. Относительно недавно

появились и так называемые интуитивные ингаляторы, особенность которых - максимальная простота и понятность использования устройств для пациентов. Пример интуитивного ДПИ - ингалятор Spiromax, техника использования которого предельно проста и интуитивно понятна для пациента: «открыл-вдохнул-закрыл» [70].

Такой фактор, как наличие цифрового счетчика доз (Мультидиск/ Diskus, Easyhaler, Clickhaler, Novolizer, Turbuhaler), также значительно облегчает использование ДПИ и улучшает комплаенс больных к ингаляционной терапии [71, 72].

Опубликовано довольно большое число исследований, в которых сравнивали предпочтение пациента при использовании различных типов ингаляционных устройств. Как правило, больные на первое место по простоте использования ставят дозированные ингаляторы, активируемые вдохом и ДПИ [73]. Что касается сравнений предпочтений больного в выборе ДПИ, то здесь зачастую можно встретить противоречивые данные. Например, при сравнении Мультидиска/Diskus и Turbuhaler в некоторых исследованиях больные отдавали предпочтение Мультидиску [74], в других - Turbuhaler [75], в третьих не было достоверных преимуществ между данными ДПИ [71, 76]. В такой ситуации необходимо обращать внимание на то, какая компания спонсировала научное исследование, и отдавать предпочтение результатам независимых испытаний. Одним из наиболее объективных инструментов для сравнения различных ингаляторов является Опросник удовлетворенности и предпочтений пациента (Patient satisfaction and preference questionnaire for inhalation devices, PASAPQ) [77].

Список литературы

1. Dal Negro R.W. Dry powder inhalers and the right things to remember: a concept review // *Multidiscip. Respir. Med.* 2015. Vol. 10. P. 13. doi: 10.1186/ s40248-015-0012-5.
2. Newman S.P., Busse W.W. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance // *Respir. Med.* 2002. Vol. 96. P. 293-304.
3. O'Connor B.J. The ideal inhaler: design and characteristics to improve outcomes // *Respir. Med.* 2004. Vol. 98, suppl. A. P. S10-S16.
4. Crompton G.K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers // *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1982. Vol. 119. P. 101-104.
5. Jackson W.F. Inhalers in Asthma. The New Perspective. Harwell, Oxfordshire : Clinical Vision, 1995. P. 1-56.
6. Brocklebank D., Ram F., Wright J., Barry P. et al. Comparison of effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airway disease: a systematic review of the literature // *Health Technol. Assess.* 2001. Vol. 5. P. 1-149.
7. Terzano C. Dry powder inhaler and the risk of error // *Respiration.* 2008. Vol. 75. P. 14-15.
8. Bell J.H., Hartley P.S., Cox J.S.G. Dry powder aerosols. A new powder inhalation device // *J. Pharm. Sci.* 1971. Vol. 78. P. 176-180.
9. O'Callaghan C., Nebrink O., Vidgren M. The history of inhaled drug therapy // *Drug Delivery to the Lung / eds H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G. Smaldone.* New York : Marcel Dekker, 2001. P. 1-20.
10. Anderson P.J. Delivery options and devices for aerosolized therapeutics // *Chest.* 2001. Vol. 120. P. 89S-93S.

11. Clark A.R. Medical aerosol inhalers: past, present and future // *Aerosol Sci. Technol.* 1995. Vol. 22. P. 374-391.
12. Цой А.Н. Преимущества и недостатки приспособлений для индивидуальной ингаляционной терапии // *Пульмонология.* 1997. № 3. С. 71-74.
13. Fiel S.B. History and evolution of aerosolized therapeutics. Overview and introduction // *Chest.* 2001. Vol. 120. P. 87S-88S.
14. Zhou Q.T., Tang P., Leung S.S.Y., Chan J.G.Y. et al. Emerging inhalation aerosol devices and strategies: where are we headed? // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014. Vol. 75. P. 3-17.
15. Singh S., Kanbar-Agha F., Sharafkhaneh A. Novel aerosol delivery devices // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 36. P. 543-551.
16. Lavorini F., Pistolesi M., Usmani O.S. Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology // *Multidiscip. Respir. Med.* 2017. Vol. 12. P. 11.
17. Nielsen K.G., Skov M., Klug B., Ifversen M., Bisgaard H. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P. 2105-2109.
18. Hofmann T. (ed.). Optimized steroid delivery in severe and pediatric asthma: improved compliance and efficacy // *Abstracts: International Society for Aerosols in Medicine. North Carolina, USA : Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery, 2013.*
19. Mainz J.G., Canisius S., Shcheuch G., Mullinger B. et al. (eds). An open-label randomized pilot trial to evaluate tolerability, safety and applicability of budesonide inhalation suspension (BIS) delivered via AKIT JET in children aged 3-11 years with mild to moderate asthma // *Abstracts: International Society for Aerosols in Medicine. North Carolina, USA : Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery, 2013.*
20. Young P.M., Crapper J., Philips G., Sharma K. et al. Overcoming dose limitations using the orbital multi-breath dry powder inhaler // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2014. Vol. 27. P. 138-147.
21. Borgstrom L., Bisgaard H., O'Callaghan C., Pedersen S. Dry-powder inhaler // *Drug Delivery to the Lung / eds H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G.C. Smaldone. New York : Marcel Dekker; 2002. P. 421-448.*
22. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // *PMЖ.* 2002. Т. 10, № 5. С. 255-261.
23. Chan J.G.Y., Wong J., Zhou Q.T., Leung S.S.Y. et al. Advances in device and formulation technologies for pulmonary drug delivery // *AAPS PharmSci-Tech.* 2014. Vol. 15. P. 882-897.
24. Zhang X., Ma Y., Zhang L., Zhu J. et al. The development of a novel dry powder inhaler // *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 431. P. 45-52.
25. Morton D., Staniforth J. Systemic pulmonary delivery: success through integrated formulation and device development // *Pulmonary Delivery: Innovative Technologies Breathing New Life into Inhalable Therapeutics / ed. G. Furness. East Sussex, UK : Furness, 2006.*
26. Corcoran T.E., Venkataramanan R., Hoffman R.M., George M.P. et al. Systemic delivery of atropine sulfate by the microdose dry-powder inhaler // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2013. Vol. 26. P. 46-55.

27. Dinh K.V., Myers D.J., Noymer P.D., Cassella J.V. In vitro aerosol deposition in the oropharyngeal region for Staccato® Loxapine // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010. Vol. 23. P. 253-260.
28. Dinh K., Myers D.J., Glazer M., Shmidt T. et al. In vitro aerosol characterization of Staccato® Loxapine // *Int. J. Pharm.* 2011. Vol. 403. P. 101-108.
29. Borgstrom L., Olsson B., Thorsson L. Degree of throat deposition can explain the variability in lung deposition of inhaled drugs // *J. Aerosol Med.* 2006. Vol. 19. P. 473-483.
30. Citrome L. Addressing the need for rapid treatment of agitation in schizophrenia and bipolar disorder: focus on inhaled loxapine as an alternative to injectable agents // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2013. Vol. 9. P. 235-245.
31. Friebel C., Steckel H. Single-use disposable dry powder inhalers for pulmonary drug delivery // *Expert Opin. Drug. Deliv.* 2010. Vol. 7. P. 1359-1372.
32. de Boer A.H., Hagedoorn P., Westerman E.M., Le Brun P.P.H. et al. Design and in vitro performance testing of multiple air classifier technology in a new disposable inhaler concept (Twincer®) for high powder doses // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006. Vol. 28. P. 171-178.
33. de Boer A.H., Hagedoorn P., Woolhouse R., Wynn E. Computational fluid dynamics (CFD) assisted performance evaluation of the Twincer® disposable high-dose dry powder inhaler // *J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 64. P. 1316-1325.
34. Grasmeyer F., Hagedoorn P., Frijlink H.W., de Boer A.H. Characterisation of high dose aerosols from dry powder inhalers // *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 437. P. 242-249.
35. Borgstrom L., Bondesson E., Moren F. et al. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7. P. 69-73.
36. Авдеев С.Н. Порошковые ингаляторы // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2004. № 4 (15). С. 36-42.
37. Edwards D.A., Hanes J., Caponetti G., Hrkach J. et al. Large porous particles for pulmonary drug delivery // *Science.* 1997. Vol. 276. P. 1868-1871.
38. Newhouse M.T., Hirst P.H., Duddu S.P., Walter Y.H. et al. Inhalation of a dry powder tobramycin PulmoSphere formulation in healthy volunteers // *Chest.* 2003. Vol. 124. P. 360-366.
39. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Tognella S., Briccolo F.P. et al. Extent and prevalence of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-obstructive bronchitis, and in asymptomatic smokers, compared to normal reference values // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 675-683.
40. Richter K. Successful use of DPI systems in asthmatic patients - key parameters // *Respir. Med.* 2004. Vol. 98, suppl. B. P. 522-527.
41. Krüger P., Ehrlein B., Zier M., Greguletz R. Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI) // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44, suppl. 58. Article ID 4635.
42. Compton C., Mc Bryan D., Bucchioni E., Patalano F. The Novartis view on emerging drugs and novel targets for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 26. P. 562-573.
43. Virchow J.C. Guidelines versus clinical practice - which therapy and which device // *Respir. Med.* 2004. Vol. 98, suppl. B. P. S28-S34.
44. Virchow J.C., Crompton G.K., Dal Negro R.W., Pedersen S. et al. Importance of inhaler devices in the management of airway diseases // *Respir. Med.* 2008. Vol. 102. P. 10-19.

45. Chrystyn H., Niederlaender C. The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. P. 309-317.
46. Al Showair R.A., Tarsin W.Y., Assi K.H., Pearson S.B. et al. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101. P. 2395-2401.
47. Janssen W., Van den Brande P., Hardeman E., De Langhe E. et al. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients // *Eur. Re-spir. J.* 2008. Vol. 31. P. 78-83.
48. Chrystyn H., Price D. What you need to know about inhalers and how to use them // *Prescriber.* 2009. Vol. 20. P. 47-52.
49. Everard M.L., Devadason S.G., Le Souef P.N. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler // *Respir. Med.* 1997. Vol. 91. P. 624-628.
50. Kamin W.E.S., Genz T., Roeder S. et al. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters // *J. Aerosol Med.* 2002. Vol. 15. P. 65-73.
51. Derom E., Thorsson L. Factors affecting the clinical outcome of aerosol therapy // *Drug Delivery to the Lung / eds H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G. Smaldone G.* New York : Marcel Dekker, 2002. P. 143-171.
52. Everard M.L., Dolovich M.B. In vivo measurements of lung dose // *Drug Delivery to the Lung / eds H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G. Smaldone G.* New York : Marcel Dekker, 2002. P. 173-209.
53. Olsson B. Can in vitro measurements predict the lung deposition of dry-powder inhalers? // *J. Aerosol Med.* 1997. Vol. 10. P. S13-S16.
54. Dolovich M.B. New propellant-free technologies under investigation // *J. Aerosol Med.* 1999. Vol. 12, suppl. 1. P. S9-S17.
55. Thorsson L., Edsbacker S., Kallen A., Lofdahl C. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 52. P. 529-538.
56. Bisgaard H., Klug B., Sumbly B.S., Burnell P.K. Fine particle mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 11. P. 1111-1115.
57. Granlund K.M., Asking L., Lindblad T., Rollwage U. et al. An in-vitro comparison of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol in dry powder inhalers // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16, suppl. 31. P. 455s.
58. Lipworth B.J., Clark D.J. Comparative lung delivery of salbutamol given via Turbuhaler and Diskus dry powder inhaler devices // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 53. P. 47-49.
59. Lipworth B.J., Clark D.J. Lung delivery of salbutamol given by breath activated pressurized aerosol and dry powder inhaler devices // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 10. P. 211-214.
60. Richter K. Severe asthmatic patients generate significantly different peak expiratory flows through two different drug powder inhalers // *Poster at the European Respiratory Society Annual Meeting. Glasgow, Scotland, 2004.*
61. Munzel U., Marshall K., Fyrnis B., Wedel M. Variability of fine particle dose and lung deposition of budesonide delivered through two multidose dry powder inhalers // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21. P. 827-833.

62. 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. P. 1497-1504.
63. Borgström L., Derom E., Stahl E., Wahlin-Boll E. et al. The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 153. P. 1636-1640.
64. Goldberg J., Freund E., Beckers B., Hinzmann R. Improved delivery of feno-terol plus ipratropium bromide using Respimat compared with a conventional metered dose inhaler // *Eur. Respir. J.* 2001. Vol. 17. P. 225-232.
65. Newman S.P., Moren F., Trofast E., Talaei N. et al. Terbutaline sulphate Turbuhaler effect of inhaled flow rate on drug deposition and efficacy // *Int. J. Pharm.* 1991. Vol. 74. P. 209-213.
66. Zanen P., van Spiegel P.I., van der Kolk H., Tushuizen E. et al. The effect of the inhalation flow on the performance of a dry powder inhalation systems // *Int. J. Pharm.* 1992. Vol. 81. P. 199-203.
67. Hill L.S., Slater A.L. A comparison of the performance of two modern multi-dose dry powder asthma inhalers // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92. P. 105-110.
68. Prime D., Grant A., Slater A., Woodhouse R.A. A critical comparison of dose delivery characteristics of four alternative inhalation devices delivering salbu-tamol: pressurized metered dose inhaler, Diskus inhaler, Diskhaler inhaler and Turbuhaler inhaler // *J. Aerosol Med.* 1999. Vol. 12. P. 75-84.
69. Selroos O., Borgström L., Ingelf J. Performance of Turbuhaler (R) in patients with acute airway obstruction and COPD, and in children with asthma: understanding the clinical importance of adequate peak inspiratory flow, high lung deposition, and low in vivo dose variability // *Treat. Respir. Med.* 2006. Vol. 5. P. 305-315.
70. Canonica G.W., Arp J., Keegstra J.R., Chrystyn H. Spiromax, a new dry powder inhaler: dose consistency under simulated realworld conditions // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015. Vol. 28. P. 309-319.
71. van der Palen J., Klein J.J., Schildkamp A.M. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use // *J. Asthma.* 1998. Vol. 35. P. 147-152.
72. Wettengel R., Laurikainen K., Silvasti M., Toivanen P. et al. Therapeutic equivalence and acceptability of two multidose powder inhalers in the treatment of asthma // *Respiration.* 2000. Vol. 67. P. 77-82.
73. Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. EDICI // *Respir. Med.* 2000. Vol. 94. P. 496-500.
74. Serra-Batlles J., Plaza V., Badiola C., Morejón E.; Inhalation Devices Study Group. Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: a randomized crossover comparison of Diskus/Accuhaler with Turbuhaler // *J. Aerosol Med.* 2002. Vol. 5. P. 59-64.
75. van der Palen J, Klein JJ, Schildkamp AM. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use. // *J. Asthma.* 1998; Vol. 35 P. 147-52.
76. Giner J., Torrejon M., Ramos A. et al. Patient preference in the choice of dry powder inhalers // *Arch. Bronconeumol.* 2004. Vol. 40. P. 106-109.

Источник KingMed.info

77. Kozma C.M., Slaton T.L., Monz B.U., Hodder R. et al. Development and validation of a patient satisfaction and preference questionnaire for inhalation devices // Treat. Respir. Med. 2005. Vol. 4. P. 41-52.

Глава 7. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОВРЕМЕННЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ (С.Н. АВДЕЕВ, В.В. АРХИПОВ)

Введение

В настоящее время ингаляционная терапия - основной путь введения лекарственных препаратов при таких респираторных заболеваниях, как БА, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, МВ и др. [1]. Выбор ингаляционного устройства для конкретного лекарственного препарата определяется существующими устройствами для данного лекарственного средства и способностью и желанием пациента использовать его правильно.

Среди всех устройств доставки наибольший выбор представляют ДПИ [2]. ДПИ используют лекарственное вещество в сухом виде (порошок), которое с помощью энергии вдоха пациента доставляется в его ДП. Преимущества всех ДПИ - портативность, компактность, удобство и относительная простота функционирования [2-5]. ДПИ позволяют успешно решить проблему координации «больной-ингалятор», так как в основе работы ДПИ заложен принцип высвобождения лекарственного препарата в ответ на инспираторное усилие больного (активация вдохом) [2-5]. В настоящей главе представлено краткое описание современных ДПИ, которые наиболее часто используются в реальной клинической практике.

Турбухалер (Turbuhaler)

Турбухалер (Turbuhaler) относится к мультидозовым резервуарным ДПИ (количество доз от 60 до 200) (рис. 7.1, см. цв. вклейку). На протяжении более 30 лет данный ДПИ справедливо считается одним из лучших устройств доставки [6, 7]. Достаточно сказать, что практически все новые ДПИ сравниваются по своим техническим характеристикам с Турбухалером. Уникальные свойства ингалятора: агрегация препарата в виде сфер (при отсутствии носителя) и высокая легочная депозиция (около 30%) [8]. Среди недостатков ДПИ обычно указывают сложности восприятия больным ингаляции препарата, отсутствие счетчика доз и непостоянство дозы. Однако в новых модификациях Турбухалера данные проблемы успешно решены: появился счетчик и достигнута высокая аккуратность дозы препарата [9], а благодаря добавлению лактозы больной лучше воспринимает выполненную ингаляцию. Как и для всех резервуарных ДПИ, одной из проблем Турбухалера считается влажочувствительность, однако ряд исследований продемонстрировал, что Турбухалер может успешно функционировать и в условиях высокой влажности [10]. Несмотря на то что Турбухалер относится к ДПИ высокого сопротивления, данный тип аэрозольных устройств является одним из ДПИ, продемонстрировавших свою высокую эффективность при обострении астмы [11, 12].

Мультидиск

Мультидиск (Accuhaler или Discus) был впервые представлен в 1995 г. и во многих странах длительное время был наиболее распространенным порошковым ингалятором (рис. 7.2, см. цв. вклейку). Ингалятор отличается низким сопротивлением. Средний массовый аэродинамический диаметр частиц, которые создает Мультидиск, мало зависит от потока на вдохе и составляет для частиц флутиказона пропионата 4,7 мкм (при скорости потока 28,3 л/мин) и 3,7 мкм (при скорости потока 60 л/мин) [13].

Минимальная скорость потока на вдохе для Мультидиска традиционно оценивается на уровне 30 л/мин, однако ряд экспертов считают, что этот показатель должен составлять 60 л/мин [14] (табл. 7.1).

Ингалятор обеспечивает легочную депозицию препаратов на уровне 12,6-16,6%. В исследовании терапевтической эквивалентности было показано, что сальбутамол, доставляемый через Мультидиск, обеспечивает бронхолитический эффект, эквивалентный эффекту, оказываемому сальбутамолом, доставляемым через Турбухалер, только в удвоенной дозе [15].

Мультидиск легко подготовить к ингаляции, он оснащен счетчиком доз. Самыми распространенными ошибками при ингаляции через Мультидиск являются недостаточное усилие на вдохе (39% больных) и выполнение ингаляции в позиции с опущенным подбородком [16].

Таблица 7.1. Собственное сопротивление и нижний лимит пикового инспираторного потока для различных ингаляторов (Hira D., Koide H., Nakamura S. et al., 2018; Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б., 2016)

Ингалятор	Диаметр выходного отверстия, мм	Сопротивление, Pa*, мин ² /л ²	Минимальный поток на вдохе*, л/мин
Респимат	10,0	0,13	
Хандихалер	3,33	3,03	>20
Мультидиск	5,38	0,66	>30
Эллипта	5,38	0,66	>30
Турбухалер	4,03	1,15	>30
Твистхейлер	3,6	1,85	>30
Дженуэйр	4,2	1,07	>45
Бризхалер	5,8	0,42	>50

* Низкая скорость лучше.

Аэролайзер (Aerolizer)

Аэролайзер (Aerolizer) - однодозовый капсульный ДПИ (рис. 7.3, см. цв. вклейку). ММАД частиц, создаваемых Аэролайзером, составляет 3,5 мкм (для формотерола [19]), при этом FPF (<4,7 мкм) достигает 26%. Легочная депозиция при использовании Аэролайзера составляет около 13-28% [20].

Аэролайзер относится к устройствам с низким собственным сопротивлением, для успешной ингаляции от пациента требуется скорость потока на вдохе около 90-100 л/мин [21, 22]. Для Аэролайзера низкое собственное сопротивление является недостатком, так как в этом ингаляторе доля частиц оптимального диаметра увеличивается пропорционально скорости воздушного потока [23]. Ингалятор обеспечивает относительное постоянство дозы при инспираторном потоке более 60 л/мин [24]. Следовательно, у больных, не способных сделать вдох через Аэролайзер с необходимой скоростью, в легкие поступает меньшее количество препарата [24].

Поскольку для опорожнения капсулы требуется определенное время (до 4 с), то при слишком коротком вдохе доставленная доза препарата может снизиться [25]. Выполнение двух последовательных вдохов и визуальный контроль за порошком, который остается в капсуле после ингаляции, могли бы гарантировать доставку полной дозы, однако далеко не все пациенты в реальной жизни точно выполняют эти этапы ингаляции.

К достоинствам ингалятора Аэролайзер следует отнести его простоту и удобство. Пациент слышит, как вращается капсула при вдохе, чувствует сладковатый привкус

препарата и видит, насколько опорожнилась капсула после вдоха (при необходимости пациент может повторить вдох).

Хандихалер (Handihaler)

Хандихалер (Handihaler) - капсульный ДПИ, специально разработанный для больных ХОБЛ (для доставки препарата тиотропия бромид) (рис. 7.4, см. цв. вклейку). Среди порошковых ингаляторов обладает самым высоким собственным сопротивлением. Благодаря этому, ингалятор можно использовать у больных с минимальным потоком на вдохе (>20 л/с) [26]. Кроме того, высокое сопротивление увеличивает продолжительность вдоха, следовательно, ниже риск того, что больной закончит вдыхать, когда часть препарата все еще остается в капсуле [27].

Диаметр частиц, которые создает Хандихалер, не зависит от скорости потока воздуха на вдохе [21]. Легочная депозиция тиотропия бромида при ингаляции через Хандихалер составляет около 18-19% номинальной дозы [28]. Именно поэтому с появлением более совершенного ингалятора - Респимата, Хандихалер постепенно теряет свои позиции в терапии ХОБЛ.

Изихейлер (Easyhaler)

Ингалятор Изихейлер (Easyhaler) относится к классу мультидозовых резервуарных ДПИ [29]. По своему внешнему виду Изихейлер больше похож на ДАИ, чем на другие ДПИ (рис. 7.5, см. цв. вклейку). Данное сходство не является случайным, так как при разработке ингалятора Изихейлер была поставлена задача добиться максимального сходства нового ДПИ с ДАИ по форме и по функционированию, что, по мнению разработчиков, должно обеспечивать легкий переход от одного класса систем доставки к другому (то есть от ДАИ к ДПИ) [30].

Одним из наиболее важных технических и фармакологических аспектов ДПИ является воспроизводимость доз в течение всего времени функционирования устройства (то есть все дозы препарата, начиная от первой и до последней должны быть одинаковыми), которая мало зависит от инспираторного потока [31]. Оптимальное функционирование Изихейлера достигается при небольших инспираторных потоках (>28 л/мин), то есть ингалятор может применяться у детей, пожилых и у больных с тяжелой бронхиальной обструкцией [32]. Легочная депозиция при использовании Изихейлера составляет около 24-29% [31, 33].

Важные детали ингалятора Изихейлер - счетчик доз, позволяющий пациенту контролировать число доз, оставшихся в резервуаре, и чехол, защищающий устройство от избытка атмосферной влажности [29].

Практически во всех проведенных исследованиях большинство пациентов (68-86%) более позитивно оценивали свой опыт использования Изихейлер по сравнению с ДАИ [34, 35]. Основными аргументами в пользу Изихейлера были простота и удобство.

Твистхейлер (Twisthaler)

Твистхейлер (Twisthaler) - мультидозовый резервуарный ДПИ (рис. 7.6, см. цв. вклейку). Доставленная доза препарата при использовании Твистхейлера не зависит от силы инспираторного потока и имеет высокую воспроизводимость при повторных ингаляциях [36]. Активация ингалятора происходит при скорости вдоха 20-60 л/мин [37].

Ингалятор имеет высокое сопротивление [37], и среднее значение пикового инспираторного потока у взрослых и подростков при вдохе через устройство составляет около 69 л/мин (диапазон 54-77 л/мин) [36]. Ингалятор Твистхейлер характеризуется очень высокой точностью доставленной дозы при максимально стандартизированном размере частиц [38]. Средняя доставляемая доза с помощью Твистхейлера варьирует от 97 до 108% в широком диапазоне инспираторного потока (от 28,3 до 70 л/мин).

При откручивании крышки ингалятор гравиметрически отмеряет дозу агломератов, устанавливает дозировочное отверстие под каналом для вдыхания и уменьшает численные показания встроенного счетчика доз на единицу. Во время ингаляции поток воздуха поднимает агломераты из дозировочного отверстия и пронесит их через канал вдоха. В наконечнике агломераты смешиваются с дополнительными порциями воздуха и претерпевают ряд столкновений. Столкновения агломератов со стенками и друг с другом вызывают их распад на более мелкие частицы [39].

Средний размер частиц при использовании Твистхейлера составляет 2,0-2,2 мкм, что обеспечивает доставку препарата в малые ДП [40, 41].

В ингаляторе имеется счетчик доз с блокировочным механизмом и однократным снижением числа доз после приема каждой дозы. Счетчик отображает количество оставшихся доз. Когда счетчик показывает нуль, устройство блокируется и ингалятор не поставит последующие дозы.

Бризхалер (Breezhaler)

Устройство и принцип действия ингалятора Бризхалер (Breezhaler) аналогичны устройству Аэролайзер - однократный капсульный ингалятор с низким собственным сопротивлением (рис. 7.7, см. цв. вклейку). При этом в Бризхалере существенно улучшены характеристики частиц порошка. ММАД частиц, создаваемых Бризхалером, составляет от 2,8 мкм (гликопирроний [42]) до 3,2 мкм ([индакатерол](#) [27]). При этом FPF достигает 40-43%.

Бризхалер, так же как и Аэролайзер, относится к устройствам с низким собственным сопротивлением. У Бризхалера фракция частиц оптимального размера не зависит от потока на вдохе [21], поэтому низкое сопротивление этого ингалятора не следует рассматривать в качестве недостатка. Легочная депозиция препаратов *in vitro* при использовании Бризхалера оценивается на уровне 31% [42]. Применительно к ингалятору Бризхалер низкое сопротивление имеет другое следствие: не ощущая сопротивления потоку воздуха на вдохе, больные завершают вдох существенно быстрее, чем при использовании ингалятора с высоким сопротивлением.

При выполнении ингаляции через Бризхалер средняя продолжительность вдоха составляет 2,2 с, тогда как при ингаляции через Хандихалер - 4,2 с [27].

Дополнительные преимущества Бризхалера - возможность контролировать высвобождение препарата с помощью слухового, вкусового и визуального восприятия, что позволяет пациенту быть уверенным в правильном выполнении ингаляционного маневра. Все данные преимущества, а также однократное использование в течение суток гарантирует высокую степень комплаенса пациента ХОБЛ к проводимой терапии [43].

К недостаткам Бризхалера, как и любого капсульного устройства, следует отнести сложность подготовки ингалятора и проведения самой ингаляции. Для успешной ингаляции через Бризхалер больной должен

выполнить последовательно 21 шаг [27]. Как показывают сравнительные исследования техники ингаляций, больные, которым были предложены капсульные устройства, совершают значительно больше ошибок (45%) по сравнению с лицами, использующими резервуарные порошковые ингаляторы (15-18%) [44].

Эллипта (Ellipta)

Эллипта (Ellipta) - новый мультидозовый блистерный ингалятор. В ингаляторе Эллипта вещество лекарственного препарата расфасовано на отдельные дозы и расположено на блистере в виде стрип-полосы (рис. 7.8, см. цв. вклейку). Активация ингалятора (приведение его в состояние готовности для выполнения ингаляции) происходит при открытии крышки ингалятора с одновременным открытием блистеров стрип-полос.

Эллипта обладает средним сопротивлением [45]. Доля частиц оптимального размера, создаваемая устройством, не зависит от объемной скорости потока на вдохе, по этому показателю Эллипта практически не отличается от своего предшественника - устройства Мультидиск. Однако FPF у ингалятора Эллипта существенно выше, чем у Мультидиска, и составляет 30-36% номинальной дозы [45] по сравнению с 20-25% у Мультидиска [21].

В исследованиях с применением каскадного импактора было показано, что доставленная доза препарата из ингалятора Эллипта сходна при различной скорости инспираторного потока, варьировавшей от 30 до 90 л/мин [46]. Данный ингалятор прост в использовании, подготовка устройства к работе происходит при открывании защитной крышки мундштука. Частота критических ошибок при использовании ингалятора Эллипта очень низка, так как одноэтапная активация ингалятора требует от пациента минимального количества действий для успешного выполнения ингаляции [47].

Дженуэйр (Genuair)

Дженуэйр (Genuair) - многодозовый ДПИ со средним сопротивлением (рис. 7.9, см. цв. вклейку) [21]. Для адекватной ингаляции требуется вдох объемом ≥ 2 л. Это несколько больше, чем необходимо для ингаляции через Мультидиск (150 мл) и Турбухалер (1 л), но значительно меньше, чем требуется для ингаляции через Аэролайзер [48]. Для адекватной дезагрегации частиц в ингаляторе Дженуэйр требуется объемная скорость потока >45 л/мин. При большей скорости вдоха FPF увеличивается [21].

В исследованиях *in vitro* легочная депозиция после ингаляции через Дженуэйр достигает 41% [48]. В сцинтиграфических исследованиях после ингаляции через Дженуэйр легочная депозиция составляет 30,1% номинальной дозы, 54,9% дозы задерживается в полости рта, 11,6% остается в ингаляторе, а 3,4% теряется с выдыхаемым воздухом [49].

Тестирование ингалятора Дженуэйр в лаборатории продемонстрировало, что доза высвобождаемого лекарственного вещества и аэродинамический размер частиц препарата не зависят от объема вдоха (исследователи использовали 2 и 4 л) и срока хранения [50].

Отличительная особенность ингалятора Дженуэйр - попытка обеспечить обратную связь с пациентом: изменение цвета индикатора и щелчок дают возможность больному убедиться в том, что ингаляция выполнена правильно. Если поток на вдохе не достиг оптимального значения или больной не подготовил ингалятор к работе (требуется нажать на клавишу), цвет индикатора не меняется.

Спиромакс (Spiromax)

Спиромакс (Spiromax) относится к мультидозовым резервуарным ДПИ и предназначен для интуитивно понятного применения (то есть пациент, взяв впервые в руки такой ДПИ, сможет корректно его использовать) [51].

Внешне ингалятор Спиромакс напоминает ДАИ, но на самом деле является высокотехнологичным устройством, очень простым в использовании (рис. 7.10, см. цв. вклейку). Достаточно открыть крышку до щелчка, и ингалятор готов к использованию. При открытии крышки срабатывает механизм активного отмеривания дозы X-АСТ: пружина механизма разжимается, и поршень опускается над сифоном с препаратом, оказывая равномерное давление потоком воздуха сверху вниз на резервуар с препаратом, всякий раз вытесняя одинаковую дозу в дозатор. При этом точность отмеривания дозы не зависит от гравитации, количества доз оставшегося препарата или положения ингалятора относительно вертикальной оси.

В ингаляторе Спиромакс микронизированный лекарственный препарат непрочно фиксирован на крупнодисперсных частицах лактозы. Для отделения препарата от носителя в ингаляторе используется циклонный сепаратор, представляющий собой цилиндрическую камеру с двумя тангенциально расположенными отверстиями на фронтальной части ингалятора. Ингаляция создает контролируемый вихревой поток в камере, который отделяет вспомогательное вещество от более легкой массы мелкодисперсных частиц препарата. Крупные частицы лактозы остаются в ротовой полости, пациент ощущает сладковатый вкус, что сигнализирует о приеме дозы препарата. Ингалятор снабжен счетчиком доз, индикатор которого отображает каждую вторую принятую дозу. Счетчик доз является еще одной системой обратной связи, свидетельствующей об успешной ингаляции, что позволяет пациенту своевременно планировать замену ингалятора.

Эффективная доставка респираторной дозы препарата при использовании Спиромакса наблюдается уже при пиковом инспираторном потоке от 30 л/мин и остается стабильно высокой при потоке 50-60 л/мин и более [52]. Средний размер аэрозольных частиц при использовании Спиромакса составляет 1,92-2,53 мкм [53]. Легочная депозиция от номинальной дозы препарата достигает 28-49%.

Спиромакс обеспечивает доставку стабильных доз препарата в течение срока действия ингалятора независимо от таких факторов, как колебания температуры окружающей среды (от -20 до +45 °С), изменение влажности (от 25 до 79%), фаза использования ингалятора (начало, середина или конец), расположение ингалятора в пространстве (отклонение от вертикальной оси до ±90°) при подготовке дозы и в процессе ингаляции [51].

Техника применения ДПИ Спиромакс проста и интуитивно понятна для пациента - чтобы выполнить ингаляцию через Спиромакс, достаточно открыть крышку ингалятора, вдохнуть и закрыть крышку (открыл-вдохнул-закрыл).

Некстхалер (Nexthaler)

Некстхалер (NEXThaler) - многодозовый порошковый ингалятор, обладающий средним сопротивлением (рис. 7.11, см. цв. вклейку). Необходимое для оптимальной дезагрегации частиц давление в ингаляторе создается при объемной скорости потока 45-60 л/мин [21]. Ингалятор оснащен вихревой камерой, которая обеспечивает оптимальную дезагрегацию частиц.

ММАД частиц, которые продуцирует Некстхалер, составляет 1,4- 1,5 мкм [54]. FPF (<5 мкм) в ингаляторе Некстхалер достигает 40- 45% дозы, легочная депозиция от

номинальной дозы препарата составляет 40-41%, а от эмитируемой дозы - около 55%, причем депозиция препаратов сходная у здоровых добровольцев и у пациентов с астмой и ХОБЛ [55, 56]. По этому параметру Некстхалер заметно превосходит большинство других порошковых ингаляторов. FPF практически не изменяется при различных скоростях потока в диапазоне от 40 до 100 л/мин.

Поступление порошка из ингалятора регулируется автоматически: порошок начинает поступать после того, как скорость потока достигнет 35 л/мин. Весь процесс поступления препарата при скорости вдоха 40 л/мин занимает 0,35 с [18]. Таким образом, если больной по какой-либо причине делает укороченный вдох через ингалятор, это практически не влияет на доставку препарата. Некстхалер прост в использовании, чтобы подготовить устройство к ингаляции, достаточно сдвинуть защитную крышку, прикрывающую мундштук.

Список литературы

1. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al.; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. P. 1308-1331.
2. Borgstrom L., Bisgaard H., O'Callaghan C., Pedersen S. Dry-powder inhalers // *Drug Delivery to the Lung* / eds H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G. Smaldone. New York : Marcel Dekker, 2002. P. 421-448.
3. Smith I.J., Parry-Billings M. The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 16. P. 79-95.
4. Telko M.J., Hickey A.J. Dry powder inhaler formulation // *Respir. Care.* 2005. Vol. 50. P. 1209-1227.
5. Авдеев С.Н. Порошковые ингаляторы // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2004. № 4. С. 36-42.
6. Johnsen C.R., Weeke E.R. Turbuhaler: a new device for dry powder terbu-taline inhalation // *Allergy.* 1988. Vol. 43. P. 392-395.
7. Thorsson L., Edsbacker S., Conradson T.-B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurised metered dose inhaler P-MDI // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7. P. 1839-1844.
8. Newman S.P. A comparison of lung deposition patterns between different asthma inhalers // *J. Aerosol Med.* 1995. Vol. 8, suppl. 3. P. S21-S27.
9. Lindblat T., Granlund K.M., Rollwage U., Trofast E. Delivery characteristics of Symbicort® Turbuhaler® containing both budesonide and formoterol // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 165. Abstr. A863.
10. Lindsay D.A., Russell N.L., Thompson J.E., Warnock T.H. et al. A multicentre comparison of the efficacy of terbutaline Turbuhaler and salbutamol pressurized metered dose inhaler in hot, humid regions // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7. P. 342-345.
11. Phanareth K., Laursen L.C. Bricanyl Turbuhaler versus nebuliser in the treatment of patients with acute severe airways obstruction // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 14, suppl. 30. P. 61s.
12. Balanag V.M., Yunus F., Yang P.-C., Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute

asthma // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 19. P. 139-147.

13. Johnson M. Fluticasone propionate: pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of different aerosol delivery systems // *Respiratory Drug Delivery* / eds R. Dalby, P. Byron, S. Farr. Buffalo Grove, IL : Interpharm Press, 1998. P. 61-70.

14. Ghosh S., Ohar J.A., Drummond M.B. Peak inspiratory flow rate in chronic obstructive pulmonary disease: implications for dry powder inhalers // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2017. Vol. 30. P. 381-387.

15. Arvidsson P., Mellén A., Palmqvist M., Lötvall J. Equivalent therapeutic ratio of salbutamol given by Turbuhaler® and Diskus? // *Respir. Med.* 2000.

Vol. 94. P. 574-577.

16. Price D.B., Román-Rodríguez M., McQueen R.B. et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. P. 1071-1081.e9.

17. Hira D., Koide H., Nakamura S. et al. Assessment of inhalation flow patterns of soft mist inhaler co-prescribed with dry powder inhaler using inspiratory flow meter for multi inhalation devices // *PLoS One.* 2018. Vol. 13. Article ID

e0193082.

18. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б. Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология.* 2016. Т. 26, № 3. С. 352-356.

19. Criée C.P., Meyer T., Petro W. et al. In vitro comparison of two delivery devices for administering formoterol: foradil P and formoterol ratiopharm single-dose capsule inhaler // *J. Aerosol Med.* 2006. Vol. 19. P. 466-472.

20. 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.* 2004. Vol. 17. P. 43-49.

21. Demoly P., Hagedoorn P., de Boer A.H., Frijlink H.W. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery // *Respir. Med.* 2014.

Vol. 108. P. 1195-1203.

22. Krüger P., Ehrlein B., Zier M., Greguletz R. Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI) // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44, suppl. 58. Article ID 4635.

23. Nielsen K.G., Skov M., Klug B. et al. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer® // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P. 2105-2109.

24. 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. Vol. 15. P. 297-303.

25. Alaboud S.S. In vitro inhalation performance for formoterol dry powder and metered dose inhalers. University of Bradford; 2011. URL: https://bradscholar.brad.ac.uk/bitstream/handle/10454/5686/Final_Ph.D12.4.2012pdf.pdf?sequence. (date of access October 14, 2018)

26. Chodosh S., Flanders J.S., Kesten S., Serby C.W. 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. Vol. 14. P. 309-315.

27. Chapman K.R., Fogarty C.M., Peckitt C. et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011. Vol. 6. P. 353-363.
28. Brand P., Meyer T., Weuthen T. et al. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 47. P. 1335-1341.
29. Chrystyn H. Closer to an «ideal inhaler» with the Easyhaler // *Clin. Drug Invest.* 2005. Vol. 26. P. 175-183.
30. Newman S.P., Hirst P.H., Pitcairn G.R. Scintigraphic evaluation of lung deposition with novel inhaler device // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001. Vol. 7, suppl. 1. P. S12-S14.
31. Koskela T., Malmstrom K., Sairanen U., Peltola S. et al. Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow // *Respir. Med.* 2000. Vol. 94. P. 1229-1233.
32. Malinen A., Laurikainen K., Silvasti M. et al. New model of Easyhaler is clinically equally effective as compared with the former model // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10, suppl. 25. P. 127s.
33. Vaananen A., Mattila T., Hanhineva P. et al. In vitro particle characteristics of budesonide containing MDI and DPI products // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20, suppl. 38. Article ID P3355.
34. Schweisfurth H., Malinen A., Koskela T. et al. Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler® and Turbuhaler®, in steroid naive asthmatic patients // *Respir. Med.* 2002. Vol. 96. P. 599-606.
35. Dubakiene R., Nargela R., Sakalauskas R. et al. Clinically equivalent bronchodilatation achieved with formoterol delivered via Easyhaler and Aerolizer // *Respiration.* 2006. Vol. 73. P. 441-448.
36. Merck and Co., Inc. Asmanex Twisthaler Mometasone Furoate Inhalation Powder Full Prescribing Information. Whitehouse Station, NJ, July, 2008.
37. Sanders M.J. Guiding Inspiratory Flow: Development of the In-Check DIAL G16, a Tool for Improving Inhaler Technique // *Pulm. Med.* 2017. Vol. 2017. P. 1495867.
38. Karpel J.P. An easy-to-use dry-powder inhaler // *Adv. Ther.* 2000. Vol. 17. P. 282-286.
39. Yang T.T., Li S., Wyka B., Kenyon D. Drug delivery performance of the mometasone furoate powder inhaler // *J. Aerosol Med.* 2001. Vol. 14. P. 487-494.
40. Berger R., Berger W.E. Particle size and small airway effects of mometasone furoate delivered by dry powder inhaler // *Allergy Asthma Proc.* 2013. Vol. 34. P. 52-58.
41. Tamura G., Sakae H., Fujino S. In vitro evaluation of dry powder inhaler devices of corticosteroid preparations // *Allergol. Int.* 2012. Vol. 61. P. 149-154.
42. Colthorpe P., Voshaarb T., Kieckbusch T. et al. Delivery characteristics of a low-resistance dry powder inhaler used to deliver the long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium // *J. Drug Assess.* 2013. Vol. 2. P. 11-16.
43. Altaian P., Bergna M.A., Garcia G.R., Guerin T. et al. Patient perception of Breezhaler® and Ellipta® device feedback mechanisms in COPD: The ADVANTAGE Study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2019. Vol. 35, N 2. P. 221-227.
44. Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Jansen H.M. et al. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010. Vol. 23. P. 323-328.

45. Hamilton M., Leggett R., Pang C. et al. In vitro dosing performance of the Ellipta dry powder inhaler using asthma and COPD patient inhalation profiles replicated with the electronic lung (eLung²) // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015. Vol. 28. P. 498-506.
46. Grant A.C., Walker R., Hamilton M., Garrill K. The Ellipta dry powder inhaler: design, functionality, in vitro dosing performance and critical task compliance by patients and caregivers // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015. Vol. 28. P. 474-485.
47. van der Palen J., Thomas M., Chrystyn H. et al. A randomised open-label crossover study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of Ellipta with other inhaler devices // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017. Vol. 27. Article ID 17001.
48. Ciciliani A., Wachtel H., Langguth P. Comparing RespiMat Soft Mist² inhaler and DPI aerosol deposition by combined in vitro measurements and CFD simulations // *Respir. Drug Deliv.* 2014. Vol. 2. P. 453-456.
49. Newman S.P., Sutton D.J., Segarra R. et al. Lung deposition of acclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler // *Respiration.* 2009. Vol. 78. P. 322-328.
50. Block K., Fynys B. Impact of different inhalation volumes on the aerodynamics of acclidinium bromide delivered through the Genuair[®] inhaler // *Am. J. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181. Article ID A4467.
51. Canonica G.W., Arp J., Keegstra J.R., Chrystyn H. Spiromax, a new dry powder inhaler: dose consistency under simulated real-world conditions // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015. Vol. 28. P. 309-319.
52. Chrystyn H., Safioti G., Keegstra J.R., Gopalan G. Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: an in-vitro comparison of Spiromax with Turbuhaler // *Int. J. Pharm.* 2015. Vol. 491. P. 268-276.
53. Chrystyn H., Dekhuijzen R., Rand C. et al. Evaluation of inhaler technique mastery for Budesonide Formoterol Spiromax[®] compared with Symbicort Turbuhaler[®] in adult patients with asthma primary results from the Easy Low Instruction Over Time [ELIOT] Study // *BTS Winter Meeting, 2015. Poster P154.*
54. Scichilone N. Asthma control: the right inhaler for the right patient // *Adv. Ther.* 2015. Vol. 32. P. 285-292.
55. Corradi M., Chrystyn H., Cosio B.G. et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclometasone and formoterol to treat large and small airways in asthma // *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2014. Vol. 11. P. 1497-1506.
56. Virchow J.C., Poli G., Herpich C., Kietzig C. et al. Lung deposition of the dry powder fixed combination Beclometasone Dipropionate plus Formoterol Fumarate using NEXThaler[®] device in healthy subjects, asthmatic patients, and COPD patients // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018. Vol. 31. P. 269-280.

Глава 8. ИНГАЛЯТОР РЕСПИМАТ (RESPIMAT)(С.Н. АВДЕЕВ, В.В. АРХИПОВ)

Введение

Ингалятор Респимат (Respimat) относится к классу жидкостных ингаляторов (soft mist inhalers). Он объединяет в себе лучшие качества ДАИ (простота, компактность, возможность быстро выполнить ингаляцию) и положительные свойства небулайзера (ингалятор медленно (около 1,5 с) выделяет аэрозоль, таким образом у больных не возникает проблем с координацией дыхания в процессе ингаляции) [1].

Основные характеристики

В основе ингалятора Респимат лежит форсированное прохождение лекарственного раствора через серии каналов, которые сходятся к двум выпускным отверстиям - соплам (рис. 8.1, 8.2, см. цв. вклейку), создающим две жидкостные струи, при столкновении которых и образуется лекарственный аэрозоль [2, 3].

Оптимальный аэродинамический диаметр аэрозольных частиц находится в диапазоне от 1 до 5 мкм; частицы с диаметром <1 мкм обычно не оседают в дыхательных путях и выдыхаются, а частицы >5 мкм оседают в верхних ДП. Приблизительно около 75% аэрозольных частиц, продуцируемых Респиматом, имеют ММАД примерно 3,8 мкм и $\leq 5\%$ - ≤ 1 мкм [4]. Координация между активацией устройства и ингаляцией аэрозоля очень сильно зависит от скорости аэрозольного облака и времени его существования. Принято считать, что улучшение доставки аэрозольного препарата в нижние ДП происходит при создании более длительно существующего аэрозольного облака [5-7]. Hochrainer и соавт. провели измерение скорости струи аэрозоля на расстоянии 10 см от выхода из 3 различных ингаляторов: ДАИ с фреоновым наполнителем, ДАИ с HFA и Респимата, и оказалось, что скорость струи аэрозоля составляет 5,6, 2,4 и 0,8 м/с соответственно [8]. Кроме того, в этом же исследовании с помощью видеорегистрации было показано, что длительность существования аэрозольного облака при использовании данных ингаляторов составляет 0,15, 0,21 и 1,45 с соответственно (рис. 8.3) [8]. Таким образом, ингалятор Респимат создает медленное скоростное облако аэрозоля, которое существует в 7-10 раз дольше по сравнению с ДАИ. Невысокая скорость аэрозольных частиц, выходящих из Респимата, приводит к улучшению захвата частиц во время ингаляционного маневра пациента, к доставке большего их количества в нижние ДП, а также к снижению ротоглоточной депозиции.

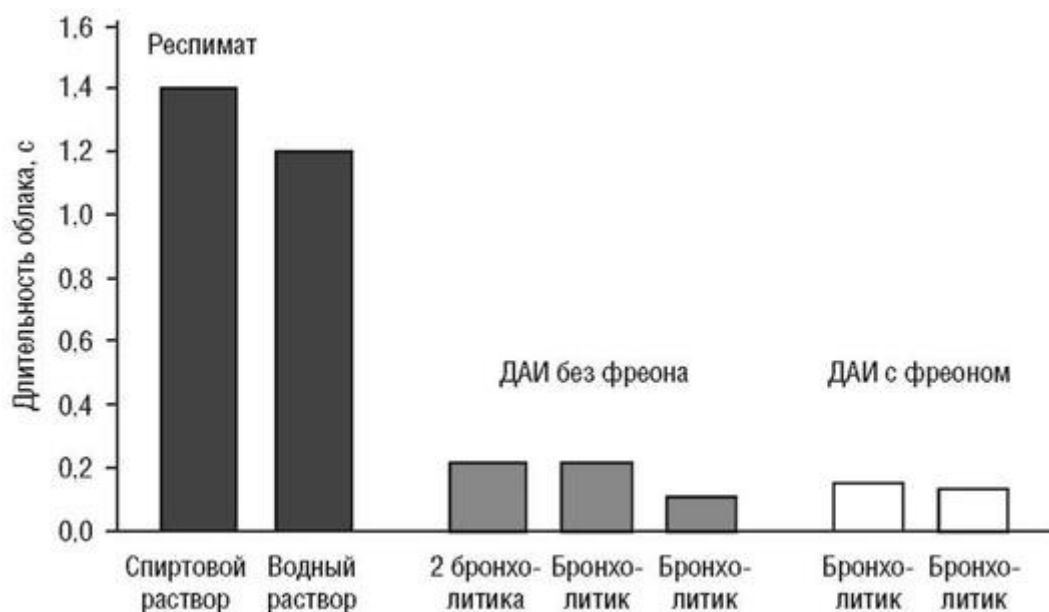


Рис. 8.3. Длительность существования аэрозольного облака при использовании Респимата и дозированным аэрозольным ингалятором (ДАИ) (Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al., 2005)

Сцинтиграфические исследования продемонстрировали более высокую легочную и меньшую ротоглоточную депозицию препаратов при использовании Респимата по сравнению с ДПИ и ДАИ с спейсером и без него [9-13]. В исследовании со здоровыми добровольцами Newtman и соавт. показали, что легочная депозиция флунизолида или фенотерола при использовании Респимата составляет 39,2-44,6%, в то время как ротоглоточная депозиция - только 26,2-39,9% (рис. 8.4) [10-11]. В этих же исследованиях легочная депозиция лекарственных препаратов при их ингаляции с помощью ДАИ без спейсера составила 11,0- 15,3%, а при использовании ДАИ со спейсером - 9,9-28,0% (см. рис. 8.4) [10-11]. В другом исследовании проведено сравнение депозиции будесонида, ингалируемого с помощью Респимата и Турбухалера. Легочная депозиция препарата составляла 51,6 и 28,5% соответственно, а ротоглоточная депозиция - 19,3 и 49,3% соответственно [12].

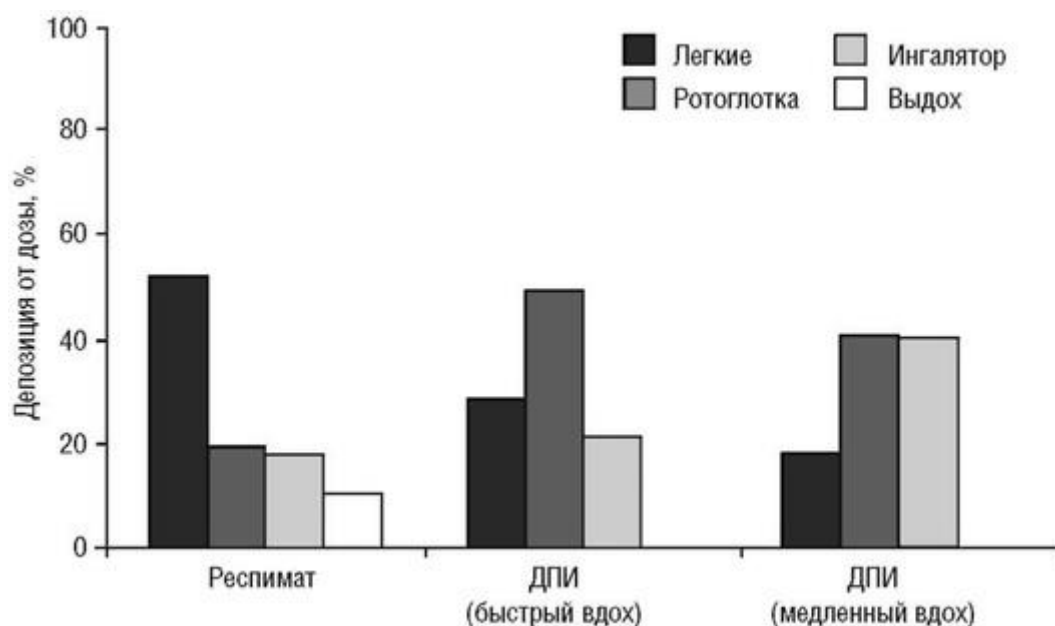


Рис. 8.4. Депозиция ингаляционных препаратов при использовании Респимата и дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) (Newman S.P., Steed K.P., Reader S.J. et al., 1996)

Давление в Респимате создает не пропеллент, а механическая пружина. Это позволяет увеличить давление до 150 атм и одновременно уменьшить просвет сопла, через которое аэрозоль покидает ингалятор, до 0,0008 мм [1]. Для активации устройства основание поворачивают на 180° до щелчка, что приводит к сжатию пружины и продвижению капиллярной трубки с односторонним клапаном картриджа с раствором, нагнетающей жидкость в дозирующую камеру (см. рис. 8.1 на цв. вклейке). При нажатии пациентом на кнопку происходит высвобождение пружины, которая проталкивает капиллярную трубку к так называемому униблоку (см. рис. 8.1, 8.2 на цв. вклейке), закрывая односторонний клапан и поворачивая капиллярную трубку к пистону, что приводит в движение раствор через униблок. Далее лекарственный раствор «продавливается» через микроканалы, которые сходятся к двум зеркальным выпускным отверстиям, при выходе из них жидкостные струи сталкиваются под определенным углом, в результате чего образуется лекарственный аэрозоль, который выходит из устройства.

Ингалятор Респимат имеет компактный дизайн и снабжен цифровым счетчиком доз (см. рис. 8.1 на цв. вклейке). Стрелка счетчика подходит к красной зоне, когда в ингаляторе остается препарат приблизительно на 1 нед [2]. После активации заданного числа доз (в препарате Спирива Респимат - 60 доз) происходит блокирование механизма, и дальнейшее его использование становится невозможным.

ДОЗЫ ПРЕПАРАТОВ В ИНГАЛЯТОРЕ

Поскольку ингаляционное устройство Респимат является более эффективным по сравнению со всеми известными в настоящее время другими портативными устройствами доставки (ДАИ и ДПИ), логично было бы предположить, что при использовании Респимата потребуется уменьшение традиционных доз препаратов, используемых с другими ингаляторами. И действительно, в данное время рекомендованная доза тиотропия бромида при использовании Респимата - 5 мкг (при использовании Спирива Хандихалер - 18 мкг). Данная новая доза была установлена в нескольких исследованиях, посвященных изучению взаимосвязи доза-ответ. В мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Caillaud и соавт., включавшем 202 пациента ХОБЛ, в параллельных группах в течение 3 нед проводилось сравнение 5 доз тиотропия бромида, ингалируемого через Респимат (1,25; 2,5; 5; 10 и 20 мкг), одной традиционной дозы тиотропия бромида, ингалируемого через Хан-дихалер (18 мкг), и плацебо [14]. Первичной конечной точкой исследования являлся показатель предбронходилатационного (trough) ОФВ₁ на 21-й день терапии. Дозы тиотропия бромида 5 и 20 мкг, назначенного через Респимат, и 18 мкг, назначенного через Хандихалер, достоверно отличались от плацебо. При этом по влиянию на параметры функции внешнего дыхания (ФВД) дозы тиотропия бромида в Респимате (5 мкг) и Хандихалере (18 мкг) максимально соответствовали друг другу. Кроме того, по другому индексу - экскреция тиотропия бромида с мочой за 0-2 ч до ингаляции на 21-й день - дозы тиотропия бромида, назначенные с помощью различных ингаляторов, также оказались эквивалентными (рис. 8.5).

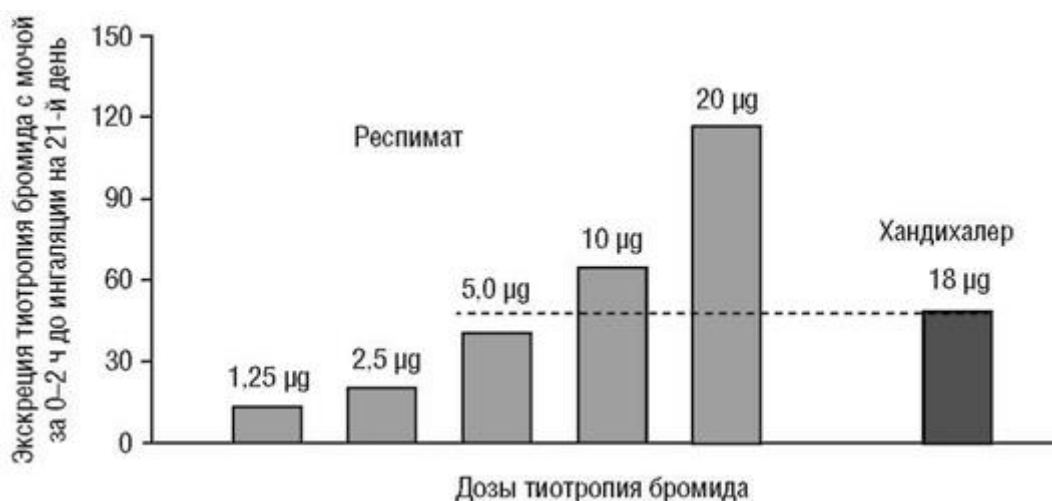


Рис. 8.5. Сравнение различных доз тиотропия бромида при использовании Респимата и Хандихалера (Caillaud D., Le Merre C., Martinat Y. et al., 2007)

В рандомизированном перекрестном исследовании японских авторов, где 134 пациента ХОБЛ (средний возраст 70 лет, средний ОФВ₁ 43%) в течение 21 дня принимали либо тиотропия бромид через Респимат в дозе 5 мкг, либо тиотропия бромид через Хандихалер в дозе 18 мкг, была показана полная эквивалентность данных доз тиотропия бромида, как по влиянию на прирост функциональных легочных показателей (рис. 8.6), так и на плазменные концентрации тиотропия бромида в первые 3 ч после ингаляции [15].

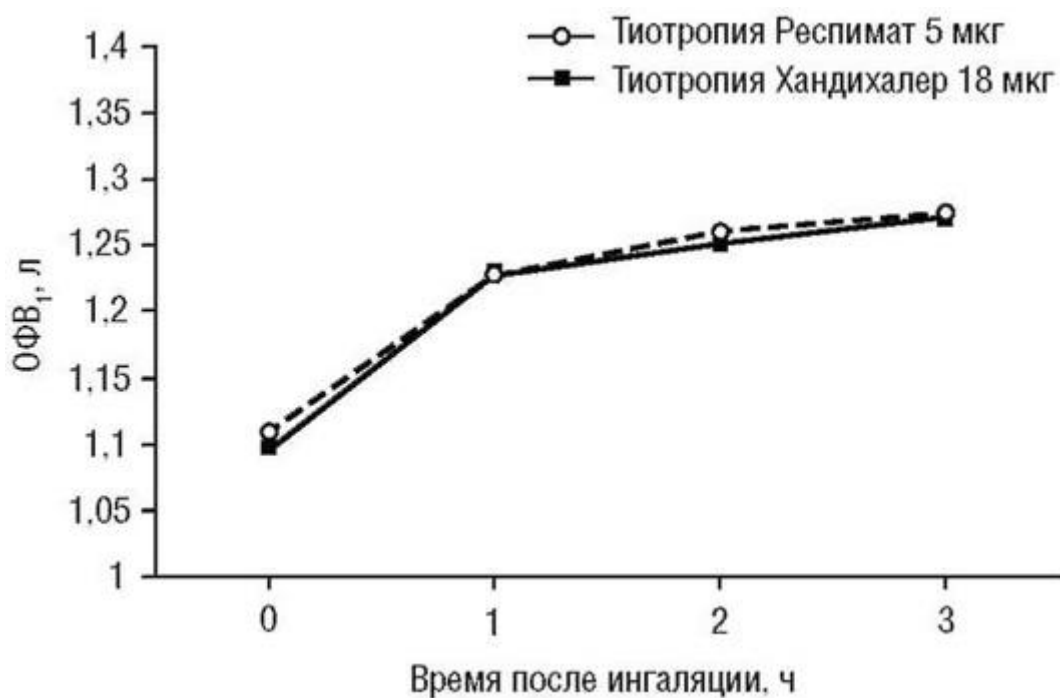


Рис. 8.6. Изменения ОФВ₁ после ингаляции тиотропия бромида в виде тиотропия Респимат (5 мкг) и тиотропия Хандихалер (18 мкг) (Ichinose M., Fujimoto T., Fukuchi Y., 2010)

Именно поэтому при назначении тиотропия бромида через Респи-мат рекомендовано использовать дозу 5 мкг/сут (то есть 2 последовательные ингаляции по 2,5 мкг).

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ

Как и другие представители группы антихолинергических препаратов (АХП), тиотропия бромид традиционно рассматривается как один из наиболее безопасных препаратов для терапии ХОБЛ [16]. Благоприятный профиль тиотропия бромида, поставляемого через Хандихалер, подтвержден многочисленными исследованиями. По сравнению с Хандихалером новый препарат тиотропий Респимат теоретически может иметь еще большую безопасность, так как содержит меньшую дозу тиотропия бромида, характеризуется меньшей депозицией в области ротоглотки, что может привести к снижению его системной биодоступности. При анализе наиболее частых нежелательных явлений (НЯ), зафиксированных в исследованиях тиотропия Респимат, обращает внимание более частое развитие такого НЯ, как сухость во рту, - традиционного эффекта всех АХП (табл. 8.1). Однако необходимо подчеркнуть, что данное НЯ встречается приблизительно в 2 раза реже при использовании тиотропия Респимат, чем тиотропия Хандихалер [14, 18], что можно объяснить меньшей депозицией препарата в ротоглотке при ингаляции через Респимат.

Таблица 8.1. Наиболее распространенные нежелательные явления при приеме тиотропия Респимат (Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al., 2010)

Нежелательные явления	Тиотропий (N=1952) n (СО)	Контроль (N=1965) n (СО)	Отношение рисков (95% ДИ) Тиотропий vs контроль
Подвергались воздействию лечения, среднее по количеству дней	308,5 (85,9)	299,5 (97,2)	-
Любые нежелательные явления	1369 (155,6)	1361 (157,4)	0,99 (0,92-1,07)
Нежелательные явления в предпочтительных терминах, случившиеся у $\geq 3\%$ пациентов			
Обострение ХОБЛ	641 (44,1)	759 (56,8)	0,78 (0,70-0,86)
Назофарингит	157 (9,16)	151 (8,95)	1,02 (0,82-1,28)
Одышка	136 (7,83)	152 (9,02)	0,87 (0,69-1,09)
Инфекция дыхательных путей	124 (7,13)	144 (8,51)	0,84 (0,66-1,07)
Кашель	124 (7,13)	108 (6,31)	1,13 (0,87-1,46)
Бронхит	67 (3,79)	95 (5,52)	0,69 (0,50-0,94)
Пневмония	65 (3,65)	74 (4,25)	0,86 (0,62-1,20)
Продуктивный кашель	60 (3,38)	61 (3,52)	0,96 (0,67-1,37)
Сухость во рту	60 (3,41)	27 (1,54)	2,21 (1,41-3,49)

Примечание: СО - стандартное отклонение; ДИ - доверительный интервал, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких.

В исследовании Feifel и соавт. при использовании очень высоких доз тиотропия Респимат (до 32 мкг/сут) были отмечены лишь легкие антихолинергические побочные эффекты (сухость слизистых оболочек) [19]. В этом же исследовании при изучении побочных эффектов закапывали раствор тиотропия бромида в глаза добровольцев, при этом не было отмечено изменений диаметра зрачка, зрачковых рефлексов, внутриглазного давления или аккомодации, то есть при случайном попадании препарата из ингалятора Респимат в глаза развитие каких-либо нежелательных явлений маловероятно.

Hodder и соавт. провели специальный анализ годовых исследований тиотропия Респимат (N=1990), посвященный выявлению парадоксальной бронхоконстрикции при использовании этого препарата [20]. В проанализированных исследованиях не было ни одного указания на развитие парадоксального бронхоспазма, 21 больной (1,1%) отмечал необходимость использования быстродействующих бронхолитиков или развитие дыхательного дискомфорта и 6 пациентов (0,3%) отметили дискомфорт, потребовавший приема быстродействующего бронхолитика. Ири этом данные НЯ

наблюдались и в группе плацебо. Таким образом, парадоксальная бронхоконстрикция маловероятна при терапии тиотропием Респимат.

Сравнение плазменных концентраций тиотропия бромида после ингаляции через Респимат и после ингаляции через Хандихалер, проведенное как минимум в двух исследованиях, продемонстрировало, что при использовании в данных ингаляторах тиотропия бромида в дозах 5 и 18 мкг соответственно их пиковые концентрации и площади под концентрационной кривой (AUC) практически идентичны [4, 15].

В исследовании Sharma et al. проводилось сравнение фармакокинетических свойств тиотропия бромида в дозах 1,25, 2,5 и 5 мкг, ингалируемого с помощью устройства Респимат и тиотропия бромида в дозе 18 мкг, ингалируемого через Хандихалер [21]. В данное мультицентро-вое перекрестное плацебо-контролируемое исследование с двойным слепым дизайном было включено 154 пациента с ХОБЛ. Каждый из пяти этапов терапии занимал 4 нед, первичной конечной точкой исследования являлись пиковая концентрация препарата ($C_{max, ss}$) и площадь под концентрационной кривой в течение 6 ч после ингаляции препарата ($AUC_{0-6h, ss}$). Как показало данное исследование, тиотропия бромид быстро абсорбировался со слизистых оболочек, при этом не было отмечено отличий между устройствами, и медиана достижения максимальной концентрации $t_{max, ss}$ составляла 5-7 мин после ингаляции (рис. 8.7). Фармакокинетический профиль тиотропия Респимат был пропорционален используемым дозам препарата (1,25, 2,5 и 5 мкг). Биодоступность дозы тиотропия Респимат 5 мкг оказалась несколько меньше, чем дозы тиотропия Хандихалер 18 мкг. Среднее соотношение между данными дозами, ингалируемыми через Респимат и Хандихалер, составили 81% (90% ДИ 73-89%) для $C_{max, ss}$ и 76% (90% ДИ 70-82%) для $AUC_{0-6h, ss}$, что указывает на более низкую системную экспозицию к тиотропия бромиду при использовании Респимата.

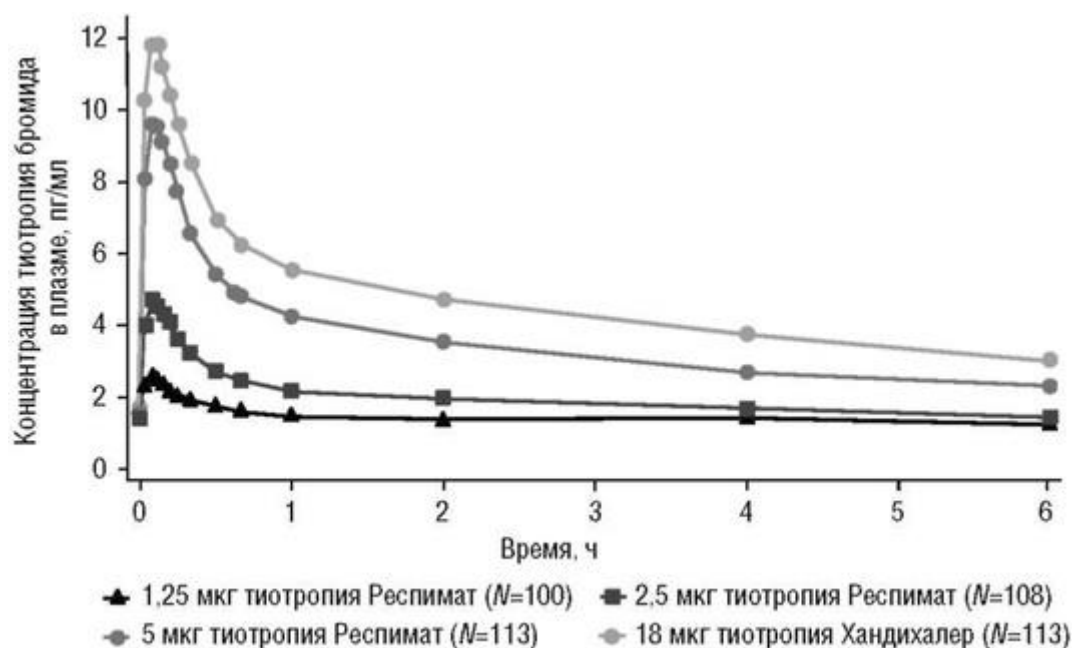


Рис. 8.7. Средние концентрации тиотропия бромида в плазме при его назначении через Хандихалер (18 мкг) или Респимат (1,25, 2,5 или 5 мкг) в течение 4 нед у пациентов с ХОБЛ (Sharma A., Hohlfeld J., Cornelissen P. et al., 2013)

Надежные данные о безопасности Спиривы Респимат представлены в крупнейшем в настоящее время исследовании в области ХОБЛ - рандомизированном двойном слепом исследовании TIOSPIR [22]. Исследование TIOSPIR включало 17 135 пациентов с ХОБЛ (средний возраст - 65 лет, средний ОФВ₁ - 48%), которые на протяжении в среднем 2,3 года принимали тиотропий Респимат в суточных дозах 2,5

или 5 мкг или тиотропий Хандихалер в дозе 18 мкг. Первичными конечными точками исследования были риск летального исхода и риск развития первого обострения ХОБЛ, также изучали сердечно-сосудистую безопасность препаратов, включая оценку безопасности у пациентов со стабильными заболеваниями сердца [среди них 15,2% больных имели ишемическую болезнь сердца (ИБС), 6,0% - постинфарктный кардиосклероз, 10,6% - аритмии].

Исследование TIOSPIR показало, что длительная терапия тиотро-пием Респимат не отличается от терапии тиотропием Хандихалер по риску летальных исходов (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР 0,96; 95% ДИ 0,84-1,09; для тиотропия бромида в дозе 5 мкг ОР 1,00; 95% ДИ 0,87- 1,14) (рис. 8.8) и по риску развития первого обострения (для тиотропия бромида в дозе 5 мкг ОР 0,98; 95% ДИ 0,93-1,03) (рис. 8.9). Число летальных исходов и «больших» сердечно-сосудистых событий было сходным во всех трех группах терапии тиотропия бромидом.



Рис. 8.8. Летальность от любых причин у пациентов с ХОБЛ во время терапии препаратами тиотропия (Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al., 2013)

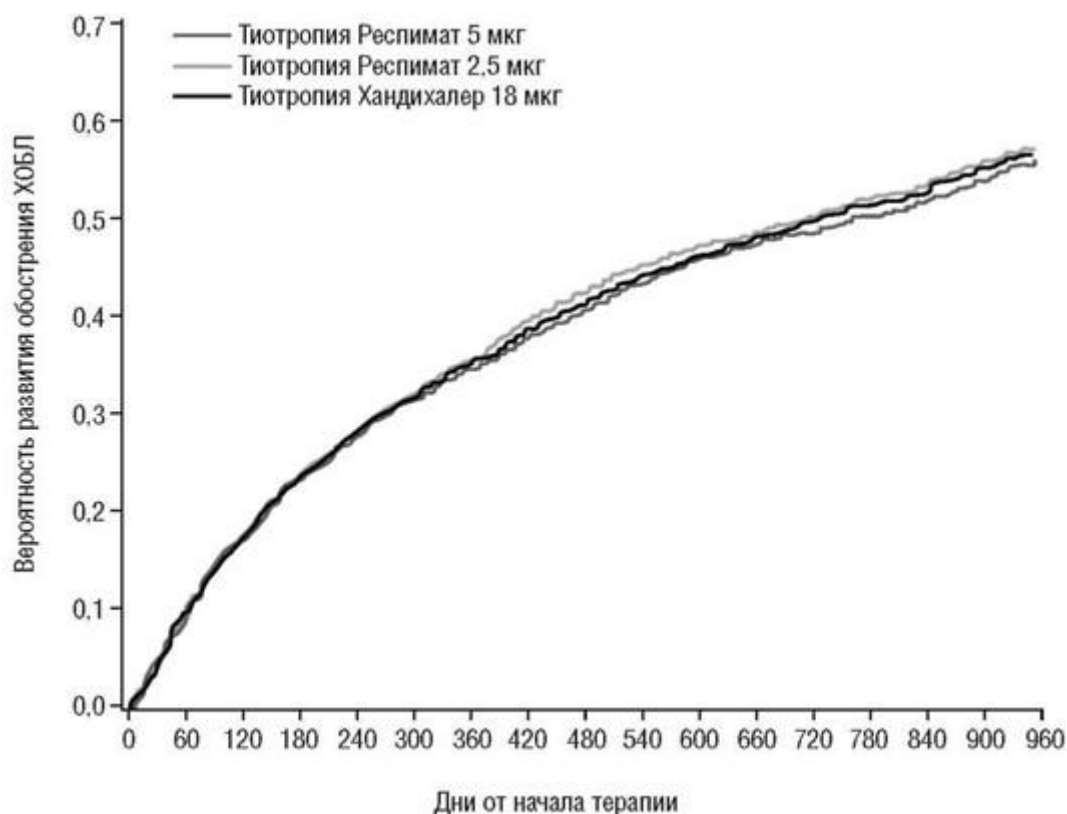


Рис. 8.9. Время до развития первого обострения при терапии пациентов с ХОБЛ препаратами тиотропия (Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al., 2013)

Таким образом, результаты глобального исследования TIOSPIR практически завершают многолетнюю дискуссию о возможных сердечно-сосудистых рисках терапии ХОБЛ тиотропием Респимат, ясно продемонстрировав, что новый препарат обладает хорошим профилем безопасности.

Мнение пациента об ингаляторе Респимат

Выбор ингаляционного устройства для терапии, с точки зрения врача, зависит от очень многих факторов, таких как лекарственное вещество, доказанная клиническая эффективность, простота использования ингалятора, экономические аспекты терапии и др. Кроме того, среди этих факторов важное место отводится отношению пациента к устройству. Достоинство ингалятора Респимат - простая ингаляционная техника [23]. По данным Schurmann и соавт., приемлемая ингаляционная техника при использовании Респимата достигается у 96-98% пациентов всего лишь после первых пяти ингаляций через устройство [24]. Другое преимущество Респимата - хорошая координация «больной-ингалятор» - обеспечивает доставку большого количества препарата в ДП даже у нетренированного пациента. В исследовании Brand и соавт. легочная депозиция препарата при ингаляции через Респимат у больных ХОБЛ составила 37% до обучения ингаляционной технике и 53% - после (рис. 8.10) [13]. В противоположность этому, в том же исследовании лучшие показатели легочной депозиции при ингаляции через бесфреоновый ДАИ после тренировки составляли 21% [13].

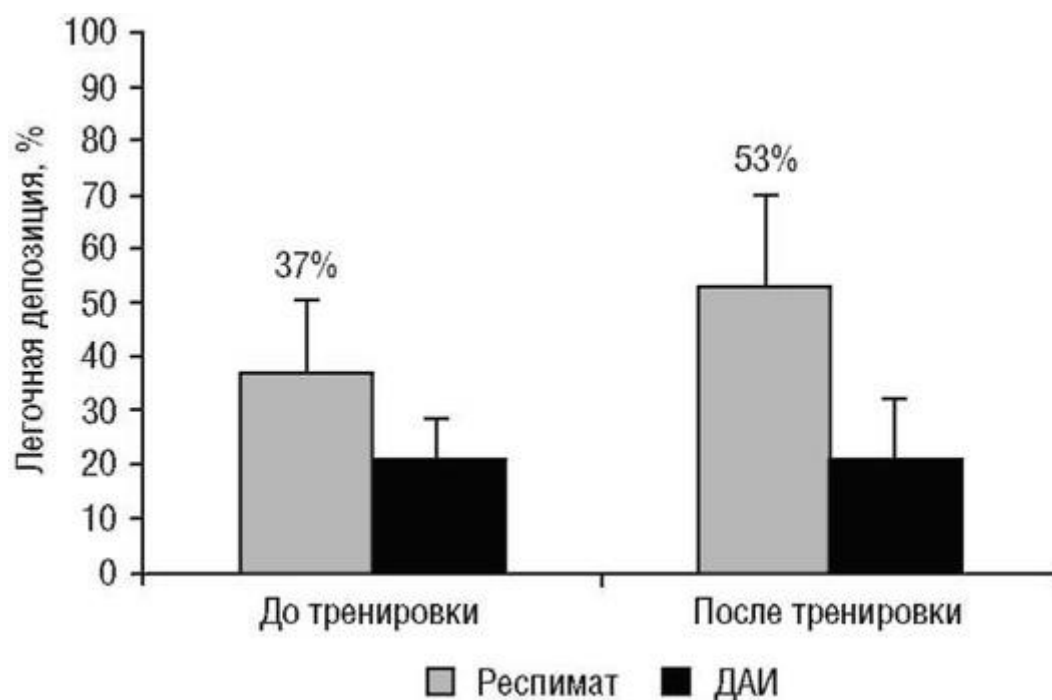


Рис. 8.10. Влияние тренировки на легочную депозицию при использовании Респимата и дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) (Brand P., Hederer B., Austen G. et al., 2008)

Среди множества исследований, посвященных оценке различных устройств доставки пациентами, можно найти любые результаты в пользу того или иного ингалятора, однако чаще всего в данных исследованиях были использованы произвольные опросники, не учитывающие основ психометрического тестирования [25]. Именно поэтому особое внимание среди таких работ привлекают исследования, использовавшие более совершенные инструменты, например, такие как опросник PASAPQ, который является практичным, валидизированным, надежным и чувствительным инструментом для тестирования отношения пациента к ингаляционному устройству [26]. В исследовании Schurmann и соавт., включавшем 224 больных ХОБЛ и БА, с помощью PASAPQ было проведено сравнение предпочтений пациентов при применении ингаляторов Респимат и ДАИ [24]. Исследование продемонстрировало, что подавляющее большинство пациентов (81%) предпочли использовать ингалятор Респимат и хотели бы его применять в дальнейшем [24]. Среднее число баллов для 13 из 15 вопросов по опроснику PASAPQ было значительно выше для оценки Респимата по сравнению с оценкой ДАИ ($p < 0,05$); Респимат также продемонстрировал превосходство перед ДАИ по общему баллу по шкале PASAPQ ($p < 0,001$).

В двух других, похожих по дизайну исследованиях, включавших 152 и 150 больных ХОБЛ и БА, с помощью опросника PASAPQ сравнивались предпочтения пациентов при использовании Респимата и ДПИ (Мульти-дискета и Турбухалера) [27, 28]. Общее предпочтение Респимату было высказано 74 и 64% больных, предпочтение Турбухалеру - 17%, Мульти-дискету - 34%. В обоих исследованиях общее число баллов по шкале PASAPQ для Респимата было существенно выше, чем для ДПИ ($p < 0,001$) (рис. 8.11). Еще в одном крупном открытом исследовании, включавшем 1230 пациентов с ХОБЛ, получавших терапию тиотропиумом Респимат на протяжении 6 нед, на вопрос об удовлетворенности терапией 77% больных выбрали ответ «удовлетворен» или «очень удовлетворен» [17].

И наконец, в небольшом исследовании из «реальной практики», посвященном оценке эффектов перевода пациентов ХОБЛ с тиотропия Хандихалер на тиотропий Респимат, новый ингалятор выбрали 72% больных [18].

При опросе 97,7% пациентов заявили, что использовать Респимат «очень просто» или «просто». На вопрос: «Как быстро Вы почувствовали уверенность при использовании ингалятора Респимат?», большинство (76,6%) больных ответили, что почувствовали уверенность после первого или второго опыта использования этого ингалятора. Среди больных, применявших для лечения ХОБЛ как Респимат, так и ДАИ, 74% отдали предпочтение ингалятору Респимат, 19% - ДАИ и только 9% затруднились дать ответ [29].



Рис. 8.11. Предпочтение пациентов при использовании Респимата и других ингаляторов (Hodder R., Reese P.R., Slaton T., 2009): ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор

Респимат не предъявляет особых требований к дыхательному маневру, который осуществляет больной. От больного требуется выполнить вдох с обычным усилием (не форсируя) и обычной продолжительности. Таким образом, Респимат в настоящее время является одним из наиболее удобных средств доставки препаратов в ДП даже для пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Perriello E.A., Sobieraj D.M. The respimat soft mist inhaler, a novel inhaled drug delivery device // Conn. Med. 2016. Vol. 80. P. 359-364.
2. Dalby R.N., Eicher J., Zierenberg B. Development of Respimat® Soft Mist® Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders // Med. Devices (Auckl.). 2011. Vol. 4. P. 145-155.

3. Dalby R., Spallek M., Voshaar T. A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler // *Int. J. Pharm.* 2004. Vol. 283. P. 1-9.
4. van Noord J.A., Smeets J.J., Creemers J.P., Greefhorst L.P. et al. Delivery of fenoterol via Respimat, a novel 'soft mist' inhaler. A randomised, double-blind (within device), placebo-controlled, cross-over, dose-ranging study in asthmatic patients // *Respiration*. 2000. Vol. 67. P. 672-678.
5. Longest P.W., Hindle M. Quantitative analysis and design of a spray aerosol inhaler. Part 1: effects of dilution air inlets and flow paths // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2009. Vol. 22. P. 271-283.
6. Longest P.W., Hindle M., Choudhuri S.D., Byron P.R. Numerical simulations of capillary aerosol generation: CFD model development and comparisons with experimental data // *Aerosol Sci. Technol.* 2007. Vol. 41. P. 952-973.
7. Longest P.W., Hindle M., Choudhuri S.D., Xi J. Comparison of ambient and spray aerosol deposition in a standard induction port and more realistic mouth-throat geometry // *J. Aerosol Sci.* 2008. Vol. 39. P. 572-591.
8. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C., Scaffidi L. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers // *J. Aerosol Med.* 2005. Vol. 18. P. 273-282.
9. Khachikian D.; VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, VISN Pharmacist Executives. Ipratropium/Albuterol (Combi-vent® Respimat®) Abbreviated Review. 2012. URL: [http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropium-albuterol\(Combiven-tRespimat\).doc](http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropium-albuterol(Combiven-tRespimat).doc). (date of access February 12, 2013)
10. Newman S.P., Steed K.P., Reader S.J., Hooper G. et al. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer // *J. Pharm. Sci.* 1996. Vol. 85. P. 960-964.
11. Newman S.P., Brown J., Steed K.P., Reader S.J. 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. P. 957-963.
12. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler // *J. Aerosol Med.* 2005. Vol. 18. P. 264-272.
13. Brand P., Hederer B., Austen G., Dewberry H. et al. Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008. Vol. 3. P. 763-770.
14. Caillaud D., Le Merre C., Martinat Y., Aguilaniu B. et al. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat® Soft Mist™ Inhaler or HandiHaler® in COPD patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007. Vol. 2. P. 559-565.
15. Ichinose M., Fujimoto T., Fukuchi Y. Tiotropium 5 mg via Respimat and 18 mg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. P. 228-236.
16. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N., Dahl R. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. P. 1460-1472.

17. Rau-Berger H., Mitfessel H., Glaab T. Tiotropium Respimat® improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010. Vol. 5. P. 367-373.
18. Asakura Y., Nishimura N., Maezawa K. et al. Effect of switching tiotropium HandiHaler to Respimat Soft Mist Inhaler in patients with COPD: the difference of adverse events and usability between inhaler devices // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2013. Vol. 26. P. 41-45.
19. Feifel U., Wallenstein G., Rominger K.-L., Trommeshauser D. et al. Pharmacokinetics and tolerability (Study 1) with particular reference to ocular safety (Study 2) of tiotropium Respimat® Soft Mist[?] Inhaler: findings from two dose-ranging studies in healthy men // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008. Vol. 3. P. 397-403.
20. Hodder R., Pavia D., Lee A., Bateman E. Lack of paradoxical bronchoconstriction after administration of tiotropium via Respimat® Soft Mist[?] Inhaler in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011. Vol. 6. P. 245-251.
21. Sharma A., Hohlfeld J., Cornelissen P., van Noord J. et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily tiotropium Respimat® and tiotropium HandiHaler® in COPD patients // *Proceeding of ERS Congress.* 2013. 981s (Abstr. 4631).
22. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the risk of death in COPD // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. P. 1491-1501.
23. Hodder R., Price D. Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat® Soft Mist[?] Inhaler // *Int. J. Chron. Obstruct Pulm. Dis.* 2009. Vol. 4. P. 381-390.
24. Schurmann W., Schmidtman S., Moroni P., Massey D. et al. Respimat® Soft Mist Inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: Patient preference and satisfaction // *Treat. Respir. Med.* 2005. Vol. 4. P. 53-61.
25. Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices // *Eur. Respir. Rev.* 2005. Vol. 14. P. 109-116.
26. Kozma C.M., Slaton T.L., Monz B.U., Hodder R. et al. Development and validation of a patient satisfaction and preference questionnaire for inhalation devices // *Treat. Respir. Med.* 2005. Vol. 4. P. 41-52.
27. Hodder R., Reese P.R., Slaton T. Asthma patients prefer Respimat® Soft Mist[?] Inhaler to Turbuhaler® // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009. Vol. 4. P. 225-232.
28. Freytag F., Rau-Berger H., Glaab T. et al. Respimat® Soft Mist[?] Inhaler preferred to Diskus by patients with COPD and/or asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. Abstr. A639.
29. Barczok M., Perleberg C., Kardos P., Hodder R. Presented at VIII Deutsches Aerosol Therapie Seminar. Marburg, Germany, November 2003.
URL: http://experts.respimat.com/presentation_kit/patient_preference.html.
30. Спиолто Респимат. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата.
31. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination *versus* mono-components in COPD (GOLD 2-4) // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 45. P. 969-979.

32. Ferguson GT, Fležar M, Korn S. et al. Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Initial Disease Severity and Treatment Intensity: A Post Hoc Analysis // Adv. Ther. 2015. Vol. 32. P. 523-536.
33. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease // Pulm. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 32. P. 53-59.
34. O'Donnell D.E., Casaburi R., Frith P. et al. Effects of combined tiotropium/ olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 49. pii. 1601348.
35. Maltais F., O'Donnell D., Gáldiz Iturri J.B. et al. Effect of 12 weeks of once-daily tiotropium/olodaterol on exercise endurance during constant work-rate cycling and endurance shuttle walking in chronic obstructive pulmonary disease // Ther. Adv. Respir. Dis. 2018. Vol. 12. P. 1-13.
36. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life // Respir. Med. 2015. Vol. 109. P. 1312-1319.
37. Singh D., Gaga M., Schmidt O. et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO® studies // Respir. Res. 2016. Vol. 17. P. 73.
38. Beeh K.M., Derom E., Echave-Sustaeta J. et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® (ENERGITO® study)// Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016. Vol. 11. P. 193-205.
39. Troosters T., Maltais F., Leidy N. et al. Effect of Bronchodilation, Exercise Training, and Behavior Modification on Symptoms and Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2018. Vol. 198. P. 1021-1032.
40. Calverley P.M.A., Anzueto A.R., Carter K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial // Lancet. Respir. Med. 2018. Vol. 6. P. 337-344.
41. Maltais F., Aumann J.L., Kirsten A.M. et al. Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness *versus* tiotropium alone in COPD// Eur. Respir. J. 2019. Vol. 53. pii: 1802049.

Глава 9. ПРИНЦИПЫ АДЕКВАТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИИ (В.В. АРХИПОВ, Н.Б. ЛАЗАРЕВА)

Введение

В настоящее время в распоряжении врача имеется несколько десятков устройств для доставки препаратов в дыхательные пути, но, несмотря на такое разнообразие, подбор ингалятора для конкретного больного по-прежнему вызывает трудности. В частности, примерно 1/3 больных БА считают ингалятор, выбранный врачом, слишком сложным [1]. Больше половины больных допускают серьезные ошибки при ингаляции с помощью ПИ [2, 3], а при назначении ДАИ до 90% больных выполняют ингаляции с ошибками [2, 4]. Ошибки при выполнении ингаляций существенно уменьшают количество доставленного препарата в дыхательные пути. В результате снижается эффективность лечения, больные нуждаются в дополнительной медицинской помощи, увеличивается риск обострений БА и ХОБЛ, повышаются общие расходы, связанные с терапией этих заболеваний [5].

Техника ингаляций обычно выпадает из поля зрения практических врачей. Только 28% из них регулярно оценивают умение своих пациентов делать ингаляции, а большинству врачей общей практики (86%) не хватает знаний о правилах выполнения ингаляций [6].

Тема ошибок при выполнении ингаляционного маневра в последнее время стала предметом множества исследований. Большинство авторов публикаций стремятся показать, что выбор определенного устройства позволяет снизить число ошибок в отличие от устройства конкурентов. К сожалению, для оптимизации ингаляционного маневра у конкретного больного эти исследования практически ничего не дают. В тех случаях когда исследование ошибок спонсирует фармацевтическая компания, протокол оценки ингаляций может быть составлен таким образом, чтобы обеспечить преференции для продукта компании спонсора. В этом случае когда пациенты используют ингалятор спонсора, ошибки, которые совершают больные, расцениваются как незначительные, но качество ингаляционного маневра с ингалятором конкурентов оценивается с максимальной строгостью. Например, доля критических ошибок при вдохе через Аэролайзер и Бризхалер оценивалась компанией-производителем на уровне 12 и 15% соответственно [7, 8], в то время как в исследованиях, выполненных конкурентами или независимыми исследователями, больные, которым были назначены эти же ингаляторы, совершали серьезные ошибки примерно в 3 раза чаще (45-46%) [9, 10]. Можно было бы привести еще целый ряд примеров, которые показывают, что подобные исследования не облегчают выбор оптимального устройства, но и нередко становятся источником заблуждений относительно качества отдельных ингаляторов.

Таким образом, проблема оптимальной доставки препаратов в дыхательные пути по-прежнему далека от решения. Настоящая глава ставит своей целью изложение ключевых принципов ингаляционной терапии, знание которых позволяет врачу правильно подобрать ингалятор и корректно оценить технику ингаляционного маневра у каждого конкретного пациента.

Как препараты попадают в дыхательные пути

Современные ингаляторы служат для доставки в дыхательные пути жидких (суспензии или растворы) или твердых частиц препаратов. После ингаляции эти частицы должны более или менее равномерно распределиться по значительному

пространству бронхов, создавая необходимую для терапевтического эффекта концентрацию препарата.

Все ингаляторы можно разделить на два класса:

- активные устройства, создающие быстрый (ДАИ) или медленный (Респимат, небулайзеры) поток частиц на выходе из ингалятора;
- пассивные устройства (ПИ), в которых для высвобождения частиц препарата используется поток воздуха, создаваемый на вдохе.

Принципиальная разница между активными и пассивными устройствами заключается в начальной скорости частиц. Например, при активации Серетиды (ДАИ) скорость частиц в точке, отстоящей от сопла ингалятора на 5 см, составляет 37-47 м/с¹, что соответствует примерно 140 км/ч. В точке, отстоящей на 10 см, скорость частиц снижается до 28 м/с, но и это все еще больше 100 км/ч [11]. На такой скорости в потоке частиц возникает турбулентность (рис. 9.1), частицы, хаотично

¹ По мере расходования препарата скорость частиц на выходе из ДАИ снижается. В нашем примере скорость 47 м/с соответствует ингалятору, заполненному на 90%, а 37 м/с - ингалятору, в котором осталось только 10% препарата.

двигаясь в различных направлениях, сталкиваются с поверхностью полости рта и глотки. Высокая скорость выделения частиц через ДАИ может привести к тому, что основная масса препарата задерживается в полости рта и в гортани¹ [12] (рис. 9.2, см. цв. вклейку).

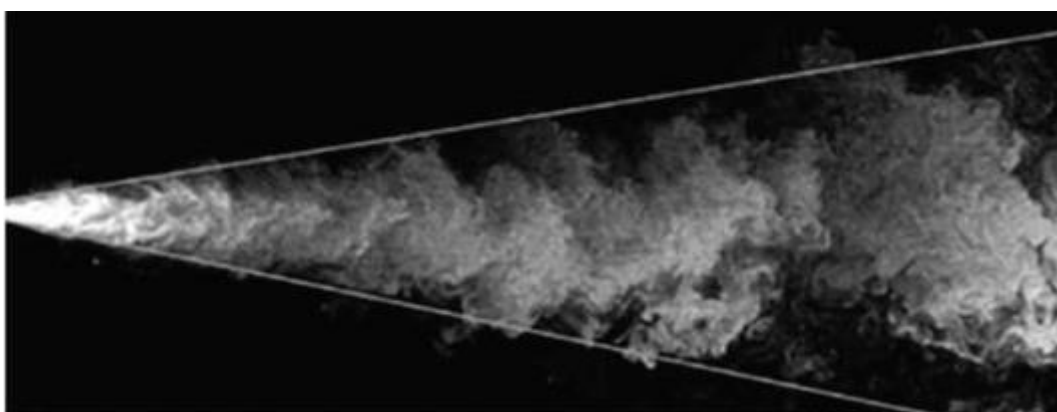


Рис. 9.1. Турбулентный поток частиц на выходе из дозированного аэрозольного ингалятора

Начальная скорость частиц при ингаляции через Респимат почти в 10 раз ниже, чем при использовании ДАИ, и составляет всего 5-6 м/с в точке, отстоящей на 5 см [11]. Благодаря этому только 19% препарата остаются в верхних дыхательных путях [13].

Задерживаясь в верхних дыхательных путях, некоторые препараты способны вызывать местные и системные нежелательные эффекты [14]. Не менее важен и другой аспект: чем меньше легочная депозиция, тем более высокие дозы приходится назначать для того, чтобы обеспечить адекватное лечебное действие. Увеличение собственно легочной депозиции позволяет снизить лечебную дозу и сделать терапию более безопасной. Например, увеличение легочной депозиции с 18 (Хандиха-лер [15]) до 52% (Респимат [13]) позволило снизить эффективную дозу тиотропия бромида с 18 до 5 мкг.

Легочную депозицию можно увеличить не только за счет снижения скорости потока, но и за счет уменьшения среднего размера частиц [16] (рис. 9.3). Частицы относительно меньших размеров обладают меньшей инерцией, следовательно, ниже

риск столкновения частицы с задней стенкой глотки и другими анатомическими препятствиями. В нижних дыхательных путях мелкие частицы реже сталкиваются со стенками бронхов и имеют больше шансов достигать периферических дыхательных путей [17] (рис. 9.4, см. цв. вклейку).

¹ Оставшийся в полости рта препарат проглатывается со слюной, абсорбируется в ЖКТ и поступает в системный кровоток, что может привести к развитию системных нежелательных эффектов. Кроме того, постоянная депозиция ИГКС в области ротоглотки и гортани может приводить к орофарингеальному кандидозу и хроническому ларингиту.



Рис. 9.3. Механизмы депозиции препаратов в нижних дыхательных путях

Наряду с преимуществами (способность проникать в периферические дыхательные пути), у небольших частиц есть и недостатки:

- слишком мелкие частицы поступают в бронхиолы и альвеолы, откуда препарат активно абсорбируется в системный кровоток;
- если назначить бронхолитик через ингалятор, создающий мелкодисперсные частицы, бронхолитическая активность препарата снизится [18], так как эффект бронхолитиков определяется, главным образом, поступлением крупных частиц, содержащих большое количество препарата, в крупные проксимальные бронхи, на долю которых приходится 90% общего сопротивления дыхательных путей [19];
- если препарат представлен суспензией (взвесь нерастворимых твердых частиц в жидкости), на долю мелких частиц приходится менее 30% общего количества препарата [20]. При этом площадь поверхности периферических бронхов в несколько раз превосходит площадь центральных дыхательных путей. Распределение относительно небольшого количества препарата по большой площади не позволяет создать достаточную терапевтическую концентрацию. Следовательно,

мелкодисперсные аэрозоли эффективны только в тех случаях, когда препарат представлен раствором¹, а не суспензией.

¹ В настоящее время в большинстве ДАИ используются суспензии препаратов. ИГКС для ингаляции через небулайзер также представляют собой суспензии. Растворы применяются только в отдельных ДАИ (Фостер*, Альвеско*) и жидкостных ингаляторах (Спирива, Спиолто).

Требования к ингаляции через дозированные аэрозольные ингаляторы

Как уже отмечалось, в ДАИ создается поток аэрозоля с высокой (более 100 км/ч) начальной скоростью. Инженеры, занятые созданием ингаляционных устройств, не смогли найти решение, позволяющее снизить скорость частиц. Дело в том, что содержащийся в ДАИ жидкий пропеллент испаряется внутри баллончика, создавая относительно небольшое давление - 3-5 атм [21]. Увеличить уровень давления внутри ингалятора при комнатной температуре невозможно, следовательно, разработчики снабжают ингаляторы относительно широким соплом (0,15-0,6 мм), проходя через которое поток жидкости приобретает слишком высокую скорость.

В новых ингаляторах, которые содержат в качестве пропеллента HFA¹, скорость потока аэрозоля несколько ниже, чем в ДАИ на основе фреонов (CFC) [22], однако это принципиально не изменило ситуации: по-прежнему аэрозоль выделяется слишком быстро, причем вся доза выделяется всего за 0,1-0,2 с [21]. Последнее обстоятельство предъявляет высокие требования к синхронизации вдоха:

- если больной преждевременно (до начала вдоха) активирует ингалятор, легочная депозиция снижается примерно в 2 раза [23];
- если ингалятор активируется с опозданием, уже в то время, когда скорость вдоха достигла максимума, легочная депозиция снижается в несколько раз, так как основная масса быстро движущихся частиц задерживается в полости рта [23].

Таким образом, основными требованиями при ингаляции через ДАИ являются: медленный долгий вдох без усилия и активация ингалятора одновременно с началом вдоха. Однако обеспечить выполнение обоих условий довольно сложно: по оценкам независимого исследования 47% больных вдыхают через ДАИ слишком быстро и 25% испытывают проблемы с синхронизацией вдоха [24].

По оценкам экспертов, оптимальной объемной скоростью при ингаляции через ДАИ является скорость ниже 30 л/мин (0,5 л/с). Поддерживать такую скорость потока на вдохе можно только в том случае, когда вдох больного будет достаточно продолжительным (4-5 с у взрослых и 2-3 с у детей [25]). Следовательно, надо обучать пациентов выполнять медленный глубокий вдох за заданный промежуток времени (4-5 с).

¹ Соединение, температура кипения которого составляет -29 °С.

Плохую координацию вдоха не всегда удается компенсировать обучением. По-видимому, ряд пациентов с артритами суставов кисти [26] и нарушением мелкой моторики любого генеза [27] в принципе не способны достаточно точно синхронизировать вдох и активацию ДАИ. Для этих пациентов оптимальным будет применение ингаляторов, которые не требуют синхронизации: ПИ и ДАИ, активируемые вдохом.

Медленный вдох и правильная синхронизация ингалятора являются важнейшими требованиями, на основании которых определяется способность пациента правильно

использовать ДАИ. Однако существует также ряд других требований к технике ингаляции:

- большинство ДАИ следует встряхивать перед ингаляцией, чтобы частицы препарата образовали равномерную взвесь. Исключение составляют ингаляторы, в которых препарат растворен в пропелленте (Фостер*, Альвеско*). Кроме того, не следует начинать ингаляцию сразу же после встряхивания, необходимо подождать примерно 20-30 с [28];
- ингаляции должен предшествовать спокойный глубокий выдох, благодаря которому увеличиваются объем последующего вдоха и степень легочной депозиции;
- не следует наклонять голову вперед во время ингаляции;
- после ингаляции следует задержать дыхание, чтобы дать возможность мелким частицам осесть в дыхательных путях [25].

Требования к ингаляции через порошковые ингаляторы

ПИ - пассивные устройства, которые обеспечивают достаточную легочную депозицию частиц только в том случае, когда больной выполняет вдох с усилием. К сожалению, часть больных физически не могут обеспечить адекватное усилие. Например, среди больных, которым был назначен Серетид Мультидиск, таких больных оказалось 38,4%, а среди больных БА, получавших Симбикорт Турбухалер, - 32,1% [24].

Усилие на вдохе нужно не только для того, чтобы переместить частицы порошка из ингалятора в дыхательные пути. Дело в том, что ни один ПИ не содержит препарат в «чистом» виде. Для большинства препаратов разовая доза крайне мала и выражается в микрограммах. Такое количество препарата крайне трудно точно отмерить, поэтому внутри ингалятора мелкие частицы препарата образуют адгезивную смесь¹

¹ Благодаря силам адгезии мелкие частицы препарата «прилипают» к крупным частицам лактозы. Для разделения этой смеси требуется энергия, создаваемая вдохом больного.

с более крупными частицами лактозы [29, 30] (рис. 9.5). Это позволяет заметно увеличить общий объем порошка, так порошок легче дозировать и подготовить для ингаляции. Однако на выходе из ингалятора частицы препарата и частицы лактозы должны разделиться (деагрегация). Крупные частицы лактозы оседают в полости рта, а существенно более мелкие частицы препарата под воздействием воздушного потока перемещаются в дыхательные пути.



Рис. 9.5. Адгезивная смесь: мелкие частицы препарата (2-4 мкм) на поверхности относительно более крупной частицы лактозы (50-150 мкм) (Hopppentocht M., Hagedoorn P., Frijlink H.W. et al., 2014)

Для успешной дезагрегации смеси препаратов и лактозы в ингаляторе следует создать быстрый турбулентный поток частиц, который возникает при разнице давлений порядка 4 кПа. Этот процесс описывается уравнением:

$$\sqrt{dP} = R_{inh} \times Q,$$

где dP - перепад давления; R_{inh} - собственное сопротивление ингалятора; Q - поток на вдохе.

Таким образом, адекватная дезагрегация частиц зависит от потока воздуха на вдохе, который создает большой, и собственного сопротивления ингалятора [31]. Успешная ингаляция через ПИ требует от больного энергичного вдоха, но, если ингалятор имеет высокое собственное сопротивление, эффективная дезагрегация возможна и при относительно низких скоростях инспираторного потока. Именно поэтому для каждого ингаляционного устройства существует минимальная объемная скорость вдоха (табл. 9.1), которая пропорциональна сопротивлению ингалятора. Так, ингаляторы с высоким сопротивлением, например Хандихалер, эффективны даже у больных с низкой скоростью потока на вдохе (>20 л/мин или 330 мл/с). Напротив, при низком

Таблица 9.1. Характеристика отдельных ингаляторов

Ингалятор	Фракция частиц оптимального размера [39]	Диаметр выходного отверстия, мм [40]	Собственное сопротивление	Минимальная скорость потока для эффективной ингаляции, л/мин [40]

			ингалятора, Па × мин ² /л ² [40]	
Аэролайзер [41]	Увеличивается при повышении скорости потока	Нет данных	Нет данных	Более 90
Бризхалер [42]	Постоянная	5,8	0,42	Более 50
Дженуэйр [43]	Незначительно увеличивается при повышении скорости потока	4,2	1,07	Более 45
Некстхалер [44]	Постоянная	Нет данных	Нет данных	Более 35
Твистхейлер [45]	Незначительно увеличивается при повышении скорости потока	3,6	1,85	Более 30
Турбохалер [46]	Увеличивается при повышении скорости потока	4,03	1,15	Более 30
Спиромакс [47]	Постоянная	Нет данных	Нет данных	Более 30
Эллипта [48]	Незначительно увеличивается при повышении скорости потока	5,38	0,66	Более 30
Мультидиск [49]	Постоянная	5,38	0,66	Более 30
Хандихалер [50]	Постоянная	3,33	3,03	Более 20
Респимат [51]	Постоянная	10	0,13	Низкая скорость предпочтительнее

собственном сопротивлении ингалятора (например, Аэролайзер) для успешной ингаляции от больного требуется вдох со скоростью >90 л/мин, то есть около 1,5 л/с. Кроме того, средний размер частиц на выходе из ингалятора может заметно отличаться в зависимости от скорости вдоха (рис. 9.6). Ингаляторы, продуцирующие более мелкие частицы при быстром вдохе (например, Аэролайзер или Турбухалер), дают дополнительные преимущества больным, которые способны на значительное усилие при выполнении инспираторного маневра.



Рис. 9.6. Доля частиц оптимального размера (<5 мкм) возрастает при быстром вдохе через порошковый ингалятор (Chrystyn H., Safioti G., Keegstra J.R. et al., 2015)

Для измерения скорости потока у больных были разработаны простые и дешевые устройства [32], которые, к сожалению, пока не нашли применения в нашей стране. Многие модели спирометров также могут измерять скорость потока на вдохе. Однако при вдохе через ингалятор скорость потока несколько снижается благодаря сопротивлению. Обычный спирограф не учитывает это явление. В итоге, врачу обычно приходится оценивать способность больного выполнить вдох с усилием без объективных данных. И, как уже было сказано выше, примерно 1/3 больных не способна обеспечить необходимое усилие на вдохе. Применение ингаляторов с высоким собственным сопротивлением способно отчасти решить эту задачу.

Помимо усилия на вдохе, для ПИ критичны еще несколько аспектов выполнения ингаляции.

- Принято считать, что выполнение ингаляции с наклоном головы вперед может привести к снижению легочной депозиции. Однако

недавние исследования с ингалятором Мультидиск показали, что положение головы практически не влияет на доставку препарата [33], по крайней мере в случае с ингалятором Мультидиск;

- Задержка дыхания после вдоха для ПИ так же важна, как и для ДАИ. Более того, исследования показывают, что необычно долгая задержка дыхания (на 25 с - это значительно дольше 5-10 с, которые фигурируют в инструкциях большинства ингаляторов), способна дополнительно увеличить доставку препарата на 20-40% [34];
- Готовясь к вдоху через ПИ, больной должен сделать спокойный выдох, но, если он при этом выдыхает в ингалятор, влага, которая содержится в выдыхаемом воздухе смачивает частицы порошка. Это приводит к снижению легочной депозиции препаратов [33].

Особенности капсульных дозированных порошковых ингаляторов

Ингаляторы, предназначенные для ингаляции порошка, который содержится в капсулах, обычно обходятся дешевле. Большинство практикующих врачей считает эти устройства достаточно удобными и простыми. При этом подготовка таких ингаляторов требует от больных дополнительных усилий, точности и аккуратности. Например, только 15% больных артритом суставов кисти в состоянии правильно подготовить к работе капсульный ингалятор [26]. Еще одно неперемное условие - хорошее зрение: больной должен не только правильно вставить в ингалятор капсулу, но также проверить остался ли в капсуле порошок после выполнения ингаляций. Примерно 1/3 больных забывает провести визуальную проверку капсулы [35].

Капсульные ингаляторы содержат гораздо больший объем порошка (20-25 мг с учетом лактозы) по сравнению с резервуарными многодозовыми устройствами (Турбухалер содержит около 0,5 мг, Мультидиск и другие ПИ примерно 1-5 мг). Порошок покидает капсулу через несколько небольших отверстий, таким образом от больного требуется очень долгий вдох (примерно 4 с) или два последовательных вдоха подряд [29, 36].

Исследование, проведенное у больных ХОБЛ, показало, что ни один пациент не смог выполнить вдох продолжительностью 4 с. При этом больной, вдох которого продолжался 3,2 с, получил всего 68% номинальной дозы, а при продолжительности вдоха 1,3 с - всего 58% [37]. Проблемы с использованием капсульных ингаляторов чаще всего возникают у больных с низкими легочными объемами - больных ХОБЛ, детей и пожилых пациентов, большая часть которых не способна выполнить долгий вдох со значительным усилием [38]. Принципиальными моментами для правильного выполнения ингаляции у больных, которым были назначены капсульные ПИ, являются:

- выполнение двух последовательных вдохов подряд;
- визуальный контроль капсулы.

Выбор ингалятора

В настоящее время врач имеет возможность выбирать для своего пациента не только действующее вещество, но и средство доставки. При выборе ингалятора следует в первую очередь ориентироваться на то, какой из видов инспираторного маневра больному легче выполнить:

- быстрый и глубокий вдох продолжительностью 2-3 с - в этом случае следует рассмотреть ПИ; причем резервуарные многодозовые ингаляторы в целом представляются более предпочтительными по сравнению с капсульными системами доставки;
- медленный и равномерный вдох продолжительностью 3-4 с - больным больше подходят ДАИ и Респимат.

Больным, которые одинаково хорошо выполняют оба типа инспираторных маневров, доступны ингаляторы любых типов. Однако если больному назначены устройства, требующие разных ингаляционных маневров (например, ДАИ и ПИ), врач должен быть уверен, что больной хорошо усвоил, какой маневр требуется для каждого из устройств.

Отдельное внимание следует оказать больным с плохой координацией маневра (такие пациенты могут использовать ДАИ, активируемые вдохом, небулайзер, Респимат). Больные с дефектами мелкой моторики и со сниженным зрением также требуют индивидуального подбора устройства для ингаляции, в частности таким пациентам не подходят капсульные ДПИ и т.п.

Кроме индивидуального подбора ингалятора, большое значение имеет правильное обучение больного технике ингаляции. Исследования показали, что больным требуется как минимум 3 раза разъяснить и показать все этапы ингаляции [7] и в дальнейшем контролировать правильность выполнения маневра на каждом визите.

Больные, независимо от того, какой ингалятор им назначен, должны уметь задерживать дыхание после вдоха через ингалятор. Дело в том, что в крупных ДП воздух движется турбулентно со скоростью около 0,7 м/с [52]. При такой скорости потока большинство частиц (примерно 90%) сталкиваются со стенками бронхов. Только небольшие по размерам и массе частицы избегают столкновения и поступают в периферические бронхи. В малых ДП воздух движется ламинарно со скоростью от 2 см/с. В этих условиях частицы (примерно 9%) медленно осаждаются под воздействием силы тяжести [17]. Осаждение мелких частиц требует времени: если больной сразу после вдоха через ингалятор начинает выдох, мелкие частицы покидают дыхательные пути с выдыхаемым воздухом. Именно поэтому задержка дыхания после ингаляции способствует лучшему осаждению частиц в периферических дыхательных путях [34].

Список литературы

1. Price D., David-Wang A., Cho S.H. et al. Time for a new language for asthma control: results from REALISE Asia // J. Asthma Allergy. 2015. Vol. 8. P. 93-103.
2. Sanchis J., Gich I., Pedersen S. Systematic review of errors in inhaler use has patient technique improved over time? // Chest. 2016. Vol. 150. P. 394-406.
3. Plaza V., Sanchis J. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. CESEA Group // Respiration. 1998. Vol. 65. P. 195-198.
4. Crompton G.K., Barnes P.J., Broeders M. et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team // Respir. Med. 2006. Vol. 100. P. 1479-1494.
5. Roggeri A., Micheletto C., Roggeri D.P. Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016. Vol. 11. P. 597-602.
6. Plaza V., Sanchis J., Roura P. et al. Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2012. Vol. 25. P. 16-22.
7. Takaku Y., Kurashima K., Ohta C. et al. How many instructions are required to correct inhalation errors in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Med. 2017. Vol. 123. P. 110-115.
8. Molimard M., Raherison C., Lignot S., Depont F. 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. P. 249-254.
9. van der Palen J., Thomas M., Chrystyn H. et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices // NPJ Prim. Care Respir. Med. 2016. Vol. 26. Article ID 16079.

10. Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Jansen H.M., de Haan R.J. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2010. Vol. 23. P. 323-328.
11. Dal Negro R.W., Longo P., Ziani O.V., Bonadiman L. et al. Instant velocity and consistency of emitted cloud change by the different levels of canister filling with Metered Dose Inhalers (MDIs), but not with Soft Mist Inhalers (SMIs): a bench study // *Multidiscip. Respir. Med.* 2017. Vol. 12. P. 13.
12. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 12. P. 1346-1353.
13. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat® Soft Mist™ inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler® dry powder inhaler // *J. Aerosol Med.* 2005. Vol. 18. P. 264-272.
14. DelGaudio J.M. Steroid inhaler laryngitis // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002. Vol. 128. P. 677-681.
15. Brand P., Meyer T., Weuthen T. et al. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 47. P. 1335-1341.
16. 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. P. 1497-1504.
17. Bisgaard H., O'Callaghan C., Smaldone G.C. *Drug Delivery to the Lung (Lung Biology in Health and Disease)*. Boca Raton : CRC Press, 2001.
18. Zanen P., Go L.T., Lammers J.W. Optimal particle size for beta 2 agonist and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction // *Thorax.* 1996. Vol. 51. P. 977-980.
19. Macklem P.T. The physiology of small airways // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. P. S181-S183.
20. Dolovich M. New delivery systems and propellants // *Can. Respir. J.* 1999. Vol. 6. P. 290-295.
21. Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design // *Respir. Care.* 2005. Vol. 50. P. 1177-1190.
22. Smyth H.D. The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered dose inhalers // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003. Vol. 55. P. 807-828.
23. Newman S.P., Weisz A.W., Talaei N., Clarke S.W. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique // *Thorax.* 1991. Vol. 46. P. 712-716.
24. Price D.B., Román-Rodríguez M., McQueen R.B. et al. Inhaler errors in the CRITIKAL Study: type, frequency, and association with asthma outcomes // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. P. 1071-1081.e9.
25. 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. P. 1308-1331.

26. Kafaie Shirmanesh Y., Jones M.D. Physical ability of people with rheumatoid arthritis and age-sex matched controls to use four commonly prescribed inhaler devices // *Respir. Med.* 2018. Vol. 135. P. 12-14.
27. Hanania N.A., Braman S., Adams S.G. et al. The role of inhalation delivery devices in COPD: perspectives of patients and health care providers // *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2018. Vol. 5. P. 111-123.
28. Hatley R.H., Parker J., Pritchard J.N., von Hollen D. Variability in delivered dose from pressurized metered-dose inhaler formulations due to a delay between shake and fire // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2017. Vol. 30. P. 71-79.
29. Lavorini F., Pistolesi M., Usmani O.S. Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology // *Multidiscip. Respir. Med.* 2017. Vol. 12. P. 11.
30. Hoppentocht M., Hagedoorn P., Frijlink H.W., de Boer A.H. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014. Vol. 75. P. 18-31.
31. Azouz W., Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice // *Prim. Care Respir. J.* 2012. Vol. 21. P. 208-213.
32. Sanders M.J. Guiding inspiratory flow: development of the In-Check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique // *Pulm. Med.* 2017. Vol. 2017. Article ID 1495867.
33. Sulaiman I., Cushen B., Greene G. et al. Objective assessment of adherence to inhalers by patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Re-spir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195. P. 1333-1343.
34. Horváth A., Balásházy I., Tomisa G., Farkas Á. Significance of breath-hold time in dry powder aerosol drug therapy of COPD patients // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 104. P. 145-149.
35. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. P. 930-938.
36. Frijlink H.W., De Boer A.H. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2004. Vol. 1. P. 67-86.
37. Chapman K.R., Fogarty C.M., Peckitt C. et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011. Vol. 6. P. 353-363.
38. Azouz W., Chetcuti P., Hosker H.S., Saralaya D. et al. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015. Vol. 28. P. 35-42.
39. Demoly P., Hagedoorn P., de Boer A.H., Frijlink H.W. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery // *Respir. Med.* 2014. Vol. 108. P. 1195-1203.
40. Hira D., Koide H., Nakamura S. et al. Assessment of inhalation flow patterns of soft mist inhaler co-prescribed with dry powder inhaler using inspiratory flow meter for multi inhalation devices // *PLoS One.* 2018. Vol. 13. Article ID e0193082.

41. Nielsen K.G., Skov M., Klug B., Ifversen M. et al. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P. 2105-2109.
42. Pavkov R., Mueller S., Fiebich K. et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol // *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. Vol. 26. P. 2527-2533.
43. Magnussen H., Watz H., Zimmermann I. et al. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD // *Respir. Med.* 2009. Vol. 103. P. 1832-1837.
44. Corradi M., Chrystyn H., Cosio B.G. et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclometasone and formoterol to treat large and small airways in asthma // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2014. Vol. 11. P. 1497-1506.
45. Yang T.T., Li S., Wyka B., Kenyon D. Drug delivery performance of the mometasone furoate dry powder inhaler // *J. Aerosol Med.* 2001. Vol. 14. P. 487-494.
46. Pedersen S., Hansen O.R., Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler // *Arch. Dis. Child.* 1990. Vol. 65. P. 308-310.
47. Ghosh S., Ohar J.A., Drummond M.B. Peak inspiratory flow rate in chronic obstructive pulmonary disease: implications for dry powder inhalers // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2017. Vol. 30. P. 381-387.
48. Grant A.C., Walker R., Hamilton M., Garrill K. The ELLIPTA® dry powder inhaler: design, functionality, in vitro dosing performance and critical task compliance by patients and caregivers // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015. Vol. 28. P. 474-485.
49. van der Palen J. Peak inspiratory flow through Diskus and Turbuhaler, measured by means of a peak inspiratory flow meter (In-Check DIAL) // *Respir. Med.* 2003. Vol. 97. P. 285-289.
50. Chodosh S., Flanders J.S., Kesten S., Serby C.W. 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. Vol. 14. P. 309-315.
51. Laube B.L., Norman P.S., Adams G.K. The effect of aerosol distribution on airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992. Vol. 89. P. 510-518.
52. Hakim A., Usmani O.S. Structure of the lower respiratory tract // Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier, 2014.
53. Chrystyn H., Safioti G., Keegstra J.R., Gopalan G. Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: An in-vitro comparison of Spiromax with Turbuhaler // *Int. J. Pharm.* 2015. Vol. 491. P. 268-276.

Глава 10. ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ В ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ (В.В. АРХИПОВ)

Доставка препаратов в дыхательные пути у детей

Необходимость в ингаляциях различных препаратов может возникнуть у детей с первых дней жизни. Однако, за редким исключением, большинство средств доставки, применяемых в респираторной медицине, были созданы для взрослых и не учитывают особенностей анатомии и физиологии дыхательных путей у детей. Например, просвет ДП у детей значительно меньше, чем у взрослых, что существенно повышает их сопротивление.

Сопротивление конкретного бронха можно рассчитать по формуле:

$$R = \frac{8\varphi l}{\pi r^4},$$

где φ - вязкость газа; l - длина, а r - радиус бронха. Следовательно, если просвет бронха ребенка в 2 раза меньше, чем у взрослого, сопротивление окажется в $2^4=16$ раз больше, и различия в длине (l) между бронхом ребенка и взрослого человека не в состоянии компенсировать столь большую разницу. В свою очередь, чем выше сопротивление ДП, тем меньше периферическая депозиция ингаляционных препаратов [1].

Существует целый ряд анатомических особенностей, совокупность которых приводит к задержке основной массы препарата в полости рта и глотки:

- размеры полости рта у детей значительно меньше, чем у взрослых;
- надгортанник более подвижен и смыкается с нёбом;
- гортань располагается выше и подходит близко к основанию языка [2].

Наконец, в первые годы жизни дети не способны вдыхать через рот, а при ингаляции через лицевую маску значительная часть препарата задерживается в полости носа [3] (рис. 10.1).

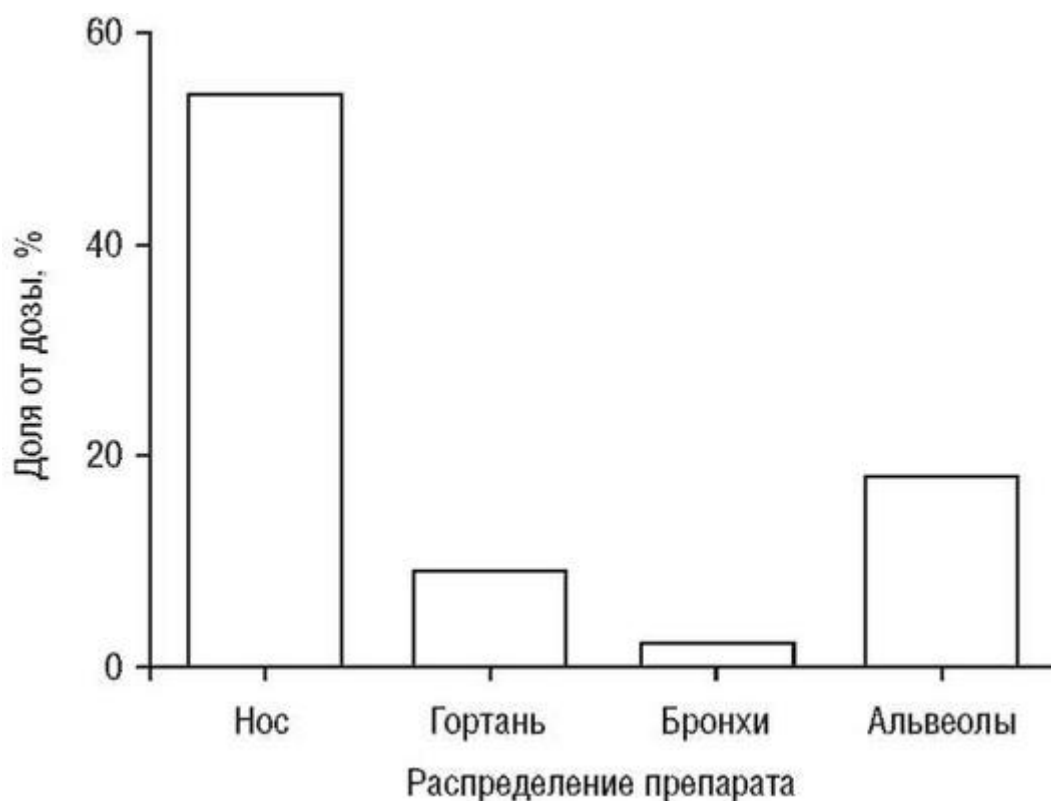


Рис. 10.1. Распределение препарата у детей при ингаляции через лицевую маску (Newman P.S. et al., 1998)

«Золотым стандартом» оценки депозиции медицинских аэрозолей являются исследования с радиоактивной меткой, позволяющие максимально точно оценить реальную величину депозиции. По этическим соображениям такие исследования крайне редко проводятся у детей первого года жизни. Результаты пяти опубликованных исследований показывают, что у больных МВ (средний возраст 9-12 мес) после ингаляции через небулайзер легких достигает 1,3-2% дозы [4, 5]. У детей с бронхолегочной дисплазией (средний возраст 3 мес) после ингаляции через струйный небулайзер в легких оказалось 1,74% дозы, а после вдоха ДАИ через спейсер - 0,67% [6]. И только у больных БА (средний возраст которых составлял 8 мес) после ингаляции через небулайзер удавалось доставить в легкие 5,4% дозы [7]. В то же время у детей с бронхиолитом даже в возрасте 12 мес доставка препарата в ДП составляет всего 1,5% дозы [8].

У детей более старшего возраста депозиция препаратов растет и к 12-14 годам достигает обычных для взрослых значений. Орофаринге-альная депозиция, а следовательно, и риск системных нежелательных эффектов, которые связаны с всасыванием в ЖКТ проглоченного препарата, напротив, падают (табл. 10.1).

Отчасти проблемы с низкой легочной депозицией у детей решаются за счет использования относительно высоких доз. Действительно, дозы ингаляционных ГКС для детей первых лет жизни всего в 2,5-5 раз ниже доз для взрослого, с 12 лет дети получают такие же дозы ГКС, как и взрослые. Однако целый ряд средств доставки в принципе не может успешно применяться у детей.

Таблица 10.1. Изменение допозиции в зависимости от возраста* (Devadason S.G. et al., 2003)

Возраст	Депозиция препарата в ротоглотке и желудке, %	Депозиция препарата в легких, %
5-7 лет	59,7	36,9
8-10 лет	48,9	46,5

11-14 лет	40,3	54,1
-----------	------	------

* В исследовании применялся ультрамелкодисперсный аэрозоль (уровень легочной депозиции у взрослых >50%).

В первые годы жизни дети не могут использовать ПИ, так как для успешной ингаляции они требуют скорость вдоха >30 л/мин [10], что в принципе недостижимо для детей младше 5 лет (рис. 10.2).

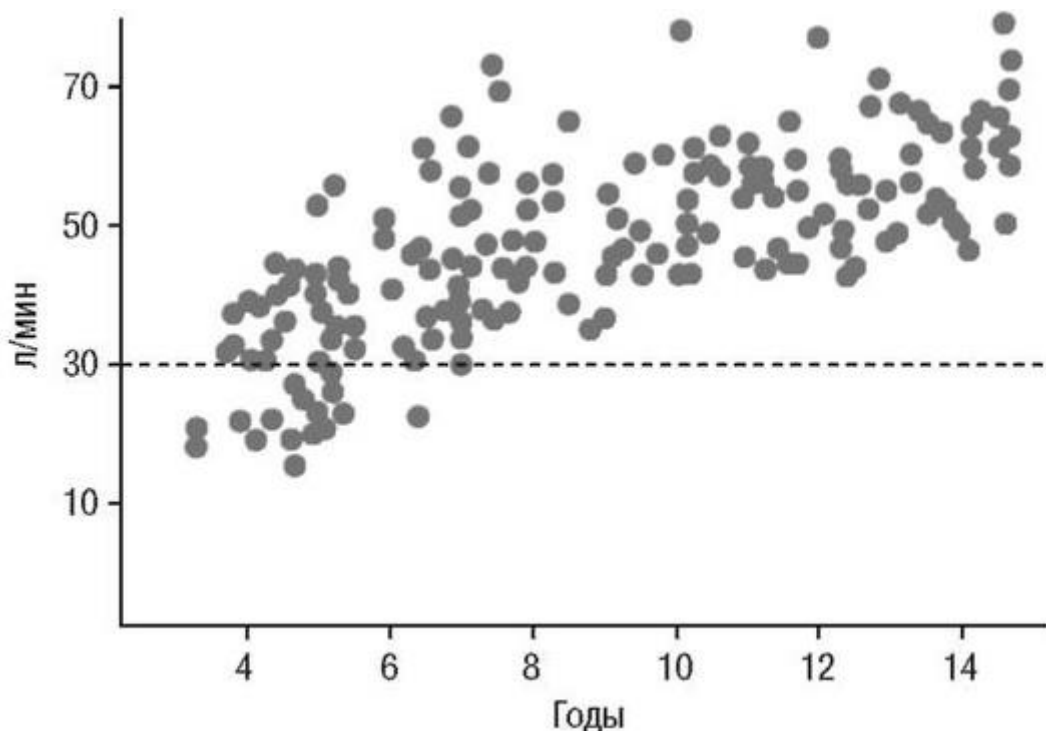


Рис. 10.2. Пиковая скорость вдоха у 256 детей и подростков, больных астмой, в возрасте от 3 до 15 лет (Pedersen S. et al., 1990)

Порошковые ингаляторы капсульного типа - неудачный выбор для детей в любом возрасте. В этих устройствах препарат помещается в капсулы в смеси с лактозой. В результате общая масса порошка существенно - в 25 раз - больше, чем в резервуарных ингаляторах. Для успешной ингаляции через капсульный ингалятор больной должен обеспечить очень быстрый поток воздуха на вдохе (>60-90 л/мин) [11], способный доставить большую массу порошка в ДП. Исследования показали, что только 1/4 детей и подростков от 5 до 17 лет способны вдыхать через капсульный ингалятор (Аэролайзер) с такой высокой скоростью [12].

Кроме того, вдох через капсульный ингалятор должен быть долгим (4 с) и глубоким [13], так как порошок покидает капсулу постепенно. Если ребенок не может выполнить эти условия, большая часть препарата по окончании ингаляции останется в капсуле. Как показало уже процитированное выше исследование, дети и подростки делают вдох через Аэролайзер в среднем всего за 1,7 с, а объем вдоха при этом не превышает 1,2 л [12].

Обычные ДАИ также являются плохим выбором для детской практики. Было показано, что взрослые при ингаляциях через ДАИ совершают ошибки в 81% случаев [15], таким образом это устройство представляет максимальные трудности в использовании, требуя от больного медленного, глубокого и хорошо скоординированного вдоха [10]. При этом плохая техника ингаляции является самой частой причиной неконтролируемой астмы [16]. Крупных исследований техники ингаляции через ДАИ у детей не проводилось, как отметил Pedersen, известный

эксперт в области аэрозольной медицины: «При ингаляции через ДАИ дети совершают те же ошибки, что и взрослые, но делают их гораздо чаще» [17].

Таким образом, для детей в возрасте до 3 лет единственными устройствами, способными обеспечить адекватную доставку препаратов, являются небулайзеры и ДАИ через спейсер, оснащенный клапаном и лицевой маской (табл. 10.2).

Таблица 10.2. Выбор средств доставки для детей (Laube V.L. et al., 2011)

Возраст	Выбор средств доставки	Источник
До 3 лет	Небулайзер с лицевой маской	[26] [27]
	ДАИ + спейсер с клапаном и лицевой маской	
3-6 лет	Небулайзер или ДАИ + спейсер с мундштуком	[4]
Старше 6 лет	Резервуарные порошковые ингаляторы ДАИ + спейсер с клапаном и мундштуком	[28] [24]

В целом при назначении бронхолитиков с помощью небулайзеров и ДАИ в сочетании со спейсером эти устройства демонстрируют примерно сопоставимый уровень клинической эффективности [18], хотя при длительной поддерживающей терапии ГКС небулайзеры демонстрируют несколько более высокие результаты [19]. Однако в условиях реальной практики небулайзеры представляются более надежными устройствами для терапии детей первых лет жизни. Небулайзер создает активный поток частиц, который хотя бы частично достигает ДП даже в том случае, когда маска неплотно прилегает к лицу ребенка. Напротив, при неплотном прилегании маски частицы аэрозоля практически не покидают спейсер, так как поток вдыхаемого воздуха движется через зону минимального сопротивления - между краем маски и щекой ребенка. Если между маской небулайзера и щекой ребенка имеется отверстие, часть препарата все же достигает ДП, так как небулайзер создает активный поток частиц [20] (рис. 10.3). Кроме того, если ребенок плачет или кричит, большая часть препарата остается в верхних дыхательных путях и не попадает в легкие [21]. В этом плане ценным свойством небулайзеров является возможность временно приостановить ингаляцию, чтобы успокоить ребенка.

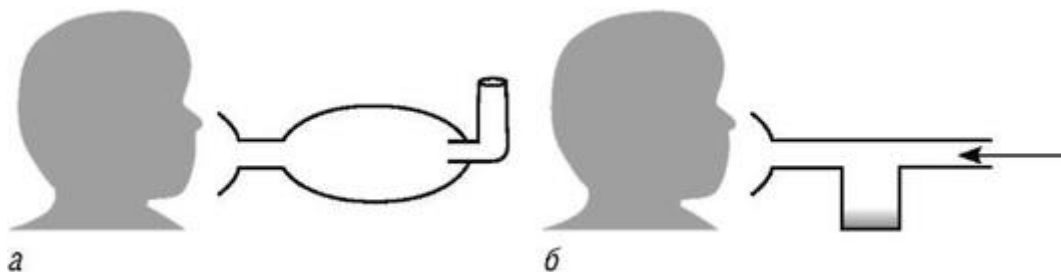


Рис. 10.3. Эффект неплотного прилегания маски для ингаляции через спейсер (а) и небулайзер (б)

Как только ребенок может делать ингаляции через мундштук (для большинства детей это возраст 3 лет), следует отказаться от применения лицевой маски. Ингаляции через мундштук существенно увеличивают легочную депозицию, так как препарат поступает в легкие, минуя полость носа, а при вдохе через нос легочная депозиция уменьшается примерно на половину [22].

Ингаляцию через небулайзер прекращают после того, как прибор перестает генерировать аэрозоль. При этом в стаканчике небулайзера может оставаться определенное количество препарата - от 0,1 до 3 мл, в зависимости от конструкции небулайзера [23]. Визуально определить степень опорожнения спейсера невозможно. Следует исходить из того, что в первые годы жизни ДО ребенка существенно меньше объема спейсера, поэтому для полной ингаляции ребенок должен сделать несколько вдохов. Примерно с 6 лет объем глубокого вдоха ребенка сопоставим с размером

спейсера, поэтому с этого возраста для адекватной ингаляции достаточно одного вдоха [24].

Дети старше 6 лет могут успешно использовать ДАИ со спейсером, ДПИ (кроме капсульных - см. выше) или ДАИ, активируемые вдохом (см. табл. 10.2). Хотя ПИ не превосходят по эффективности ДАИ со спейсером и обходятся дороже, они представляются лучшим выбором для детей школьного возраста, которые часто избегают пользоваться спейсером [10]. Кроме того, спейсеры громоздки и требуют периодического ухода.

ДАИ без спейсера могут быть назначены детям от 6 до 11 лет только в том случае, если речь идет о современных ГКС в виде мелкодисперсных аэрозолей. Например, в исследовании у 1073 детей этого возраста, получавших мелкодисперсный циклесонид, применение спейсера не дало дополнительных преимуществ в эффективности и безопасности терапии [25]. Разумеется, в этом случае требуются тщательное обучение пациентов и постоянный контроль за техникой выполнения ингаляций через ДПИ.

С шестилетнего возраста дети могут использовать еще одно средство доставки - Респимат (см. главу 8).

Наконец, с 12 лет дети могут использовать те же устройства, что и взрослые.

Неадекватная скорость вдоха

Неадекватная скорость вдоха является одной из главных ошибок в технике ингаляций, приводящих к снижению легочной депозиции препаратов. Как правило, устройства, активно выделяющие аэрозоль (ДАИ), требуют от больного медленного вдоха со скоростью менее 30 л/мин [10]. Дело в том, что ДАИ выделяют препарат со скоростью от 2 до 6 м/с (что в среднем составляет более 20 км/ч) [29]. Если скорость аэрозоля увеличивается за счет быстрого вдоха больного, частицы по инерции ударяются о заднюю стенку глотки и корень языка. В результате орофарингеальная депозиция (и связанный с ней риск местных и системных нежелательных эффектов) повышается, а легочная депозиция при быстром вдохе больного может уменьшиться в 2-4 раза [30]. В большей степени это касается традиционных ДАИ, у которых основная масса препарата содержится в более крупных частицах, и в меньшей - мелкодисперсных аэрозолей [31], у которых 90% массы препарата приходится на мелкие частицы, размером менее 3 мкм [32].

ДПИ, напротив, являются пассивными устройствами, так как поступление порошка в ДП обеспечивается за счет энергии воздушного потока на вдохе. Именно поэтому для эффективной ингаляции через ПИ требуется вдох со скоростью более 30 л/мин [10].

Современные спирометры позволяют оценить скорость вдоха больного, однако при таком измерении не учитывается собственное сопротивление ингаляторов. Именно поэтому данные, полученные при спирометрии, нельзя использовать для оценки адекватности скорости вдоха больного. Существуют относительно простые приборы, позволяющие оценить величину пикового инспираторного потока с учетом сопротивления, которое создает ингалятор. Однако применение этих устройств для обучения пациентов технике ингаляций не получило широкого распространения.

Наиболее надежным способом, который позволяет обеспечить вдох через ДАИ со скоростью менее 30 л/мин, является обучение больных выполнять долгий (более 2-3 с у детей и 4-5 с у взрослых) вдох, так как столь продолжительный вдох невозможно выполнить с высокой скоростью [10].

Сложнее обстоит ситуация со скоростью вдоха через ДПИ. Дело в том, что для каждого ДПИ требуется своя минимальная скорость вдоха: для ингаляторов с

высоким сопротивлением минимальная скорость вдоха ниже, а если сопротивление невелико, требуется очень быстрый вдох. Например, для адекватной ингаляции через Турбухалер и Муль-тидиск больной должен вдыхать со скоростью более 30 л/мин [33, 34], а для ингаляции через Аэролайзер скорость вдоха должна достигать 90 л/мин [11]. Важно отметить, что скорость вдоха не коррелирует с величиной ПСВ или с возрастом больного (если рассматривать только взрослых пациентов) [35]. По этой причине, опираясь на показатели спирометрии и возраст больного, врач не в состоянии предсказать, с какой скоростью больной способен вдыхать через ПИ. Исследования показывают, что скорость вдоха >30 л/мин (необходимый уровень при ингаляции через Турбухалер или Мультидиск) способно развить абсолютное большинство пациентов с астмой, в то же время скорость >90 л/мин, необходимая для ингаляции через Аэролайзер, доступна лишь для 55% больных БА и 38% больных ХОБЛ [12]. В другом исследовании у больных ХОБЛ (средний возраст 73 года, ОФВ₁ 48% должного) [36], 4,9, 14,2 и 57% не смогли выполнить вдох через Мультидиск, Турбухалер и Хандихалер соответственно со скоростью >30 л/мин. Со скоростью >90 л/мин делали вдох через ДАИ 59,5% участников этого исследования.

Очень быстрый вдох через ДАИ приводит к задержке частиц в верхних дыхательных путях и в результате - к уменьшению легочной депо-зиции. В случае с ДПИ слишком быстрый вдох может по-разному отражаться на легочной депозиции. Так, размер частиц, создаваемых рядом ДПИ (Мультидиск, Бризхалер), не зависит от скорости вдоха [37]. В этом случае очень быстрый вдох снижает депозицию препарата в периферических дыхательных путях из-за того, что, двигаясь с высокой скоростью, частицы сталкиваются с языком и задней стенкой глотки [38, 39]. В других ингаляторах (Турбухалер, Новолайзер) при более быстром вдохе генерируются более мелкие частицы, что снижает риск столкновения в ротоглотке, в результате с ростом скорости вдоха периферическая депозиция практически не изменяется.

В табл. 10.3 суммированы технические характеристики основных ПИ:

- скорость воздушного потока, при которой в ингаляторе создается давление, способствующее оптимальной дезагрегации;
- зависимость доли частиц оптимального размера (FPF) от скорости потока, то есть способность ингалятора продуцировать более мелкие частицы при высокой скорости потока;
- доля частиц, размер которых является оптимальным для депози-ции в легких (FPF).

Таблица 10.3. Характеристика основных порошковых ингаляторов (Demoly P. et al., 2014; Yang T.T. et al., 2001)

Дозированный порошковый ингалятор	Поток, создающий в ингаляторе давление 4 кПа, л/мин	Изменение FPF при увеличении потока	FPF (<5 мкм) при давлении 4 кПа, %
Симбикорт Турбухалер	45-60	↑↑	45-50
Будесонид Новолайзер	60-80	↑↑	40-45
Фостер Некстхалер	45-60	Не изменяется	40-45
Астманекс Твистхейлер	<45	↑	30-40
Бретарис Джелуэйр	60-80	↑	35-40
Онбрез Бризхалер	>80	Не изменяется	35-40
Будесонид Изихалер	60-80	↑↑	20-25

При выборе порошкового ингалятора следует отдавать предпочтение системам, у которых для дезагрегации требуется невысокая (30- 60 л/мин) скорость потока, а также тем системам, у которых увеличение скорости вдоха сопровождается увеличением FPF [38, 39]. Выбор устройств по этим критериям позволяет избежать ошибок, связанных с неадекватной скоростью вдоха у больных.

Окончание табл. 10.3

Дозированный порошковый ингалятор	Поток, создающий в ингаляторе давление 4 кПа, л/мин	Изменение FPF при увеличении потока	FPF (<5 мкм) при давлении 4 кПа, %
Серетид Дискус	60-80	Не изменяется	20-25
Форадил Аэролайзер	>80	↑↑	25-30 (для частиц <5,8 мкм)
Спирива Хандихалер	<45	↑	15-20

Примечание: ↑ - FPF увеличивается при повышении объемной скорости потока на вдохе; ↑↑ - FPF значительно увеличивается при повышении объемной скорости потока на вдохе.

Список литературы

1. Human Physiology. 9th ed. New York : McGraw-Hill, 2003. P. 467-512.
2. Pediatric Respiratory Medicine. 2nd ed. / eds L.M. Taussig, L.I. Landau. Philadelphia : Mosby, 2008. 1118 p.
3. Newman S.P., Brown J., Steed K.P. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines. Comparison of Respimat 1 Soft Mist™ Inhaler with conventional pMDIs with and without spacer devices // Chest. 1998. Vol. 113. P. 957-963.
4. 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. Vol. 7. P. 2185-2191.
5. Mallol J., Rattray S., Walker G. et al. Aerosol deposition in infants with cystic fibrosis // Pediatr. Pulmonol. 1996. Vol. 21. P. 276-281.
6. Fok T.F., Monkman S., Dolovich M. et al. Efficacy of aerosol medication delivery from a metered-dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysphasia // Pediatr. Pulmonol. 1996. Vol. 21. P. 301-309.
7. 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. Vol. 135. P. 28-33.
8. Amirav I., Balanov I., Gorenberg M. et al. Beta-agonist aerosol distribution in respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants // J. Nucl. Med. 2002. Vol. 43. P. 487-491.
9. Devadason S.G. et al. Comparison of drug delivery from conventional versus «Venturi» ulizers // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. P. 1007-1101.
10. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H.C. et al. ERS/ISAM Task Force Report // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. P. 1308-1331.
11. Nielsen K.G., Skov M., Klug B. et al. Flow dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from Aerolizer // Eur. Respir. J. 1997. Vol. 10. P. 2105-2109.
12. Azouz W., Chetcuti P., Hosker H.S. et al. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2015. Vol. 28, N 1. P. 35-42.
13. Alaboud A., Assi K.H., and Chrystyn H. In vitro characterization of the emitted dose from the foradil Aerolizer to identify the influence of inhalation flow, inhalation volume and the number of inhalations per dose // Respir. Drug Deliv. 2012. Vol. 3. P. 803-806.

14. Pedersen S., Hansen O.R., Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler // Arch. Dis. Child. 1990. Vol. 65. P. 308-310.
15. Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Jansen H.M., de Haan R.J. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2010. Vol. 23, N 5. P. 323-328.
16. Saini B., Krass I., Smith L. et al. Role of community pharmacists in asthma - Australian research highlighting pathways for future primary care models // Australas Med. J. 2011. Vol. 4, N 4. P. 190-200.
17. Pedersen S., Frost L., Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children // Allergy. 1986. Vol. 41. P. 118-124.
18. Cates C.J., Welsh E.J., Rowe B.H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 9. CD000052.
19. Bisgaard H., Nikander K., Munch E. Comparative study of budesonide as a nebulized suspension vs pressurized metered-dose inhaler in adult asthmatics // Respir. Med. 1998. Vol. 92. P. 44-49.
20. Smaldone G.C., Berg E., Nikander K. Variation in Pediatric Aerosol Delivery: Importance of Facemask // J. Aerosol Med. 2005. Vol. 18. P. 354-363.
21. Erzinger S. et al. Facemasks and aerosol delivery in vivo // J. Aerosol Med. 2007. Vol. 20, suppl. 1. P. S78-S84.
22. Everard M.L., Hardy J.G., Milner A.D. Comparison of nebulised aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation // Thorax. 1993. Vol. 48, N 10. P. 1045-1046.
23. Berg E.B., Picard R.J. In vitro delivery of budesonide from 30 jet nebulizer/ compressor combinations using infant and child breathing patterns // Respir. Care. 2009. Vol. 54, N 12. P. 1671-1678.
24. 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. P. 299-306.
25. Pedersen S., Hirsch S., Engelstätter R. Название статьи? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol. 179. Abstr. A4798.
26. Sangwan S., Gurses B.K., Smaldone G.C. Face masks and facial deposition of aerosols // Pediatr. Pulmonol. 2004. Vol. 37. P. 447-452.
27. 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. Vol. 2. CD000052.
28. 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. P. 593-604.
29. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers // J. Aerosol Med. 2005. Vol. 18. P. 273-282.
30. Scheuch G., Siekmeier R. Novel approaches to enhance pulmonary delivery of proteins and peptides // J. Physiol. Pharmacol. 2007. Vol. 58, suppl. 5. Pt 2. P. 615-625.

31. 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, N 12. P. 1497-1504.
32. Dolovich M. New delivery systems and propellants // *Can. Respir. J.* 1999. Vol. 6, N 3. P. 290-295.
33. Nadarassan D.K., Assi K.H., Chrystyn H. Aerodynamic characteristics of a dry powder inhaler at low inhalation flows using a mixing inlet with an Andersen Cascade Impactor // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2010. Vol. 39 (5). P. 348-354.
34. Nielsen K.G., Auk I.L., Bojsen K. et al. Clinical effect of Diskus drypowder inhaler at low and high inspiratory flow rates in asthmatic children // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 11. P. 350-354.
35. Malmberg L.P., Ryttilä P., Happonen P., Haahtela T. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters // *Int. J. COPD.* 2010. Vol. 5. P. 257-262.
36. Al-Showair R. et al. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101 (11). P. 2395-2401.
37. Demoly P., Hagedoorn P., de Boer A.H., Frijlink H.W. Theclinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery // *Respir. Med.* 2014. Vol. 108. P. 1195-1203.
38. Frijlink H.W., De Boer A.H. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2004. Vol. 1. P. 67-86.
39. de Boer A.H., Hagedoorn P., Gjaltema D. Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation Part 4. Performance of air classifier technology in the Novolizer multi-dose dry powder inhaler // *Int. J. Pharm.* 2006. Vol. 310, N 1-2. P. 81-89.
40. Yang T.T., Li S., Wyka B., Kenyon D. Drug delivery performance of the mometasone furoate dry powder inhaler // *J. Aerosol Med.* 2001. Vol. 14, N 4. P. 487-494.

Глава 11. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АГОНИСТОВ β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ (В.В. АРХИПОВ)

Классификация

Препараты, стимулирующие адренорецепторы, активно применяются в качестве бронхолитиков для терапии бронхообструктивных заболеваний. В недалеком прошлом для этих целей применялись неселективные β_1 - и β_2 -адреностимуляторы (изопреналин, орципреналин) и не прямые симпатомиметики ([эфедрин](#)). Эти препараты отличались высоким риском нежелательных лекарственных реакций и короткой продолжительностью действия. Пришедшие им на смену селективные β_2 -адрено-стимуляторы взаимодействуют преимущественно с адренорецепторами ДП и не затрагивают β_1 -адренорецепторы миокарда. Благодаря этому современные стимуляторы β_2 -адренорецепторов отличаются высокой безопасностью и могут применяться даже у пациентов с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, в середине 1990-х годов в медицинскую практику вошли β_2 -адреностимуляторы длительного действия, которые можно назначать 1 или 2 раза в сутки [1].

Современная классификация β_2 -адреностимуляторов для терапии БА и ХОБЛ разделяет препараты по продолжительности их бронхоли-тического эффекта (табл. 11.1):

- препараты короткого действия: [сальбутамол](#), [фенотерол](#), тербуталин;
- препараты длительного (12 ч) действия: [формотерол](#), [салметерол](#)¹;
- препараты сверхдлительного (24 ч) действия: [индакатерол](#), олода-терол, вилантерол.

β_2 -адреностимуляторы короткого действия назначаются больным в режиме «по потребности» для купирования эпизодов одышки и других проявлений бронхообструкции в виде ингаляций через ДАИ или небулайзер. Длительно действующие β_2 -агонисты применяются в качестве

¹ В России салметерол доступен только в составе фиксированной комбинации с флутиказона пропионатом.

Таблица 11.1. Основные характеристики ингаляционных β_2 -адреностимуляторов (Tashkin D.P., Fabbri L.M., 2010; Bouyssou T., Casarosa P., Naline E. et al., 2010; Aparici M., Gavaldà A., Ramos I. et al., 2016; Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S. et al., 2013; Battram C., Charlton S.J., Cuenoud B. et al., 2006)

Препарат	Относительная активность (активность изопрена-лина принята как 100)	Селективность: отношение $\beta_1:\beta_2$	Начало действия, мин	Продолжительность действия, ч
Сальбутамол	47	1:27	5	4-6
Фенотерол	Нет данных	Нет данных	5	4-6
Формотерол	90	1:150	5	Более 12
Салметерол	38	1:1259	30	Более 12
Индакатерол	73	1:16	<5	24
Олодатерол	88	1:65	5	24
Вилантерол	70	1:2400	3,1	24

препаратов для поддерживающей терапии как самостоятельно, так и в виде фиксированных комбинаций с ГКС и антихолинергетиками. Формотерол является единственным препаратом длительного действия, который также может назначаться для купирования симптомов.

Все «старые» β_2 -адреностимуляторы (сальбутамол, салметерол, фор-мотерол) представляют собой рацемическую смесь двух стереоизомеров, причем способностью активировать рецепторы обладают только D-изомеры. S-изомеры β_2 -агонистов не только функционально неактивны, но и вызывают десенситизацию β_2 -адренорецепторов (понятие «десенситизация» будет подробно рассмотрено ниже) особенно при полиморфизмах Gly16Gly, Arg16Gly (86% больных [2]) и Gly27Gln [3]. Более современные индакатерол и вилантерол представляют собой чистые D-изомеры, а олодатерол вообще лишен хиральности. Благодаря этому при постоянном приеме «новых» β_2 -агонистов десенситизация рецепторов практически не развивается [4].

Механизм действия и фармакодинамика

Активация рецептора и каскад передачи сигнала

После ингаляции β_2 -адреностимуляторы практически мгновенно поступают в область клеток-мишеней. Взаимодействуя с β_2 -адрено-рецепторами, они запускают каскад передачи сигнала внутри клеток-мишеней [5] (рис. 11.1, см. цв. вклейку). При этом активные β_2 -адренорецепторы через регуляторные G-протеины стимулируют фермент аденилатциклазу, который, в свою очередь, отвечает за накопление в клетке циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В клетках человеческого организма цАМФ является вторичным посредником, отвечающим за целый ряд биохимических процессов, и в первую очередь активацию протеинкиназы А. В дальнейшем протеинкиназа А активирует ряд других протеинкиназ. Конечным этапом этого каскада реакций являются активация киназы легких цепей миозина (фермент, вызывающий расслабление мышечных волокон) и стимуляция ряда факторов транскрипции, обладающих противовоспалительным действием [5].

Каскад передачи сигнала действует по принципу домино: одна молекула β_2 -адреностимулятора, взаимодействуя с рецептором, активирует примерно 100 молекул аденилатциклазы, которые, в свою очередь, вызывают активацию 10 000 молекул протеинкиназы А. В итоге, каскад, в начале которого находится один-единственный β -рецептор, приводит к быстрой активации примерно 10⁸ конечных молекул. Благодаря этому β -агонисты способны вызывать заметный физиологический ответ даже в незначительных дозах.

Продолжительность действия

Продолжительность взаимодействия агониста с β_2 -адренорецептором невелика (несколько минут), поэтому продолжительное терапевтическое действие обеспечивается за счет многократной повторной стимуляции рецепторов, при условии сохранения высокой концентрации препарата в дыхательных путях.

Гидрофильные β_2 -адреностимуляторы короткого действия достаточно быстро покидают ДП: часть препарата поступает в клетки через ЕМТ-каналы и разрушается под воздействием катехол-О-метилтрансферазы, часть препарата абсорбируется и через капилляры бронхов поступает в системный кровоток, кроме того, с поверхности ДП гидрофильные препараты удаляются под действием мукоцилиарного клиренса (МЦК). Таким образом, продолжительность действия таких препаратов, как сальбутамол и фенотерол, не превышает нескольких часов (см. рис. 11.1 на цв. вклейке).

Более липофильные β_2 -адреностимуляторы способны повторно стимулировать рецепторы на протяжении более длительного времени. При этом часть препарата растворяется в фосфолипидных мембранах клеток, образуя депо [6]. Так, продолжительность действия формотерола после однократной ингаляции превышает 12 ч, а новый β_2 -адрености-мулятор [индакатерол](#) обладает сверхдлительным действием - 24 ч после однократного назначения [7]. Столь продолжительное действие этого препарата объясняется тем, что он способен селективно накапливаться в так называемых липидных рафтах¹.

Наиболее липофильный β_2 -адреностимулятор [салметерол](#) из-за высокой липофильности практически отсутствует в интерстициальной жидкости на поверхности клеток и поэтому не может активировать рецепторы напрямую. Попав в ткани, [салметерол](#) медленно распределяется между слоями фосфолипидных мембран и активирует β_2 -адрено-рецепторы, не выходя за пределы клеточной мембраны. Этот процесс занимает значительное время, поэтому действие салметерола начинается значительно позже, чем у других β_2 -адреностимуляторов.

Другая особенность салметерола заключается в том, что достаточно протяженная молекула препарата прикрепляется к неактивной области рецептора (эта связь сохраняется примерно 12 ч и определяет продолжительность действия салметерола). Многократно изменяя свою пространственную конформацию, связанная с рецептором молекула сал-метерола многократно активирует рецептор в те моменты, когда ее салигениновая часть оказывается в активной области рецептора [8]. [Салметерол](#) - единственный β_2 -адреностимулятор, способный удерживаться в β_2 -адренорецепторе длительное время.

Частичные и полные β_2 -агонисты

β_2 -адреностимуляторы можно разделить на полные β_2 -агонисты, которые обеспечивают максимальный бронхолитический эффект (формотерол, [индакатерол](#), [фенотерол](#)), и уступающие им по максимальной выраженности действия частичные агонисты ([салметерол](#) и сальбута-мол) [1]. В ряде случаев полные β_2 -агонисты способны обеспечить бронхолитический эффект у больных, которые не отвечают на терапию частичными β_2 -агонистами (например, при тяжелых обострениях БА) [9]. Однако в целом деление на полные и частичные агонисты не имеет большого практического значения.

Десенситизация рецептора

Эффективность β_2 -адреностимуляторов снижается при повторном назначении из-за уменьшения чувствительности и числа активных β_2 -адренорецепторов на поверхности клеток-мишеней [10].

¹ Области клеточной мембраны, обогащенные холестерином и насыщенными фосфолипидами.

Интенсивная стимуляция β -адренорецепторов приводит к торможению передачи сигнала (десенситизация рецептора), интернированию рецепторов (снижение числа рецепторов на поверхности клеточной мембраны), а в дальнейшем и к прекращению синтеза новых рецепторов («down»-регуляция). В основе десенситизации рецепторов лежит фосфорилирование цитоплазматических участков рецептора цАМФ-зависимыми протеинкиназами (рис. 11.2, см. цв. вклейку). Десенсити-зация может обусловить значительное (до 40-50%) снижение эффекта β_2 -адреностимуляторов, а восстановление чувствительности рецепторов может потребовать нескольких суток [11].

Важно отметить, что назначение ГКС препятствует развитию десенситизации и повышает чувствительность β_2 -адренорецепторов, так как ГКС блокируют цАМФ-зависимые протеинкиназы [12, 13] и ЕМТ-каналы¹ [14].

Физиологические эффекты β_2 -адреностимуляторов

Попадая в ДП, β_2 -адреностимуляторы взаимодействуют с рецепторами на поверхности гладких мышц бронхов и некоторых других клеток. Активируя β_2 -рецепторы, эти препараты вызывают расслабление мышц и дилатацию крупных ДП [15]. За счет взаимодействия с рецепторами на поверхности тучных клеток, нейтрофилов и т.п., β_2 -агонисты также обладают слабым противовоспалительным действием, например, уменьшают дегрануляцию тучных клеток и снижают число нейтрофилов в слизистой оболочке воздушных путей [16, 17]. Клиническое значение этих эффектов невелико и не позволяет рассматривать β_2 -адреностимуляторы в качестве противовоспалительных средств.

Активация β_2 -адренорецепторов в дыхательных путях человека вызывает [17-21]:

- бронходилатацию крупных бронхов²;
- уменьшение синтеза лейкотриенов, интерлейкинов и туморнекротизирующего фактора- α тучными клетками и эозинофилами;
- торможение дегрануляции тучных клеток и эозинофилов;

¹ Специализированные каналы, которые служат для захвата молекул катехоламинов и β_2 -агонистов клетками. Поступив в клетки, катехоламины разрушаются катехол-О-метилтрансферазой. Активность ЕМТ-каналов приводит к быстрому снижению концентрации β_2 -агонистов в области рецептора и к затуханию их терапевтического действия.

² В малых дыхательных путях мышечный слой занимает лишь часть периметра бронха, поэтому β_2 -адреностимуляторы практически не влияют на проходимость мелких бронхов.

- активацию МЦК;
- снижение проницаемости капилляров;
- подавление кашлевого рефлекса.

Терапевтическое применение

У больных БА назначение β_2 -адреностимуляторов позволяет уменьшить выраженность симптомов, значительно увеличить число бессимптомных дней. Также, β -агонисты незначительно снижают число обострений [22]. Следует отметить, что β_2 -адреностимуляторы не обеспечивают адекватного контроля над воспалением в дыхательных путях, поэтому у больных БА эти препараты могут назначаться только в комбинации с ингаляционными ГКС [23].

При назначении свободных комбинаций β_2 -адреностимуляторов и ингаляционных ГКС может возникать ситуация, при которой больные продолжают принимать β_2 -адреностимуляторы, но самостоятельно отменяют ГКС, так как последние не обладают немедленным и очевидным для больного действием (эффекты ГКС реализуются спустя недели приема). Монотерапия β_2 -адреностимуляторами у больных БА может маскировать развитие обострений и повышать риск летального исхода, связанного с внезапным развитием приступа БА [24]. Именно поэтому у больных астмой β_2 -адреностимуляторы желателно назначать только в виде фиксированных комбинаций с ГКС [Симбикорт* ([будесонид + формотерол](#)), Фостер* (беклометазона дипропионат + [формотерол](#)), Серетид* (флутиказона

пропионат + [салметерол](#))] [25], особенно у детей и подростков, так как эти группы пациентов отличаются наиболее низкой комплаентностью и более восприимчивы к нежелательным эффектам β_2 -адреностимуляторов [26].

У больных ХОБЛ назначение β_2 -адреностимуляторов позволяет снизить число обострений, уменьшить выраженность симптомов, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни [27]. В этом плане действие β_2 -адреностимуляторов примерно соответствует эффекту м-холинолитиков, хотя в ряде исследований больные ХОБЛ, которым были назначены м-холинолитики длительного действия, имели меньшее число обострений по сравнению с больными, получавшими β_2 -адреностимуляторы [28].

Препараты короткого действия ([сальбутамол](#), [фенотерол](#)) применяют только для купирования симптомов у больных БА и ХОБЛ. Больной может использовать эти препараты многократно в течение суток. Из числа β_2 -адреностимуляторов длительного действия для устранения симптомов БА может применяться [формотерол](#) [29, 30].

Фармакокинетика

При ингаляциях с использованием ДАИ непосредственно в легкие поступает от 10 до 50% дозы β_2 -адреностимулятора. Значительная часть препарата задерживается в полости рта и проглатывается со слюной. Все β_2 -агонисты абсорбируются как в ЖКТ, так и в дыхательных путях, таким образом значительная доля препарата поступает в системный кровоток. В итоге, отношение доли препарата, поступившей в легкие к общему количеству препарата, в организме больного составляет для сальбутамола от 15 до 55%, а для тербуталина от 59 до 79% [31].

Взаимодействия

Поскольку современные β_2 -адреностимуляторы назначаются в виде ингаляций, риск нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами у препаратов этой группы минимальный. Тем не менее β_2 -адреностимуляторы не следует назначать одновременно с β -адреноблокаторами, при этом действие β_2 -адреностимуляторов может значительно снижаться или вообще отсутствовать. С осторожностью следует назначать β_2 -адреностимуляторы с препаратами, нарушающими электролитный обмен (петлевые и тиазидные диуретики) [32].

С особой осторожностью β_2 -адреностимуляторы должны назначаться у лиц, принимающих ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие лекарственные средства, способные удлинять интервал QTc на электрокардиографии (ЭКГ) (повышение риска желудочковых аритмий).

Нежелательные лекарственные реакции

Большинство нежелательных эффектов β_2 -адреностимуляторов связаны со стимуляцией β_2 -адренорецепторов кровеносных сосудов и миокарда. Эти нежелательные эффекты носят дозозависимый характер, поэтому при назначении β_2 -адреностимуляторов в терапевтических дозах риск нежелательных эффектов минимален. При назначении в дозах, существенно превышающих терапевтические, возможны падение уровня артериального давления (АД) (вплоть до коллапса), тахикардия, нарушения сердечного ритма. Препараты этой группы вызывают удлинение интервала QT на ЭКГ и снижают концентрации ионов K^+ и Mg^{2+} в крови [33, 34].

Риск развития нежелательных эффектов при использовании β_2 -адреностимуляторов короткого действия существенно усиливается при гипоксии, у больных, принимающих диуретики, у больных ИБС и страдающих нарушениями сердечного ритма. При повторных назначениях риск нежелательных явлений снижается благодаря уменьшению чувствительности β_2 -адренорецепторов миокарда и сосудов [35, 36]. Именно поэтому особого внимания требуют больные, которым препараты этой группы назначаются впервые [37].

Применение при беременности и лактации

Все β_2 -адреностимуляторы могут негативно влиять на сократимость матки, поэтому во время беременности и родов эти препараты следует назначать лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Большинство препаратов этой группы способны проникать через плаценту [38]. Сальбутамол и тербуталин относительно безопасны при вскармливании, в то время как формотерол и сальметерол следует с осторожностью назначать кормящим женщинам (хорошо контролируемые исследования у кормящих женщин не проводились).

Список литературы

1. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators // Pharmacol. Rev. 2012. Vol. 64. P. 450-504.
2. Thomsen M., Nordestgaard B.G., Sethi A.A., Tybjaerg-Hansen A. et al. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 39. P. 558-566.
3. Brodde O.E., Leineweber K. Beta2-adrenoceptor gene polymorphisms // Pharmacogenet. Genomics. 2005. Vol. 15. P. 267-275.
4. Scola A.M., Loxham M., Charlton S.J., Peachell P.T. The long-acting beta-adrenoceptor agonist, indacaterol, inhibits IgE-dependent responses of human lung mast cells // Br. J. Pharmacol. 2009. Vol. 158. P. 267-276.
5. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Walter P. et al. Molecular Biology of the Cell. 4th ed. New York : Garland Science, 2002.
6. Anderson G.P., Lindén A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting // Eur. Respir. J. 1994. Vol. 7. P. 569-578.
7. Lombardi D., Cuenoud B., Krämer S.D. Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties // Eur. J. Pharm. Sci. 2009. Vol. 38. P. 533-547.
8. Szczuka A., Wennerberg M., Packeu A., Vauquelin G. Molecular mechanisms for the persistent bronchodilatory effect of the beta 2-adrenoceptor agonist salmeterol // Br. J. Pharmacol. 2009. Vol. 158. P. 183-194.
9. Bateman E.D., Fairall L., Lombardi D.M, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol // Respir. Res. 2006. Vol. 7. P. 13.
10. Goral V., Jin Y., Sun H., Ferrie A.M. et al. Agonist-directed desensitization of the β_2 -adrenergic receptor // PLoS One. 2011. Vol. 6. Article ID e19282.

11. Cazzola M., Page C.P., Rogliani P., Matera M.G. β_2 -agonist therapy in lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. P. 690-696.
12. Schmidt M., Michel M.C. How can 1 + 1 = 3? β_2 -adrenergic and glucocorticoid receptor agonist synergism in obstructive airway diseases // *Mol. Pharmacol.* 2011. Vol. 80. P. 955-958.
13. Adcock I.M., Maneechotesuwan K., Usmani O. Molecular interactions between glucocorticoids and long-acting beta2-agonists // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 110. P. S261-S268.
14. Rodrigo G.J. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation // *Chest.* 2006. Vol. 130. P. 1301-1311.
15. Broaddus V.C., Mason R.J., Ernst J.D. et al. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* Elsevier, 2016. Vol. 1.
16. Barnes P.J. Effect of beta-agonists on inflammatory cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. P. S10-S17.
17. Gill S.K., Marriott H.M., Suvarna S.K., Peachell P.T. Evaluation of the antiinflammatory effects of β -adrenoceptor agonists on human lung macrophages // *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 793. P. 49-55.
18. Salathe M. Effects of beta-agonists on airway epithelial cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 110. P. S275-S281.
19. Peachell P. Regulation of mast cells by beta-agonists // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2006. Vol. 31. P. 131-142.
20. Bennett W.D. Effect of beta-adrenergic agonists on mucociliary clearance // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 110. P. S291-S297.
21. Taira C.A., Carranza A., Mayer M., Di Verniero C. et al. Therapeutic implications of beta-adrenergic receptor pharmacodynamic properties // *Curr. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 3. P. 174-184.
22. Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V. et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2001. Vol. 285. P. 2583-2593.
23. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2018 (update). URL: <http://www.ginasthma.org/>
24. Weatherall M., Wijesinghe M., Perrin K., Harwood M. et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy // *Thorax.* 2010. Vol. 65. P. 39-43.
25. Chowdhury B.A., Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 1169-1171.
26. Kersten E.T., Koppelman G.H., Thio B.J. Concerns with beta2-agonists in pediatric asthma - a clinical perspective // *Paediatr. Respir. Rev.* 2017. Vol. 21. P. 80-85.
27. Tashkin D.P., Fabbri L.M. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents // *Respir. Res.* 2010. Vol. 11. P. 149.
28. Chong J., Karner C., Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 9. CD009157.

29. Welsh E.J., Cates C.J. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 9. CD008418.
30. Pauwels R.A., Sears M.R., Campbell M. et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 22. P. 787-794.
31. Borgström L. Local versus total systemic bioavailability as a means to compare different inhaled formulations of the same substance // *J. Aerosol Med.* 1998. Vol. 11. P. 55-63.
32. Lipworth B.J., McDevitt D.G., Struthers A.D. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol // *Am. J. Med.* 1989. Vol. 86. P. 653-657.
33. Ostrom N.K. Tolerability of short-term, high-dose formoterol in healthy volunteers and patients with asthma // *Clin. Ther.* 2003. Vol. 25. P. 2635-2646.
34. Rosenkranz B., Rouzier R., Kruse M. et al. Safety and tolerability of high-dose formoterol (via Aerolizer®) and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100. P. 666-672.
35. Bengtsson B. Plasma concentration and side-effects of terbutaline // *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1984. Vol. 134. P. 231-235.
36. Bengtsson B., Fagerstrom P.O. Extrapulmonary effects of terbutaline during prolonged administration // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982. Vol. 31. P. 726-732.
37. Au D.H., Lemaitre R.N., Curtis J.R., Smith N.L. et al. The risk of myocardial infarction associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. P. 827-830.
38. Morgan D.J. Clinical pharmacokinetics of beta-agonists // *Clin. Pharmacokinetics.* 1990. Vol. 18. P. 270-294.
39. Bouyssou T., Casarosa P., Naline E. et al. Pharmacological characterization of olodaterol, a novel inhaled beta₂-adrenoceptor agonist exerting a 24-hour-long duration of action in preclinical models // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010. Vol. 334. P. 53-62.
40. Aparici M., Gavaldà A., Ramos I. et al. In vitro and in vivo preclinical profile of abediterol (LAS100977), an inhaled long-acting β₂-adrenoceptor agonist, compared with indacaterol, olodaterol and vilanterol // *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 770. P. 61-69.
41. Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β₂-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013. Vol. 344. P. 218-230.
42. Battram C., Charlton S.J., Cuenoud B. et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. Vol. 317. P. 762-770.

Глава 12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (В.В. АРХИПОВ)

Введение

В традиционной медицине растительные препараты с антихолинергическим действием стали применять для терапии бронхообструктивного синдрома более 2000 лет назад. Первоначально это были растительные алкалоиды [атропин](#) и скополамин, содержащиеся в белладонне и дурмане. [Атропин](#), который был идентифицирован в 1833 г., стал первым бронхолитиком для терапии астмы в западной медицине [1]. Однако с появлением в 20-х годах XX в. эфедрина и эпинефрина (Адреналина^а) интерес к атропину был утрачен, во многом из-за тяжелых системных нежелательных эффектов, которыми обладал этот препарат.

Новый этап в развитии антихолинергических препаратов наступил после разработки в 1970-х годах ипратропия бромида (одобрен FDA в 1987 г.). Этот препарат стал первым по-настоящему безопасным антихолинергическим средством, доступным в виде аэрозольного ингалятора. По своей клинической эффективности он практически не уступал изопреналину - одному из наиболее активных р-агонистов своего времени [2].

[Ипратропия бромид](#) до сих пор занимает важное место в ряду бронхолитиков для терапии БА и ХОБЛ. Однако этот препарат отличается относительно короткой продолжительностью действия, поэтому для поддержания постоянного лечебного эффекта [ипратропия бромид](#) следует применять каждые 6-8 ч, что, конечно же, неудобно. Этот недостаток ипратропия бромида был исправлен чуть более 10 лет назад, когда появился новый блокатор м-холинорецепторов - [тиотропия бромид](#), продолжительность действия которого превышает 24 ч. За десятилетие применения этого препарата в клинической практике он стал «золотым стандартом» поддерживающей терапии ХОБЛ, а в последнее время находит свое место в качестве средства для лечения БА [3].

Последние годы стали очень продуктивными в плане разработки новых антихолинергических средств (табл. 12.1) [4]. Антихолинергические препараты являются одними из самых безопасных средств для терапии БА и ХОБЛ, для всех препаратов этого класса характерны низкая системная абсорбция и широкий терапевтический диапазон. Кроме того, исследования последних лет показали, что действие препаратов этого класса не ограничивается только лишь бронходилатацией. В частности, [тиотропия бромид](#) может препятствовать прогрессированию ХОБЛ [5] и предотвращать ремоделирование ДП [6].

Таблица 12.1. Аффинность и продолжительность связи с рецепторами современных антихолинергиков (Casarosa P. et al., 2009)

Препарат	pK _i (нмоль) м ₃ -рецептор	Аффинность M ₃ > M ₂	T _{1/2} связи с рецептором	
			м ₂ -рецептор	м ₃ -рецептор
ОгМЗ	4,20	× 120 раз	Нет данных	Нет данных
Ипратропия бромид	9,58	Нет	2 мин	13 мин
Гликопиррония бромид	10,04	× 3-5 раз	22 мин	6,1 ч
Тиотропия бромид	11,02	Нет	2,6 ч	27 ч
Аклидиния бромид	11,74	Нет	1,8 ч	10,7 ч

Механизм действия блокаторов м-холинергических рецепторов

ДП человека находятся под постоянным влиянием парасимпатической нервной системы, которая поддерживает гладкую мускулатуру бронхов в определенном физиологическом тоне [7, 8]. Кроме того, парасимпатическая система регулирует активность бронхиальных желез, продуцирующих слизь. Холинергические влияния непосредственно реализуются благодаря взаимодействию ацетилхолина, который выделяется в периферических нервных окончаниях, с m_3 -холинорецепторами миоцитов бронхов. В дыхательных путях человека максимальная плотность m_3 -рецепторов отмечается в крупных дыхательных путях [9], таким образом, парасимпатическая иннервация контролирует, главным образом, тонус центральных отделов бронхиального дерева.

Следует отметить, что общий просвет центральных ДП значительно меньше, чем периферических¹ [10]. Таким образом, на долю центральных бронхов приходится примерно 90% общего сопротивления ДП. Именно поэтому даже незначительное изменение тонуса центральных бронхов может привести к существенному изменению общего сопротивления ДП [11].

Высокий парасимпатический тонус отмечается у детей, поэтому ан-тихолинергики нашли широкое применение в педиатрической практике. Тонус повышается у больных ХОБЛ вследствие раздражения афферентных нервных окончаний ДП табачным дымом, частицами пыли, ирритантами, холодным воздухом. Воспаление ДП у больных астмой и особенно ХОБЛ также приводит к усилению парасимпатических влияний на ДП из-за непосредственного влияния медиаторов воспаления (гистамин, серотонин) на рецепторы афферентных нервов [12].

Таким образом, повышение парасимпатического тонуса может служить дополнительным фактором ограничения воздушного потока у больных БА. Однако особое значение этот фактор имеет для больных ХОБЛ (рис. 12.1), у которых повышенный парасимпатический тонус является единственным механизмом ограничения воздушного потока, который может быть устранен посредством фармакотерапии.

В результате устранения парасимпатических влияний на крупные бронхи после ингаляции антихолинергических препаратов у больных ХОБЛ отмечается значимое увеличение показателей спирометрии. Например, после ингаляции тиотропия бромида величина ОФВ₁ увеличивается на 150-180 мл (по сравнению с плацебо) или на 103 мл по сравнению с группой контроля, получавшей терапию β_2 -агонистами и ингаляционными ГКС [14].

Снижение центрального сопротивления позволяет воздуху легче покидать малые ДП [15, 16], которые преимущественно поражаются у больных ХОБЛ из-за хронического воспаления и гипервоздушности [17]. В результате применения антихолинергических средств увеличивается ДО, уменьшается выраженность одышки, повышается переносимость физической нагрузки [18] и снижается концентрация циркулирующих в крови катехоламинов [19]. Поскольку курение повышает парасимпатическое влияние на ДП, антихолинергические препараты особенно эффективны у тех больных ХОБЛ, которые продолжают курить [20].

¹ Например, общий просвет четырех бронхов 2-й генерации составляет 2,13 см², а 8 бронхов 3-й генерации - 2 см². Для сравнения: общий просвет бронхов 11-й генерации - 7,5 см², а бронхов 16-й генерации - 225 см².

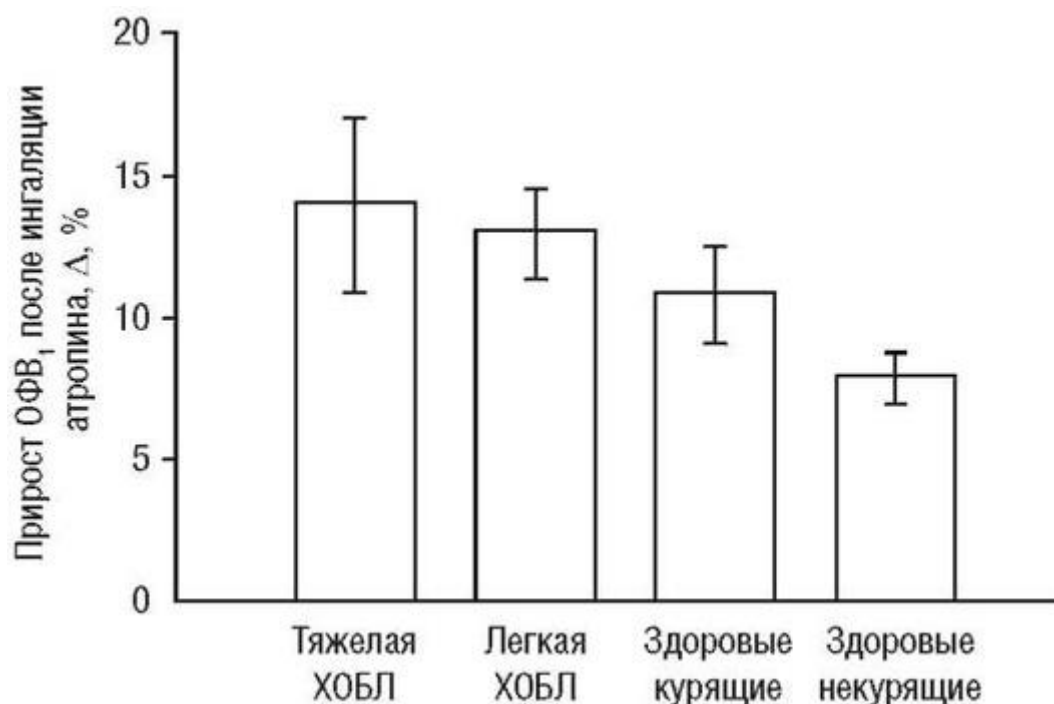


Рис. 12.1. Увеличение ОФВ₁ после ингаляции атропина: прирост ОФВ₁ у курящих и больных ХОБЛ существенно выше, чем у здоровых лиц (Gross N.J. et al., 1989)

M-холинорецепторы и селективность препаратов

Из пяти известных в настоящее время подвидов мускариновых рецепторов в регуляции тонуса бронхов принимают участие три подвида (рис. 12.2).

M₁-рецепторы локализованы в парасимпатических ганглиях и обеспечивают передачу парасимпатических импульсов в периферические нервные окончания.

M₂-рецепторы располагаются на пресинаптических мембранах парасимпатических постганглионарных волокон. Взаимодействуя с m₂-рецепторами, ацетилхолин включает механизм торможения, в результате которого дальнейшее выделение нейромедиатора в синаптическую щель временно прекращается. *In vitro* селективная стимуляция m₂-рецепторов на 80% уменьшает парасимпатическое влияние на ДП [22]. Кроме того, m₂-подтип широко представлен на поверхности гладкомышечных клеток [23], активация этих рецепторов блокирует связанную с β₂-адренорецепторами аденилатциклазу и препятствует синтезу цАМФ. Таким образом, m₂-рецепторы на поверхности мио-цитов ДП также выступают в качестве антагонистов β₂-адреностимуляторов.

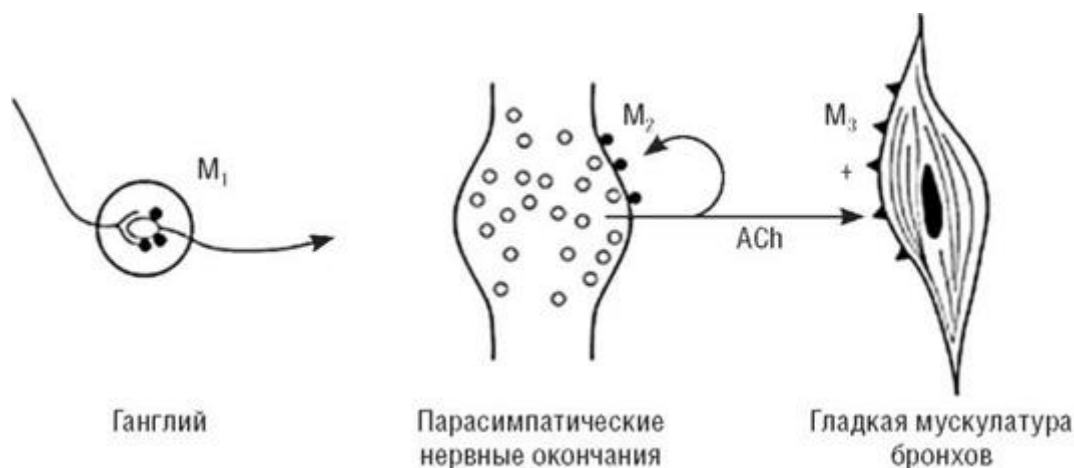


Рис. 12.2. Подвиды холинергических рецепторов (Drugs for the Treatment of Respiratory Diseases, 2003): ACh - ацетилхолин

M₃-рецепторы расположены непосредственно в эффекторных органах (гладкая мускулатура бронхов, бронхиальные железы). С активацией этого подвида м-холинорецепторов связаны увеличение тонуса бронхов и усиление секреции бронхиальных желез. Кроме того, стимуляция м₃-рецепторов приводит к активации протеинкиназы C, которая вызывает фосфорилирование и десенситизацию β₂-адренорецепторов и, как следствие, снижение эффективности β₂-агонистов [21]. Таким образом, м₃-рецепторы являются функциональными антагонистами β₂-адренорецепторов. Тахикардия, которая может сопровождать прием атропиноподобных препаратов, также связана с блокадой м₃-холинорецепторов миокарда.

Классическое представление заключается в том, что блокада м₁- и м₃-рецепторов является желательной, так как приводит к уменьшению тонуса ДП, а блокада м₂-рецепторов, напротив, нежелательна, так как при этом в несколько раз увеличивает выделение ацетилхолина в синапсах постганглионарных нервных волокон [22, 25]. Исходя из этого представления, предпринимались безуспешные попытки создания селективного блокатора м₁- и м₃-рецепторов. Однако были созданы препараты, у которых аффинность по отношению к м₃-рецепторам значительно превосходит аффинность к м₂-рецепторам:

- [гликопиррония бромид](#), который примерно в 2-5 раз более селективен по отношению к м₃-рецепторам [26];
- OгM3, аффинность которого по отношению к м₃-рецепторам в 120 раз выше по сравнению с аффинностью к м₂-рецепторам [27].

Все остальные антихолинергики, доступные в настоящее время (ипратропия бромид, [тиотропия бромид](#), [аклидиния бромид](#)) отличаются примерно одинаковой аффинностью в отношении м₂- и м₃-рецепторов (см. табл. 12.1). Однако при этом относительная селективность к м₃-рецепторам не обеспечивает гликопиррония бромиду и OгM3 ощутимых клинических преимуществ. Так, OгM3 по своей бронхолитической активности существенно уступает даже ипратропия бромиду [28], а селективный [гликопиррония бромид](#) и неселективный [тиотропия бромид](#) обладают эквивалентным бронхолитическим действием [29].

Из табл. 12.1 видно, что большинство антихолинергиков также обладает временной селективностью: период связи этих препаратов с м₃-рецепторами в несколько раз более продолжительный по сравнению с м₂-рецепторами. Однако это обстоятельство не влияет на эффект анти-холинергиков, более того, препараты этого класса демонстрируют свой максимальный эффект в первые минуты и часы после приема,

то есть именно в то время, когда большинство M_2 -рецепторов заблокированы. Для объяснения этого обстоятельства можно высказать два предположения.

Во-первых, эффект стимуляции M_2 -рецепторов, как было указано выше, неоднозначен. M_2 -рецепторы на пресинаптических мембранах парасимпатических постганглионарных волокон блокируют выделение ацетилхолина (поэтому их блокада нежелательна), в то время как M_2 -рецепторы на поверхности эффекторных клеток выступают в качестве антагонистов катехоламинов и бронхолитиков, блокируя образование цАМФ в гладкомышечных клетках. Поэтому применение M_3 -селективных препаратов приводит к уменьшению продукции ацетилхолина, но одновременно снижает концентрацию цАМФ в клетках¹.

Во-вторых, чем короче период связи препарата с M_2 -рецептором (например, для гликопиррония бромида $T_{1/2}$ связи с M_2 -рецептором составляет всего 22 мин), тем больше вероятность, что рецептор будет повторно заблокирован очередной молекулой препарата, циркулирующей в тканях. Таким образом, временная селективность не может быть реализована в тех случаях, когда период связи с рецептором относительно невелик.

В целом, как показывают результаты сравнительных клинических исследований, селективность не оказывает значимого действия на клинический эффект антихолинергиков.

Ряд патологических процессов может приводить к снижению числа M_2 -рецепторов, как следствие - к увеличению парасимпатического тонуса [31]. Например, количество M_2 -рецепторов снижается при вирусных инфекциях и при выраженном иммунном воспалении (под воздействием основного эозинофильного протеина) [12]. В этих случаях назначение антихолинергических препаратов может компенсировать увеличение парасимпатического влияния на мускулатуру ДП.

¹ Помимо расслабления мышечных волокон цАМФ отвечает за снижение активности нейтрофилов и уменьшение продукции ряда цитокинов.

Наконец, M -холинорецепторы имеются у целого ряда клеток иммунной системы (например, у фибробластов и макрофагов [32]). Влияние антихолинергических препаратов на эти клетки в настоящее время активно изучается.

Продолжительность действия

Антихолинергики являются гидрофильными соединениями, поэтому они практически лишены возможности преодолевать клеточные мембраны путем диффузии (как это делают ГКС и липофильные β_2 -агонисты). За транспорт атропиноподобных соединений в ткани отвечают транспортеры органических катионов (ОСТN1 и ОСТN2), благодаря которым молекулы антихолинергиков очень быстро попадают с поверхности ДП в ткани [33]. Однако гидрофильные антихолинергики не могут депонироваться в клетках (как ГКС) или в клеточных мембранах (как β_2 -агонисты длительного действия). Несвязанная с рецепторами часть препарата либо гидролизуется, либо оказывается в системном кровотоке. К концу суток после приема тиотропия бромида в тканях бронхов остается не более 1/4 от первоначальной дозы [34]. Именно поэтому продолжительность действия антихолинергиков определяется, главным образом, периодом связи с M_3 -рецептором.

Впрочем, сказанное верно лишь в первом приближении. Рассмотрим несколько конкретных примеров.

$T_{1/2}$ связи с M_3 -рецептором для тиотропия бромида составляет 27 ч, что обеспечивает клинически значимое бронхолитическое действие на протяжении как минимум 24 ч [35].

Аналогичный период связи с M_3 -рецептором у гликопиррония бромида значительно меньше и составляет около 6 ч. Однако «освободившиеся» от препарата рецепторы могут быть повторно заблокированы, если концентрация препарата в окружающей их среде будет достаточно высока. В связи с этим в высоких дозах гликопиррония бромид может поддерживать бронхолитический эффект 24 ч. Максимальный бронхолитический эффект этого препарата на биологических моделях развивается примерно спустя 1 ч после назначения, но, чтобы поддержать этот эффект на протяжении 24 ч, потребуется доза в 5 раз выше [34]. Подробнее о режиме дозирования гликопиррония бромида сказано ниже.

Еще у одного антихолинергического препарата - аклидиния бромид - период связи с M_3 -рецепторами существенно больше, чем у гликопиррония бромид (см. табл. 12.1), но при этом для достижения терапевтического эффекта гликопиррония бромид можно назначать 1 раз в сутки, а аклидиния бромид - только дважды. Дело в том, что аклидиния бромид очень быстро гидролизует в плазме [36], в то время как гликопиррония бромид - более стабильное соединение.

Не исключено, что на продолжительность действия антихолинергиков могут оказывать влияние пока еще неизученные механизмы тканевого депонирования препаратов. Так, из исследований β -агонистов известно, что период связи индакатерола с β -рецептором в 4,5 раза меньше, чем аналогичный показатель у салметерола. Однако при этом салметерол требует назначения дважды в сутки, а индакатерол, образуя депо в строго определенных участках фосфолипидных мембран, обеспечивает выраженное бронхолитическое действие при однократном назначении [37].

Начало эффекта

Среди антихолинергиков выделяют препараты с практически немедленным началом действия (ипратропия бромид, аклидиния бромид, гликопиррония бромид), в то время как эффект тиотропия бромида развивается более медленно. Поскольку все антихолинергические средства, за исключением ипратропия бромида, применяются для длительной терапии ХОБЛ, при постоянном приеме эти различия исчезают, благодаря постепенному увеличению исходного (перед очередным приемом) уровня ОФВ₁. В сравнительном исследовании тиотропия бромид и гликопиррония бромид различия в скорости наступления эффекта переставали быть значимыми спустя неделю постоянного приема [38] (рис. 12.3).

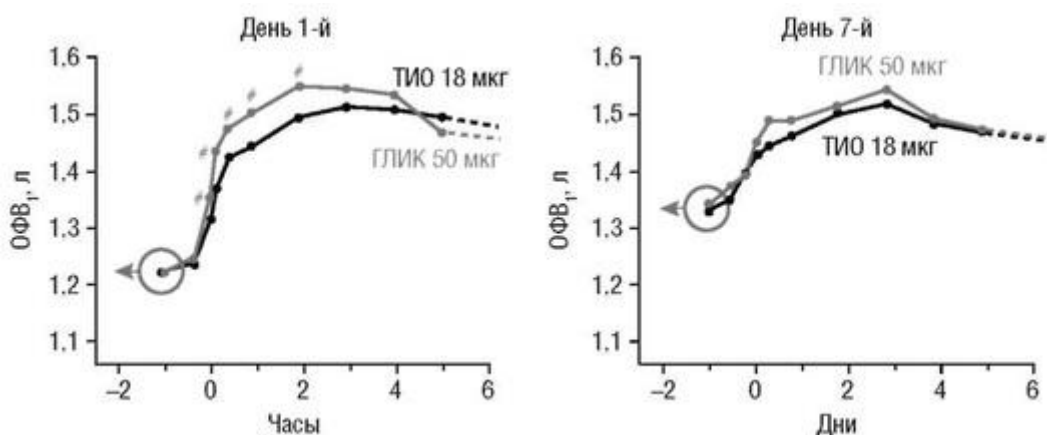


Рис. 12.3. Начало бронхолитического действия тиотропия бромид (ТИО) и гликопиррония бромид (ГЛИК). Пояснения в тексте. # $p < 0,05$ ГЛИК vs ТИО

Высказывались предположения о том, что препараты с быстрым началом действия будут иметь преимущества у больных ХОБЛ с преобладанием утренних симптомов. По-видимому, эта тема требует дополнительных клинических исследований.

Фармакокинетика

Как уже говорилось, современные антихолинергические препараты - гидрофильные соединения. После ингаляции эти препараты в незначительной степени абсорбируются в системный кровоток из ДП, а фракция препарата, оставшаяся после ингаляции в полости рта и проглоченная пациентом, практически не всасывается в ЖКТ. Например, биодоступность тиотропия бромид при приеме внутрь составляет 5-10%, а общая доля препарата, поступившего в кровь, составляет 19,5% [39].

В результате концентрации антихолинергических препаратов в плазме крайне малы. Так, пиковая концентрация тиотропия бромид в плазме после ингаляции составляет всего 6 пг/мл, причем за первый же час эта концентрация уменьшается в 3 раза, благодаря активному метаболизму в печени [24]. В такой концентрации препарат способен заблокировать не более 5% холинорецепторов в организме, чем объясняется его высокая безопасность. При повторных назначениях тиотропия бромид не кумулирует в организме.

Аклидиния бромид быстро ($T_{1/2}$ - 2,4 мин) гидролизует в плазме [36], что позволяет считать этот препарат наиболее безопасным в плане системных нежелательных эффектов.

Объем распределения большинства антихолинергических средств невелик [у тиотропия бромид (Тиотропиум-натив*) 32 л/кг], поэтому они плохо распределяются в тканях и не проходят через гематоэнцефалический барьер. Препараты этого класса отличаются по механизму метаболизма и элиминации. Например, тиотропия бромид (Тиотро-пиум-натив*) подвергается активной экскреции почками в неизменном виде, но при этом 25% препарата метаболизируется в печени системой цитохромов P450 (изоферменты 2D6 и 3A4), а аклидиния бромид быстро гидролизует до неактивных дериватов, которые выводятся с мочой и фекалиями [40, 41].

Нежелательные эффекты

Нежелательные эффекты встречаются примерно у 3% больных, получающих антихолинергические препараты. Больные могут отмечать сухость и горечь во рту, боль в горле или в груди, кашель и очень редко - аллергические реакции и тахикардию (при введении больших доз).

Из числа препаратов этого класса наиболее подробно была изучена безопасность тиотропия бромид. В частности, анализ 30 международных сравнительных исследований с участием более 30 тыс. пациентов показал, что тиотропия бромид хорошо переносится больными и не оказывает нежелательного воздействия на сердечно-сосудистую систему [42]. Отдельно было показано, что этот препарат не влияет на уродинамику у больных с доброкачественной гипертрофией предстательной железы [43].

Поскольку в отдельных небольших исследованиях у больных, получавших тиотропия бромид в виде нового жидкостного ингалятора (Ре-спимат), было зарегистрировано большее¹ по сравнению с контрольной группой число летальных исходов от любых

причин [44], безопасность этого препарата в последние годы неоднократно становилась темой дискуссий. Точку в этом споре поставила публикация результатов исследования TIOSPIR [45] - самого большого по числу участников (17 135 больных ХОБЛ) рандомизированного клинического исследования в респираторной медицине. Это исследование, продолжавшееся 3,5 года, не подтвердило увеличения риска летальных исходов, связанное с использованием тиотропия бромида через Респимат.

Все современные антихолинергические препараты обладают примерно сопоставимыми показателями безопасности. Отдельно следует выделить аклидиния бромид, который благодаря быстрому метаболизму практически мгновенно разрушается в плазме, из-за чего риск системных нежелательных эффектов крайне мал даже при назначении высоких доз препарата [85].

Особенности некоторых антихолинергиков

Ипратропия бромид

Ипратропия бромид - синтетический АХП, представляющий собой четвертичную аммониевую соль атропина. Благодаря аммониевой группе, ипратропия бромид отличается низкой биодоступностью (6,7% после ингаляции и 2% после приема внутрь [46]) и не обладает системным действием, присущим атропину. Из всех нежелательных эффектов атропина у ипратропия бромида сохранился только один: сухость во рту после ингаляции [47].

¹ Важно отметить, что различия не были статистически значимыми, а сами исследования не ставили изучение безопасности тиотропия бромида своей основной целью и не были способны дать заключение о безопасности тиотропия бромида в силу недостаточности статистической мощности.

С другой стороны, ипратропия бромид, как и атропин, примерно одинаково взаимодействует с m_2 - и m_3 -подвидами холинорецепторов и практически не отличается от атропина по продолжительности действия. Значимое бронхолитическое действие ипратропия бромида, которое принято определять как повышение величины $ОФВ_1 > 15\%$ по сравнению с исходным значением, наблюдается уже в первые 15 мин после ингаляции, но достигает максимума лишь спустя 1-2 ч после ингаляции [48]. Кроме того, у больных БА ипратропия бромид заметно уступает β_2 -агонистам по выраженности бронхолитического действия в первые 3 ч после ингаляции [49].

Именно поэтому для купирования приступов БА ипратропия бромид обычно назначается в комбинации с короткодействующими β_2 -агонистами (фенотерол¹, сальбутамол). При этом комбинация двух бронхолитиков начинает действовать быстро и обеспечивает более высокий уровень бронходилатации, чем каждый из препаратов по отдельности [50, 51]. Назначение ипратропия бромида для терапии обострений астмы позволяет существенно снизить риск госпитализаций [52], а при назначении препарата в комбинации с β_2 -агонистами необходимость госпитализации пациентов снижается в 2 раза. Важно отметить, что при тяжелых обострениях астмы ипратропий более эффективен, чем при легких [52-54]. В ночные часы влияние ипратропия бромида на показатели спирометрии у больных астмой значительно выше, чем днем, что связано с более высокой активностью парасимпатической нервной системы в ночные часы [55].

У больных ХОБЛ комбинация двух бронхолитиков также более эффективна, чем назначение этих средств по отдельности [56], но при этом заболевании ипратропия бромид может назначаться и в виде монотерапии. Важно отметить, что у больных ХОБЛ эффект АХП при регулярном применении остается постоянным, в то время как

действие β_2 -агонистов уменьшается с течением времени из-за снижения чувствительности β_2 -адренорецепторов [57].

Ипратропия бромид проявил себя в качестве надежного бронходи-лататора для купирования симптомов ХОБЛ, но в качестве средства для регулярного приема уступает тиотропия бромиду по таким важным параметрам, как снижение риска обострений и госпитализаций у больных ХОБЛ, а также оказывает меньшее влияние на качество жизни больных по сравнению с тиотропия бромидом [58].

¹ В нашей стране комбинация ипратропия бромида и фенотерола доступна под названием Беродуал* (дозированный аэрозоль и раствор для ингаляций через небулайзер).

Препарат доступен в виде ДАИ и раствора для небулайзера.

Тиотропия бромид

Тиотропия бромид принято рассматривать в качестве «золотого стандарта» современной терапии ХОБЛ. Тиотропия бромид оказывает существенное и быстрое воздействие на самочувствие больных ХОБЛ, увеличивает их функциональные возможности, но одновременно влияет на более отдаленные показатели, снижая число обострений и риск летального исхода. Так, у больных с исходно низким риском обострений (в среднем одно обострение в год) тиотропия бромид снижает среднее число обострений на 20-24% [59, 60], а у больных с частыми обострениями (2 обострения в год) - на 35-55% [61, 62]. Уменьшение числа обострений сопровождается снижением риска связанных с ХОБЛ госпитализаций на 38-44% [59, 60].

Тиотропия бромид - единственный бронхолитик, у которого было доказано положительное воздействие на летальность больных ХОБЛ: сокращение числа летальных исходов от любых причин на 12-16% [14, 63].

У больных ХОБЛ тиотропия бромид может назначаться в виде монотерапии. Было показано, что назначение тиотропия бромида позволяет существенно (на 27%) снизить риск тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с терапией салметеролом (β_2 -агонист длительного действия) [64]. В целом результаты метаанализа исследований, в которых результаты применения тиотропия бромида сравнивались с терапией β_2 -агонистами длительного действия, показали, что тиотропия бромид и β_2 -агонисты обеспечивают примерно одинаковый прирост величины ОФВ₁, но при этом у больных, получавших тиотропия бромид, риск обострений оказался на 14% ниже, а частота нежелательных явлений на 12% меньше, чем при назначении β_2 -агонистов (в анализ были включены сравнительные исследования тиотропия бромида с салметеролом, формотеролом и индакатеролом) [65].

При тяжелом течении ХОБЛ, когда требуется комбинация нескольких препаратов, тиотропия бромид можно эффективно сочетать с препаратами других фармацевтических групп. В частности, тиотропия бромид выступает как синергист β_2 -агонистов длительного действия [66]. Есть основания полагать, что тиотропия бромид увеличивает чувствительность β_2 -адренорецепторов [67]. В ходе клинических исследований также была доказана эффективность комбинации тиотропия бромида с рофлумиластом [68] и комбинированными препаратами, в состав которых входят β_2 -агонисты и ингаляционные ГКС [69].

Эффективность тиотропия бромида у больных ХОБЛ сохраняется длительное время, что было подтверждено в исследованиях продолжительностью 3,5 [46] и 4 года [64].

В настоящее время имеется несколько крупных рандомизированных исследований, в которых изучалось действие тиотропия бромида у взрослых и детей (с 5 лет), страдающих БА. В большинстве исследований тиотропия бромид назначался в тех

случаях, когда возможности обычной терапии астмы были практически исчерпаны, например если контроль над БА не был достигнут на фоне назначения максимальных доз ингаляционных ГКС, в том числе в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия.

В независимом исследовании TALC [70] у больных, которые не достигли контроля над астмой на фоне терапии ингаляционными ГКС, назначение тиотропия бромида позволяло увеличить уровень контроля над заболеванием. По числу дней с хорошим контролем над астмой больные, которым был назначен [тиотропия бромид](#), не отличались от больных, получивших [салметерол](#), но при этом больные в группе тиотропия бромида отличались достоверно более высокими показателями ОФВ₁.

Наконец, в ходе двух параллельных исследований, результаты которых были опубликованы в 2012 г. [71], у 912 больных с неконтролируемым на фоне комбинированной терапии течением астмы, присоединение к исходной терапии тиотропия бромида позволило существенно увеличить среднюю величину ОФВ₁ и на 21% ($p < 0,03$) сократить общее число обострений астмы.

Результаты этих исследований позволили получить одобрение для использования тиотропия бромида у больных БА в тех случаях, когда симптомы заболевания сохраняются на фоне терапии ингаляционными кортикостероидами (в том числе в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия).

По своей структуре [тиотропия бромид](#) - четвертичное аммониевое соединение, благодаря этому препарат мало абсорбируется в системный кровоток и не вызывает серьезных системных эффектов (см. раздел «Нежелательные эффекты»).

Препарат доступен в виде ДПИ (Хандихалер) и жидкостного ингалятора (Респимат). Имеется комбинированный препарат, содержащий

два бронхолитика сверхдлительного действия: [тиотропия бромид](#) и [олодатерол](#) (Респимат).

[Гликопиррония бромид](#)

[Гликопиррония бромид](#) (в американской фармакопее - гликопир-ролат, по названию активного катиона) - блокатор м-холинэргических рецепторов, который в течение многих лет применяется как средство для премедикации (блокирует секрецию слюнных и бронхиальных желез), а также для терапии гипергидроза. Первые исследования глико-пиррония бромида в анестезиологии относятся к началу 70-х годов XX в. [72], но в качестве бронхолитика этот препарат был одобрен лишь в конце 2012 г.

В отличие от ипратропия бромида и тиотропия бромида, бронхоли-тический эффект гликопиррония бромида развивается существенно быстрее и проявляется в первые 5 мин после ингаляции [73]. Было показано, что в первые 40 мин после применения препарат демонстрирует сопоставимый с сальбутамолом уровень бронходилатации [74].

[Гликопиррония бромид](#) примерно в 3-5 раз более селективен по отношению к m_3 -рецепторам по сравнению с m_2 -рецепторами [75], однако в целом ряде прямых сравнительных исследований не удалось выявить преимуществ гликопиррония бромида по сравнению с неселективным тиотропия бромидом. Так, эффективность гликопиррония бромида в суточной дозе 50 мкг в исследованиях GLOW-2 и GLOW-5 не отличалась от эффективности тиотропия бромида в дозе 18 мкг по целому ряду показателей эффективности (спирометрия, выраженность одышки, число обострений, использование бронхолитиков короткого действия) [77, 78]. В исследовании SHINE [29] и SPARK [76] [тиотропия бромид](#) и глико-пиррония бромид не отличались по степени прироста показателей спирометрии и по выраженности влияния на одышку и

качество жизни больных ХОБЛ. Однако при этом в группе тиотропия бромидом число обострений ХОБЛ и госпитализаций оказалось ниже, чем в группе гликопиррония бромидом.

Частота нежелательных эффектов при назначении гликопиррония бромидом и тиотропия бромидом в целом не различается [38], более того, по уровню безопасности оба препарата можно сравнивать с плацебо [77, 78].

Как было сказано выше, продолжительность действия гликопиррония бромидом имеет дозозависимый характер. Так, при назначении гликопиррония бромидом 1 раз в сутки в дозе 25 мкг препарат обеспечивает прирост величины ОФВ₁ более 100 мл по сравнению с плацебо менее чем за 12 ч (прирост ОФВ₁ >100 мл принято считать клинически значимым для больных ХОБЛ [79]). Назначив гликопиррония бромид в суточной дозе 50 мкг, можно обеспечивать клинически значимый прирост ОФВ₁ большую часть суток [77], а при назначении гликопиррония бромидом в дозе 480 мкг бронхолитическое действие препарата продолжается до 32 ч [80]. Пропорционально дозе также увеличивается бронхолитическое действие гликопиррония бромидом (рис. 12.4).

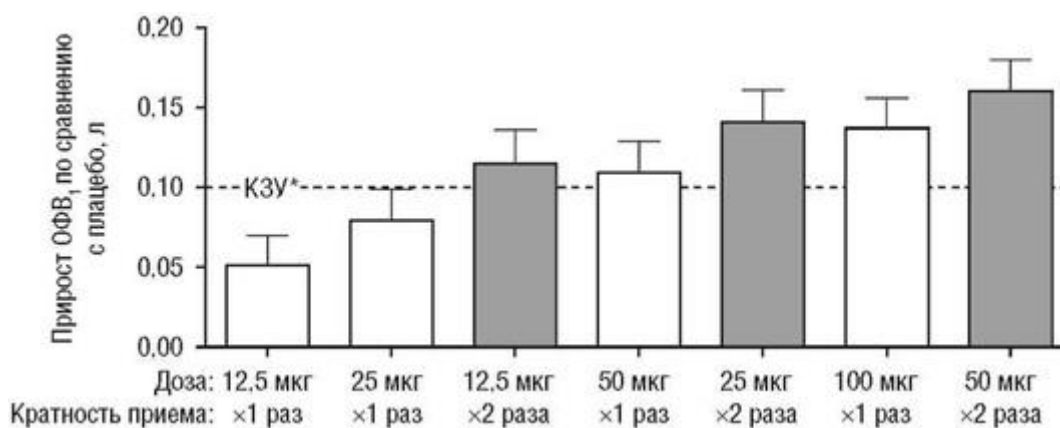


Рис. 12.4. Дозозависимый эффект гликопиррония бромидом (Arievich N. et al., 2012): КЗУ* - клинически значимый уровень увеличения объема форсированного выдоха за одну секунду; ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за одну секунду

В Европе и России гликопиррония бромид зарегистрирован в дозировке для приема 1 раз в сутки (50 мкг). При регистрации в США была выбрана меньшая доза (12,5 мкг) для приема дважды в сутки. Причем при назначении 2 раза в сутки препарат обеспечивает несколько лучший суточный профиль бронходилатации [79].

За исключением быстрого начала действия гликопиррония бромид не имеет других преимуществ по сравнению с тиотропия бромидом.

Гликопиррония бромид - четвертичное аммониевое соединение, отличающееся низкой системной биодоступностью и, как следствие, практически полным отсутствием системных нежелательных эффектов. Сухость во рту при назначении гликопиррония бромидом возникает у 3% больных (в группах тиотропия бромидом и плацебо - 1,5 и 1,9% соответственно) [77].

Препарат доступен в виде ДПИ (Бризхалер).

Аклидиниума бромид

Аклидиниума бромид был одобрен FDA в 2012 г. У больных ХОБЛ аклидиниума бромид назначается дважды в сутки в дозе 400 мкг. Препарат

отличается быстрым развитием бронхолитического действия [82] (в этом плане сопоставим с гликопиррония бромидом). С одной стороны, назначение дважды в

сутки представляет определенные неудобства для больных, в частности комплаенс при назначении бронхолитиков дважды в сутки на 6,7% ниже по сравнению с однократным приемом [83]. Однако, с другой стороны, в сравнительном исследовании с тиотропия бромидом было показано, что прием аклидиниума бромида в вечерние часы способен обеспечить больным ХОБЛ более высокие показатели спирометрии на протяжении ночных часов [84].

Отличительная черта аклидиниума бромида - крайне интенсивный гидролиз до неактивных дериватов, благодаря которому период полужизни препарата в плазме составляет от 2 до 5 мин [85].

В исследованиях ATTAIN и ACCORD I [85, 86] аклидиниума бромид доказал способность значительно увеличивать уровень ОФВ₁ по сравнению с плацебо у больных с умеренным и тяжелым течением ХОБЛ. При этом число обострений, требующих медицинской помощи, удалось достоверно снизить на 33% по сравнению с плацебо. Аклидиниума бромид отличается высокой эффективностью в отношении симптомов ХОБЛ: число и выраженность симптомов у больных, получавших аклидиниума бромид, оказалось достоверно ниже по сравнению с показателями больных, принимающих тиотропия бромид [84]. Кроме того, по данным метаанализа, аклидиниума бромид превосходит все остальные антихолинергетики по влиянию на качество жизни пациентов ХОБЛ [87].

Препарат доступен в виде ДПИ (Дженуэйр).

Список литературы

1. Gandevia B. Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders // Postgrad. Med. J. 1975. Vol. 51, suppl. 7. P. 13-20.
2. Baigelman W., Chodosh S. Bronchodilator action of the anticholinergic drug, ipratropium bromide (Sch 1000), as an aerosol in chronic bronchitis and asthma // Chest. 1977. Vol. 71, N 3. P. 324-328.
3. Yohannes A.M., Connolly M.J., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2013. Vol. 8. P. 117-125.
4. Cazzola M., Matera M.G. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma // Br. J. Pharmacol. 2008. Vol. 155. P. 291-299.
5. Tashkin D.P., Celli B.R., Decramer M. et al. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV₁ ≥ 60% participating in the UPLIFT® trial // COPD. 2012. Vol. 9, N 3. P. 289-296.
6. Kolahian S., Gosens R. Cholinergic regulation of airway inflammation and remodelling // J. Allergy (Cairo). 2012. Vol. 2012. doi: 10.1155/2012/681258.
7. Richardson J.B. The innervation of the lung // Eur. J. Respir. Dis. 1982. Vol. 117, suppl. P. 13-31.
8. Barnes P.J. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia : Elsevier, 2010. P. 615-626.
9. Mak J.C.W., Barnes P.J. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung // Am. Rev. Respir. Dis. 1990. Vol. 141 (6). P. 1559-1568.
10. Weibel E.R. The Lung: Scientific Foundations / Eds-in-Chief R.G. Crystal, J.B. West. New York : Raven Press, 1991. Vol. 1. P. 711-720.

11. Fryer A.D., Jacoby D.B. Muscarinic receptors and control of airway smooth muscle // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 158, N 5. Pt 3. P. S154-S160.
12. Coulson F.R., Fryer A.D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases // *Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 98, N 1. P. 59-69.
13. Gross N.J., Beck D., Portoukalian J. et al. Monoclonal antibodies to gamma-interferon treated LAN-1 cells detect modulation of ganglioside GD2 exposure on human neuroblastoma cells // *Chest.* 1989. Vol. 96, N 5. P. 984-987.
14. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. UPLIFT Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 1543-1554.
15. Chen A.M., Bollmeier S.G., Finnegan P.M. Long-acting bronchodilator therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Pharmacother.* 2008. Vol. 42, N 12. P. 1832-1842.
16. Celli B., Wallack R.Z., Wang S. et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes // *Chest.* 2003. Vol. 124, N 5. P. 1743-1748.
17. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes // *Chest.* 2003. Vol. 124, N 5. P. 1743-1748.
18. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD // *Eur. Respir J.* 2004. Vol. 23, N 6. P. 832-840.
19. Yoshimura K., Maekura R., Hiraga T. et al. Effects of tiotropium on sympathetic activation during exercise in stable chronic obstructive pulmonary disease patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012. Vol. 7. P. 109-117.
20. Miota J. et al. Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 21, N 1. P. 146-151.
21. Lipworth B.J. Emerging role of long acting muscarinic antagonists for asthma // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 77, N 1. P. 55-62.
22. Disse B., Reichl R., Seck G. et al. Ba 679 BR, a novel longacting anticholinergic bronchodilator // *Life Sci.* 1993. Vol. 52. P. 537-544.
23. Eglen R.M., Reddy H., Watson N., Challiss R.A. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in smooth muscle // *Trends Pharmacol. Sci.* 1994. Vol. 15. P. 114-119.
24. *Drugs for the Treatment of Respiratory Diseases* / ed. D. Spina. Cambridge, UK : Cambridge University Press, 2003. P. 107.
25. Patel H.J., Barnes P.J., Takahashi T. et al. Evidence for prejunctional muscarinic autoreceptors in human and guinea pig trachea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. Vol. 152. P. 872-878.
26. Haddad E.B., Patel H., Keeling J.E. et al. Pharmacological characterization of the muscarinic receptor antagonists, glycopyrrolate, in human and guinea-pig airways // *Br. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 127. P. 413-420.
27. Mitsuya M., Mase T., Tsuchiya Y. et al. J-104129, a novel muscarinic M3 receptor antagonist with high selectivity for M3 over M2 receptors // *Bioorg. Med. Chem.* 1999. Vol. 7. P. 2555-2567.
28. Lu S., Parekh D.D., Kuznetsova O. et al. An oral selective M3 cholinergic receptor antagonist in COPD // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. P. 772-780.

29. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42, N 6. P. 1484-1494.
30. Casarosa P., Bouyssou T., Germeyer S. et al. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009. Vol. 330. P. 660-668.
31. Haddad el-B., Rousell J. Regulation of the expression and function of the M2 muscarinic receptor // *Trends Pharmacol. Sci.* 1998. Vol. 19, N 8. P. 322-327.
32. Meurs H., Dekkers B.G., Maarsingh H. et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 26. P. 145-155.
33. Horvath G., Schmid N., Fragoso M.A. et al. Epithelial organic cation transporters ensure pH-dependent drug absorption in the airway // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007. Vol. 36. P. 53-60.
34. Held H.-D., Pieper M. Disposition Pharmacokinetics And Duration Of Action Of Tiotropium And Glycopyrronium After Pulmonary Administration In The Isolated Perfused And Ventilated Rat Lung // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2013. Vol. 187. Abstr. A4362.
35. Church A., Beerah M., Brooks J. et al. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a randomised crossover study // *BMC Pulm. Med.* 2014. Vol. 12. P. 2.
36. Sentellas S., Ramos I., Alberti J. et al. Acridinium bromide, a new, long-acting, inhaled muscarinic antagonist: in vitro plasma inactivation and pharmacological activity of its main metabolites // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2010. Vol. 39, N 5. P. 283-290.
37. Sykes D.A., Charlton S.J. Slow receptor dissociation is not a key factor in the duration of action of inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonists // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165. P. 2672-2683.
38. Verkindre C., Fucuchi Y., Flemale A. et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. P. 1482-1489.
39. Leusch A., Eichhorn B., Müller G., Rominger K.L. Pharmacokinetics and tissue distribution of the anticholinergics tiotropium and ipratropium in the rat and dog // *Biopharm. Drug Dispos.* 2001. Vol. 22, N 5. P. 199-212.
40. Spiriva HandiHaler (Tiotropium Bromide Inhalation Powder) Package Insert. Ridgefield, CT : Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2004.
41. Tudorza Pressair, Prescribing Information. St Louis, Mo : Forest, 2012. URL: http://frx.com/pi/tudorza_pi.pdf.
42. Rodrigo G.J., Plaza V., Castro Rodríguez J.A. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 25. P. 40-47.
43. Miyazaki N. et al. Tiotropium Does Not Affect Lower Urinary Tract Functions in COPD Patients With Benign Prostatic Hyperplasia // *Pulm. Pharmacol.*

Ther. 2008. Vol. 21. P. 879-883.

44. Bateman E., Singh D., Smith D. et al. Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010. Vol. 5. P. 197-208.

45. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, N 16. P. 1491-1501.

46. Ensing K., de Zeeuw R.A., Nossent G.D. et al. Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989. Vol. 36. P. 189-194.

47. Cugell D.W. Clinical pharmacology and toxicology of ipratropium bromide // *Am. J. Med.* 1986. Vol. 81 (5A). P. 18-22.

48. Günther W., Kamburoff P.L. The bronchodilator effect of a new anticholinergic drug, Sch 1000 // *Curr. Med. Res. Opin.* 1974. Vol. 2. P. 281-287.

49. Ruffin R.E., Fitzgerald J.D., Rebeck A.S. A comparison of the bronchodilator activity of Sch 1000 and salbutamol // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1977. Vol. 59. P. 136-141.

50. FitzGerald J.M., Grunfeld A., Pare P.D. et al. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators vs nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. Canadian Combivent Study Group // *Chest.* 1997. Vol. 111, N 2. P. 311-315.

51. Rodrigo G., Rodrigo C., Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma // *Am. J. Med.* 1999. Vol. 107, N 4. P. 363-370.

52. Plotnik L.H. et al. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review // *BMJ.* 1998. Vol. 317. P. 971-777.

53. Lanes S.F., Garrett J.E., Wentworth C.E. 3rd et al. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials // *Chest.* 1998. Vol. 114. P. 365-372.

54. Rodrigo G.J., Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. P. 1862-1868.

55. Catterall J.R., Rhind G.B., Whyte K.F. et al. Is nocturnal asthma caused by changes in airway cholinergic activity? // *Thorax.* 1988. Vol. 43. P. 720-724.

56. Zuwallack R., De Salvo M.C., Kaelin T. et al. Efficacy and safety of ipratropium bromide/albuterol delivered via Respimat inhaler versus MDI // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104, N 8. P. 1179-1188.

57. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol // *Chest.* 2002. Vol. 122. P. 47-55.

58. Cheyne L., Irvin" Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database*

Syst. Rev. 2013. Vol. 9. CD009552. doi: 10.1002/14651858.CD009552.pub2.

59. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19. P. 217-224.
60. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19. P. 209-216.
61. Dusser D., Bravo M.L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27. P. 547-555.
62. Powrie D.J., Wilkinson T.M., Donaldson G.C. et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD // Eur. Respir. J. 2007. Vol. 30. P. 472-478.
63. Celli B., Decramer M., Leimer I. et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD // Chest. 2010. Vol. 137, N 1. P. 20-30.
64. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. P. 1093-1103.
65. Chong J., Karner C., Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 9. CD009157.
66. van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 26. P. 214-222.
67. Johnson M. Corticosteroids: potential beta2-agonist and anticholinergic interactions in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2005. Vol. 2, N 4. P. 320-325.
68. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Roflumilast in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials // Lancet. 2009. Vol. 374, N 9691. P. 695-703.
69. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Canadian Thoracic Society / Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasonesalmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. P. 545-555.
70. Peters S.P. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. P. 1715-1726.
71. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. P. 1198-1207.
72. Wyant G.M., Kao E. Glycopyrrolate methobromide. 1. Effect on salivary secretion // Can. Anaesth. Soc. J. 1974. Vol. 21. P. 230-241.
73. Kuna P. et al. Efficacy and tolerability of NVA237, a once daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients // Eur. Respir. J. 2007. Vol. 30.

P. 354s.

74. Singh D. et al. NVA237, a once-daily inhaled antimuscarinic, provides 24-h bronchodilator efficacy with comparable bronchodilation to albuterol in patients with moderate-to-severe COPD // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006.

Vol. 3. Abstr. A113.

75. Vogelmeier C., Banerji D. NVA237, a long-acting muscarinic antagonist, as an emerging therapy for chronic obstructive pulmonary disease // Ther. Adv. Respir. Dis. 2011. Vol. 5, N 3. P. 163-173.

76. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, doubleblind, parallel"group study // Lancet Respir. Med. 2013. Vol. 1, N 3.

P. 199-209.

77. Kerwin E., Hebert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40. P. 1106-1114.

78. Chapman K.R., Beeh K.M., Beier J.R. et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study // BMC Pulm. Med. 2014. Vol. 14. P. 4.

79. Cazzolla M. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. P. 416-468.

80. Gunawardena K.A. et al. NVA237, a once-daily antimuscarinic, demonstrates sustained bronchodilation and is well tolerated in patients with reversible obstructive airways disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. Vol. 3. Abstr.

A117.

81. Arievidich H., Overend T., Renard D. et al. A novel model-based approach for dose determination of glycopyrronium bromide in COPD // BMC Pulm. Med. 2012. Vol. 12. P. 74.

82. Gavaldà A., Miralpeix M., Ramos I. et al. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009. Vol. 331. P. 740-751.

83. Coleman C.I., Limone B., Sobieraj D.M. et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease // J. Manag. Care Pharm. 2012. Vol. 18, N 7. P. 527-539.

84. Beier J., Kirsten A.M., Mroz R. et al. Efficacy and safety of Acclidinium bromide compared with placebo and Tiotropium in patients with moderate - to - severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week randomized controlled phase IIIb study // COPD. 2013. Vol. 10. P. 511-522.

85. Jones P.W., Singh D., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of treatment with twice daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study //

Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40. P. 830-836.

86. Kerwin E.M., D'Urzo A.D., Gelb A.F. et al. ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of 12-week treatment with twice daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I) // COPD. 2012. Vol. 9. P. 90-101.

87. Kew K.M., Dias S., Cates C.J. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 3. DOI: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.

Глава 13. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ(В.В. АРХИПОВ)

Введение

Ингаляционные ГКС - основные средства для поддерживающей терапии БА и должны назначаться всем больным, у которых симптомы астмы возникают регулярно. Также ингаляционные ГКС применяют для терапии ХОБЛ, при МВ и для купирования стенозирующего ларинготрахеита [1]. Препараты этой группы обладают выраженным противовоспалительным потенциалом [2] и по своей активности существенно превосходят ГКС для приема внутрь [3]. Например, будесонид в дозе 1 мг по своему противовоспалительному эффекту у больных астмой эквивалентен 33 мг преднизолона для приема внутрь [4].

Геномные эффекты глюкокортикоидов

ГКС взаимодействуют со специфическими рецепторами в цитоплазме клеток. Активированные рецепторы образуют димеры, которые поступают в ядро клетки, где вместе с коактиваторами связываются с определенными участками ДНК. В результате контакта ГКС с ГКС-связывающим элементом ДНК происходит изменение транскрипции примерно 200 генов [5]. В частности, происходит репрессия (подавление активности) генов, кодирующих цитокины, медиаторы воспаления, факторов адгезии. В результате синтез молекул, необходимых для поддержания воспаления в дыхательных путях, уменьшается, кроме того, под воздействием ГКС активируются некоторые гены, отвечающие за синтез противовоспалительных факторов.

ГКС в комплексе с коактиваторами увеличивают активность фермента гистондеацетилазы-2, который отвечает за связь ДНК с белками-гистонами и блокирует процессы транскрипции. Таким образом

ГКС выступают в качестве антагонистов транскрипционного фактора NF-κB - универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [6].

У больных БА ингаляционные ГКС вызывают апоптоз эозинофилов, подавляют синтез цитокинов эпителиальными клетками и Т-хелперами, уменьшают проницаемость эндотелия капилляров. Благодаря этому на фоне терапии ГКС у больных полностью восстанавливается поврежденная воспалительным процессом структура эпителия бронхов. Кроме того, ДП становятся менее восприимчивыми к воздействию аллергенов и триггерных факторов, вызывающих бронхоспазм у больных астмой [7].

У больных ХОБЛ центральную роль в воспалении ДП играют макрофаги и нейтрофилы. Эти клетки менее восприимчивы к действию ГКС, чем эозинофилы, поэтому ГКС у больных ХОБЛ менее эффективны, чем у больных БА [8]. Главным механизмом противовоспалительного действия ингаляционных ГКС у больных ХОБЛ является их способность снижать число и активность эозинофилов в дыхательных путях. В пользу этого утверждения свидетельствуют две закономерности, выявленные в ходе клинических исследований. Во-первых, ГКС эффективно предотвращают обострения, не связанные с бактериальной инфекцией, но в значительно меньшей степени влияют на обострения, при которых выявляются

признаки респираторной инфекции и назначаются антибиотики [9]. Во-вторых, у больных с нормальным уровнем эозинофилов в крови ингаляционные ГКС не влияют на число обострений, но по мере увеличения числа эозинофилов риск обострений увеличивается [10], и одновременно возрастает профилактическая ценность ингаляционных ГКС [11, 12] (рис. 13.1).

Ингаляционные ГКС снижают число эозинофилов в дыхательных путях во время обострений [13], уменьшают количество тучных клеток и CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты) [14-16], уменьшают концентрацию IL-8 [17], миелопероксидазы [17] в мокроте; IL-6 и С-реактивного протеина в крови больных ХОБЛ [18].

Однако в то же время эффект ГКС у больных ХОБЛ лимитирован из-за снижения активности фермента гистондиацетилаза-2 (HDAC2) [19]. Повреждение HDAC2 у больных ХОБЛ связано с курением и/или оксидативным стрессом [20] и приводит к развитию относительной ГКС-резистентности. Если вместе с ГКС больному назначают β_2 -агонисты,

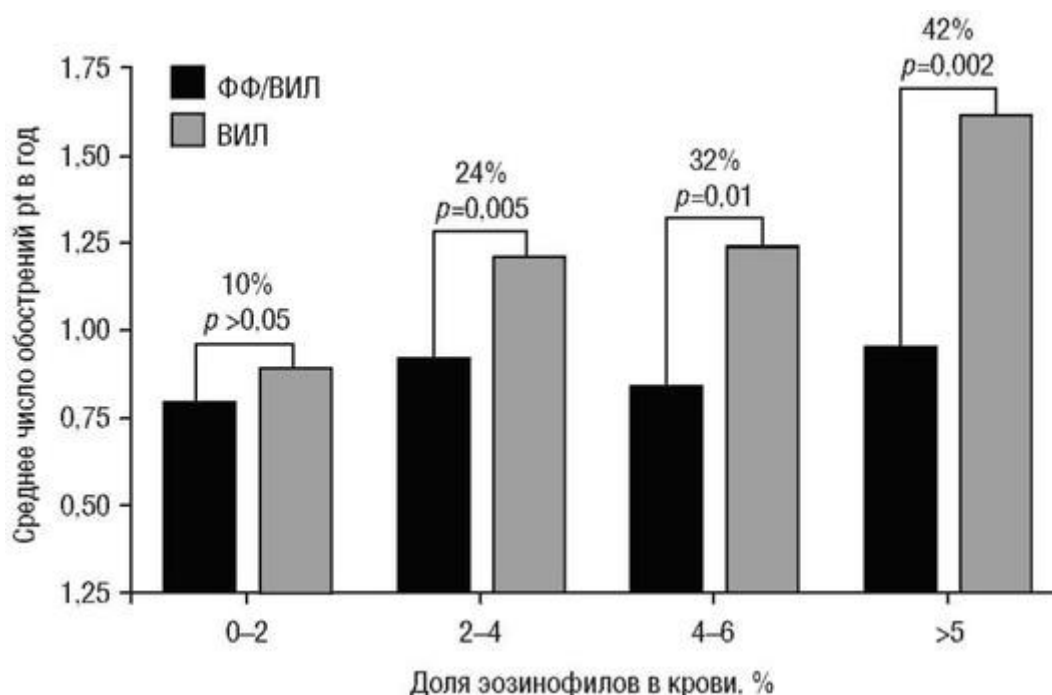


Рис. 13.1. Влияние вилантерола (ВИЛ) и комбинации [вилантерол + флутиказона фуроат](#) (ФФ/ВИЛ) на среднее число обострений у больных ХОБЛ в зависимости от исходного числа эозинофилов в крови больных (Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al., 2011)

это приводит к усилению транслокации активных ГКС-рецепторов в ядро клеток [21]. Принято считать, что увеличение числа активных рецепторов, поступающих в ядро клеток, может компенсировать уменьшение активности HDAC2 и обеспечить противовоспалительное действие ГКС у больных ХОБЛ [22, 23]. Однако клинические последствия относительной ГКС-резистентности у больных ХОБЛ окончательно неясны. По-видимому, определенная часть больных отвечает на действие ГКС, в то время как у других пациентов эти препараты неэффективны. Ряд исследований показал снижение числа нейтрофилов в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже больных ХОБЛ, получавших ингаляционные ГКС [24, 25]. Однако в других аналогичных исследованиях число нейтрофилов на фоне терапии не изменилось или даже увеличилось [14, 15].

Таким образом, эффективность ингаляционных ГКС у больных ХОБЛ зависит главным образом от выраженности эозинофильного воспаления в дыхательных путях. Однако на данный момент нет относительно простых методов, позволяющих

оценить число эозинофилов в бронхах больных. Поэтому в настоящее время на первый план выдвинулась проблема применения уровня эозинофилов в крови в качестве предиктора ответа на назначение ГКС.

Эффекты ГКС, опосредованные через регуляцию активности генов, получили название «геномные эффекты». Проявляются эти эффекты лишь через 16-24 ч после назначения препарата, то есть когда регуляция активности генов проявляется на уровне биосинтеза белка [26]. Устойчивый лечебный эффект достигается спустя месяцы лечения.

Ряд факторов могут уменьшать противовоспалительное действие ГКС, что актуально примерно для 1/4 больных астмой [27]. Например, у курящих под воздействием супероксид-аниона (O_2^-) и оксида азота (NO) происходит блокада фермента гистондеацетилазы-2, который необходим для подавления активности генов, отвечающих за развитие воспаления в дыхательных путях.

Провоспалительные цитокины, концентрация которых повышена у больных астмой и ХОБЛ, способны уменьшать действие ГКС, так как под воздействием этих цитокинов активируются ферменты, фосфори-лирующие ГКС-рецепторы [6]. Кроме того, под воздействием IL- β , IL-2, IL-4, IL-13 и ФНО α активируется фактор транскрипции NF- κ B, действие которого противоположно действию ГКС. В табл. 13.1 приводятся основные причины снижения активности ГКС у больных астмой и ХОБЛ.

Таблица 13.1. Основные причины снижения активности глюкокортикоидов у больных с заболеваниями дыхательных путей (Barnes P.J., 2013, с дополнениями)

Причины снижения активности ГКС	Медиаторы	Механизм
Курение	NO, O_2^-	Блокада гистондеацетилазы-2
Инфекция	TLR, LPS	Нарушение транслокации ГКС-рецепторов
Аллергия	IL-2, IL-4, IL-13	Снижение аффинности ГКС-рецепторов
Ожирение	Летин, оксидативный стресс	Активация транскрипции факторов воспаления
Недостаточность витамина D ₃	IL-10, TGF- β	Снижение IL-10

Снижение активности ГКС частично преодолевается при назначении более высоких доз этих препаратов. Истинная ГКС-резистент-ность, связанная с мутациями ГКС-рецепторов, встречается крайне редко.

Соотношение доза-эффект

Ингаляционные ГКС отличаются нелинейным соотношением между дозой и лечебным действием. При этом 90% эффекта ГКС достигается при назначении этих препаратов в низких и средних дозах. Например, больные астмой, получающие будесонид в дозе 400 мкг, имеют примерно 80% преимуществ, связанных с приемом этого препарата в суточной дозе 1600 мкг [29], а назначение флутиказона про-пионата в дозе 200-300 мкг обеспечивает 90% максимального эффекта препарата [30]. Дальнейшее увеличение дозы дает больным лишь незначительный дополнительный эффект, но при этом существенно увеличивается риск нежелательных лекарственных реакций (рис. 13.2). Если лечебное действие ГКС достигает плато при повышении дозы, то риск нежелательных эффектов увеличивается с повышением дозы практически линейно.

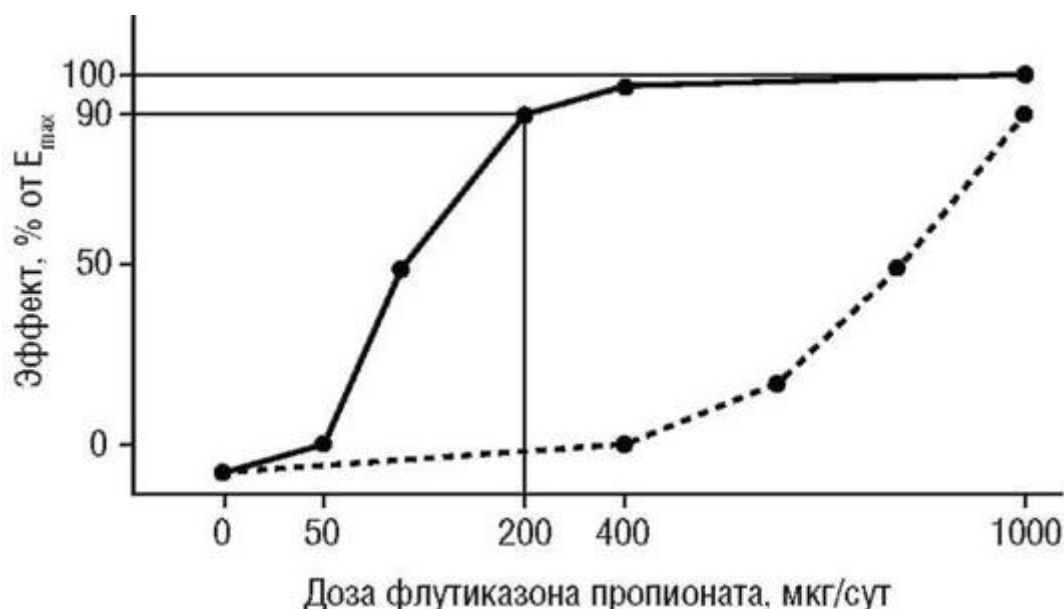


Рис. 13.2. Соотношение доза-эффект для ингаляционных глюкокортикоидов (Powell H., Gibson P.G., 2003)

На практике это означает, что назначение больным высоких доз ГКС часто не имеет медицинского обоснования, однако высокие дозы могут ограниченное время применяться у больных с выраженной бронхообструкцией, то есть в том случае, когда высокая доза призвана компенсировать низкий уровень доставки препарата в ДП.

Все ингаляционные ГКС при терапии астмы оказывают сходное терапевтическое влияние на процессы воспаления в дыхательных путях. Однако из-за различий в активности препаратов лечебный эффект достигается при использовании разных доз. Дозы, при которых лечебное действие двух препаратов одинаково, называются *эквивалентными* (табл. 13.2). Используя эквивалентные дозы, можно безопасно переводить больного с одного препарата на другой.

Таблица 13.2. Эквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикоидов (Derendorf H., Nave R., Drollmann A. et al., 2006; British Guideline on the Management of Asthma)

Препарат	Эквивалентная доза, мкг
Беклометазона дипропионат, ДАИ CFC	400
Беклометазона дипропионат, ДАИ (Кленил*)	400
Беклометазона дипропионат, ДАИ HFA	200
Будесонид, ДАИ	400
Будесонид, ДПИ	320
Флутиказона пропионат, ДПИ	200
Флутиказона пропионат, ДАИ	175
Мометазона фураат, ДПИ	200
Циклесонид, ДАИ	160

Примечания: ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ - дозированный порошковый ингалятор; CFC - хлорфторуглерод; HFA - гидрофторалкан.

Внегеномные эффекты глюкокортикоидов

Кроме взаимодействия с внутриклеточными ГКС-рецепторами ГКС могут взаимодействовать с рецепторами и ионными каналами на поверхности клеток [34]. Например, сразу после ингаляции ГКС блокируют ЕМТ-каналы [35]. Эти каналы служат для транспорта катехоламинов и β -агонистов внутрь клеток, где они

разрушаются под воздействием кате-хол-О-метилтрансферазы. Блокируя ЕМТ-каналы, ГКС повышают концентрацию β -агонистов снаружи клеток, то есть в области β_2 -адреноре-цепторов, тем самым усиливая их бронхолитическое действие.

Кроме того, ГКС уже через 15 мин после ингаляции снижают объем кровотока в капиллярах, что приводит к уменьшению отека воспаленных ДП [36].

Эти эффекты ГКС не связаны с влиянием препаратов на активность генов и называются *внегеномными*.

У больных, которые получают β_2 -агонисты длительное время и/или в высоких дозах, чувствительность β_2 -адренорецепторов значительно снижается [37]. Например, прием короткодействующих β_2 -агонистов в течение недели снижает чувствительность β_2 -адренорецепторов примерно на 20% [38], а при назначении длительно действующих β_2 -агони-стов плотность рецепторов за этот же период может сократиться в 2-2,5 раза [39]. Еще один внегеномный эффект ГКС - способность этих препаратов увеличивать количество активных β_2 -адренорецепто-ров. Таким образом, ГКС дозозависимо увеличивают активность β_2 -агонистов, что является одним из важных аргументов для назначения ГКС и β_2 -агонистов в виде комбинированных препаратов [40].

Внегеномное действие ГКС имеет большое значение для препаратов, которые применяются в терапии неотложных состояний (лечение обострений астмы и ХОБЛ ингаляционными ГКС, назначаемыми через небулайзер, терапия стенозирующего ларинготрахеита у детей). При этом противовоспалительная активность ГКС (геномные эффекты) не всегда совпадает с выраженностью внегеномного действия. Например, будесонид примерно в 2 раза уступает флутиказона пропио-нату по своей противовоспалительной активности, но при этом значительно превосходит этот препарат по выраженности внегеномных эффектов [41]. Среди ингаляционных ГКС наиболее выраженным вне-геномным действием отличаются будесонид и мометазон.

Время наступления эффекта

Время наступления эффекта у ингаляционных ГКС обусловлено несколькими факторами. Во-первых, следует упомянуть степень лиофиль-ности молекулы ГКС¹: липофильные препараты способны быстрее проникать сквозь фосфолипидные мембраны клеток и обладают более высоким сродством к ГКС-рецепторам. Например, при терапии аллергического ринита эффект мометазона отмечается спустя 7 ч после назначения, а действие циклесонида и флутиказона пропионата развивается спустя 12 ч и 1-2 сут соответственно [42-44]. Именно в этом порядке указанные препараты располагаются по степени своей липофильности. Во-вторых, на время начала эффекта влияет внегеномная активность ГКС, поэтому будесонид, обладающий минимальной липофильно-стью по сравнению с другими ГКС, можно успешно использовать

¹ В качестве меры липофильности обычно используют логарифм отношения растворимости препарата в октанолe и в воде. Чем выше это отношение, тем более выражены лиофильные свойства молекулы ГКС. Наиболее лиофильными ГКС являются мометазона фуорат ($\log P$ октанол/вода - 5,5) и циклесонид ($\log P$ октанол/вода - 5,5). Для флутиказона пропионата, беклометазона дипро-пионата и будесонида $\log P$ октанол/вода составляет 3,7, 3,5 и 1,6 соответственно.

для неотложной терапии приступов астмы и ложного крупа. Эффект будесонида в этом случае достигается уже в первые часы после ингаляции [18].

Иммunosuppressивное действие глюкокортикоидов

ГКС снижают восприимчивость иммунной системы к инфекции. В частности, под действием ГКС снижается синтез IL-6 и IL-8 макрофагами и клетками эпителия, уменьшается число рецепторов с помощью которых клетки иммунной системы распознают бактерии [45]. По выраженности иммуносупрессивного действия флутиказона пропионат примерно в 10 раз более активен по сравнению с будесонидом [27].

Терапевтическое действие ингаляционных глюкокортикоидов у больных астмой и хронической обструктивной болезнью легких

Терапевтическое действие ингаляционных ГКС у больных астмой и ХОБЛ существенно отличается. Для больного БА ингаляционные ГКС - важнейший компонент поддерживающей терапии, назначение которого снижает риск летального исхода, уменьшает число обострений и позволяет достигнуть контроля над симптомами заболевания [46]. У больных астмой ГКС восстанавливают поврежденную воспалением структуру эпителия и предотвращают прогрессирование заболевания.

Ингаляционные ГКС - единственные препараты, предотвращающие ремоделирование мезенхимального матрикса бронхов: гипертрофию гладких мышц, отложение коллагена в стенке ДП, поэтому раннее назначение ГКС для поддерживающей терапии больных астмой имеет принципиальное значение [47] и предотвращает развитие у больных необратимой бронхообструкции.

При ХОБЛ ингаляционные ГКС снижают число обострений, но в целом эффект ГКС у больных ХОБЛ существенно более скромный по сравнению с эффектом у больных астмой [8]. В отношении терапевтической ценности ГКС у больных ХОБЛ высказывалось предположение, что у больных, принимающих ингаляционные ГКС, может снижаться выраженность системного воспаления. В частности, под воздействием ингаляционных ГКС в дыхательных путях уменьшается синтез цитокинов и медиаторов воспаления, таким образом, снижается поступление этих веществ в системный кровоток (IL-8, С-реактивный протеин, ФНО α) [48, 49]. Между тем высокие концентрации в крови С-реактивного протеина и ФНО α существенно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, например инфаркта миокарда и инсульта [50]. Отдельные исследования выявили тенденцию к снижению числа нежелательных событий со стороны сердечно-сосудистой системы [51] и снижение летальности от сердечно-сосудистых причин [52] у больных, получающих ингаляционные ГКС. Однако опубликованные в 2017 г. результаты исследования SUMMIT с участием почти 16,5 тыс. пациентов не выявили у флутиказона фууроата способности снижать риск нежелательных сердечно-сосудистых событий и смертность у больных ХОБЛ [53].

Особенности действия ингаляционных ГКС у больных астмой и ХОБЛ представлены в табл. 13.3.

Таблица 13.3. Особенности действия ингаляционных глюкокортикоидов у больных астмой и хронической обструктивной болезнью легких

Эффект	Астма	Хроническая обструктивная болезнь легких
Снижение летальности	++	-
Снижение числа обострений	+++	++
Профилактика прогрессирования заболевания	+++	-
Повышение качества жизни	++	-

Увеличение показателей спирометрии	+++	-
Усиление эффекта β-агонистов	+++	+++
Контроль над симптомами	++	-
Снижение риска сердечнососудистых осложнений	-	-

Ингаляционные ГКС при назначении в высоких (2000 мкг) дозах через небулайзер могут служить альтернативой системным ГКС при терапии обострений астмы [54] и ХОБЛ [55].

Абсорбция ингаляционных глюкокортикоидов с поверхности бронхов, их биодоступность и период полувыведения

Эпителий бронхов покрыт тонким (10-50 мкм) слоем жидкости, которая под воздействием ресничек эпителиоцитов перемещается со скоростью порядка 60 мкм/с. Общее количество жидкости на поверхности эпителия бронхов по различным оценкам составляет от 15 до 70 мл [56].

Ингаляционные ГКС являются липофильными соединениями с низкой растворимостью в воде. Поэтому для преодоления слоя жидкости на поверхности эпителия некоторым препаратам может потребоваться значительное время. Например, среднее время абсорбции флу-тиказона пропионата составляет более 8 ч, а менее липофильному будесониду для абсорбции требуется всего 6 мин [57, 58].

Преодолев слой жидкости, ГКС абсорбируются на поверхности слизистой оболочки бронхов, молекулы ГКС поступают в клетки или проникают в капилляры и оказываются в системном кровотоке. При этом биодоступность ГКС через ДП может быть существенно выше, чем биодоступность через ЖКТ.

ГКС, которые медленно абсорбируются с поверхности бронхов и длительное время поступают в кровь, могут кумулировать в организме. Например, период полувыведения флутиказона пропионата составляет около 9 ч, таким образом, при назначении препарата каждые 12 ч, организм к моменту очередной ингаляции не успевает полностью удалить из крови предыдущую дозу препарата [59]. Важно отметить, что организм реагирует на такое постоянное присутствие ГКС в крови снижением синтеза собственного кортизола [60]. Было доказано, что флути-казона пропионат обладает наиболее выраженным неблагоприятным влиянием на функцию надпочечников и «отвечает» за 91% всех случаев острой надпочечниковой недостаточности, связанной с приемом ингаляционных ГКС [61]. На этом фоне будесонид или беклометазона ди-пропионат, обладающие существенно более короткими периодами полувыведения (табл. 13.4), выглядят более безопасным, несмотря на то, что после однократного назначения пиковая концентрация в крови у этих препаратов существенно выше, чем у флутиказона пропионата [40].

Короткий период выведения и высокий системный клиренс представляются двумя главными условиями безопасности ингаляционных ГКС для больного. При назначении ингаляционных ГКС с $T_{1/2}$, равным 2,3 ч, ожидаемая супрессия кортизола составляет 17%, при увеличении $T_{1/2}$ до 5,8 ч синтез кортизола подавляется уже на 37,5%, а при

Таблица 13.4. Сравнительная характеристика ингаляционных глюкокортикоидов (Cerasoli F. Jr., 2006)

Характеристики препаратов	Беклометазона дипропионат /	Будесонид	Флутиказона пропионат	Циклесонид / дес-циклесонид	Мометазона фураат
---------------------------	-----------------------------	-----------	-----------------------	-----------------------------	-------------------

	Беклометазона монопропионат				
Биодоступность при приеме внутрь, % дозы	<1 (Беклометазона дипропионат) 26 (Беклометазона монопропионат)	11	<1	<1 (Циклесонид) <1 (Десциклесонид)	<1
Активация <i>in situ</i>	Частично	Нет	Нет	Есть	Нет
Активный метаболит	17-Беклометазона монопропионат	Нет	Нет	Дес-циклесонид	Нет
Эстерификация	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
Относительная аффинность к ГКС-рецептору (аффинность дексаметазона принята за 100)	53 (Беклометазона дипропионат) 1345 (Беклометазона монопропионат)	935	1800	12 (Циклесонид) 1200 (Дес-циклесонид)	1235
Липофильность	Средняя (беклометазона дипропионат) Высокая (беклометазона монопропионат)	Низкая	Высокая	Очень высокая	Очень высокая
Свободная фракция препарата в плазме, %	13 (Беклометазона дипропионат)	12	10	1	1
T _{1/2} , ч	0,5 (Беклометазона дипропионат) 2,7 (Беклометазона монопропионат)	2,8	7,8	0,36 (Циклесонид) 3,4 (Десиклесонид)	4,5
Характеристики препаратов	Беклометазона дипропионат / Беклометазона монопропионат	Будесонид	Флутиказона пропионат	Циклесонид / дес-циклесонид	Мометазона фураат
Vd, л	20 (Беклометазона дипропионат) 424 (Беклометазона моно-пропионат)	183	318	207 (Циклесонид) 897 (Дес-циклесонид)	
Cl, л/ч	15 (Беклометазона дипропионат) 120 (Беклометазона моно-пропионат)	84	69	142 (Циклесонид) 228 (Дес-циклесонид)	53,5
Эффект первого прохождения через печень	Препарат метаболизируется эстеразами, которые присутствуют в большинстве тканей	Нет	Есть	Препарат активируется <i>in situ</i> , печеночный метаболизм не имеет значения	Есть
Метаболизм в печени		CYP3A4			Нет данных

T_{1/2} 11,6 ч - на 61,7% [62]. Таким образом, более безопасным представляется использование препаратов с минимальным значением T_{1/2} [63].

Биодоступность ингаляционных ГКС зависит от формы доставки. Например, при ингаляции флутиказона пропионата в виде порошка в крови оказывается значительно

меньше препарата, чем при использовании дозированного аэрозоля с HFA-пропеллентом. Современные экстрамелкодисперсные аэрозоли обеспечивают более высокий уровень легочной депозиции, так как продуцируют существенно более мелкие частицы аэрозоля, способные достигать бронхиол и альвеол, где всасывание ингаляционных ГКС в кровь облегчается, так как в альвеолах толщина слоя ткани между эпителием и просветом капилляра составляет всего 0,2-0,5 микрон. Таким образом, увеличение легочной депозиции может сопровождаться значительным увеличением количества препарата, достигшего системного кровотока [64].

Проблема безопасности при терапии ингаляционными ГКС была решена лишь с появлением нового поколения препаратов, которые практически не абсорбируются в системный кровоток. Например, у циклесонида и мометазона фууроата доля препарата, поступающего в системный кровоток после ингаляции, составляет менее 1% дозы. Благодаря низкой биодоступности циклесонид безопасен даже при назначении в виде мелкодисперсного аэрозоля, обеспечивающего легочную депозицию препарата на уровне 55% [65].

Другим ингаляционным ГКС, который после ингаляции практически не поступает в системный кровоток, является мометазон. После назначения здоровым добровольцам в дозе 1000 мкг¹ концентрация мо-мометазона в крови у 92% испытуемых оказалась ниже порога чувствительности (50 пг/мл) [66]. Для сравнения: после ингаляции беклометазона дипропионата в дозе 200 мкг его концентрация в крови примерно в 1000 раз выше по сравнению с концентрацией мометазона [64].

Еще одним свойством, повышающим безопасность ГКС-терапии, является активация препарата непосредственно в месте его действия. Пока этим свойством обладает только циклесонид, молекула которого обладает очень низкой ГКС-активностью (относительная аффинность² 12). Однако в эпителии ДП циклесонид гидролизуется до существенно более активного дес-циклесонида (относительная аффинность 1200) [67]. Гидролиз циклесонида избирательно происходит в эпителии бронхов и полости носа, однако в тканях ротоглотки, на поверхности кожных покровов и в плазме крови циклесонид относительно стабилен и лишь в незначительной степени превращается в свою активную форму [68]. Это свойство препарата снижает риск развития местных (в ротоглотке) и системных нежелательных эффектов.

¹ Эта доза превосходит максимальную терапевтическую дозу, которая составляет 800 мкг/сут.

² По отношению к дексаметазону, аффинность которого принята как 100.

Таким образом, ингаляционные ГКС I поколения - беклометазона дипропионат и будесонид - достаточно активно проникают в системный кровоток [69, 70], но также быстро покидают организм, так как обладают коротким (2-3 ч) периодом полувыведения. Кроме того, активность этих препаратов ниже по сравнению с ГКС последующих поколений.

Флутиказона пропионат обладает низкой биодоступностью [71], но при этом в 2 раза более активен по сравнению с беклометазона дипропионатом и отличается большим периодом полувыведения (8-9 ч). Длительное пребывание этого препарата в крови создает условия для снижения синтеза кортизола в организме.

ГКС последнего поколения (мометазон и циклесонид), несмотря на высокую активность, обладают низкой биодоступностью и сравнительно более коротким периодом полувыведения, что делает эти препараты достаточно безопасными.

Объем распределения ингаляционных глюкокортикоидов

Объем распределения (V_d) - фармакокинетический показатель, позволяющий охарактеризовать способность препарата распределяться из кровотока в органы и ткани организма. Величина V_d позволяет прогнозировать риск нежелательных реакций, связанных с поступлением ГКС в ткани. Препараты с более высоким объемом распределения более активно накапливаются в тканях, что увеличивает риск нежелательных эффектов.

Из представленных на отечественном рынке ингаляционных ГКС наибольшим объемом распределения обладает активный метаболит беклометазона дипропионат - 17-беклометазона монопропионат (см. табл. 13.4). Таким образом, хотя беклометазона дипропионат уступает по противовоспалительной активности будесониду и флутиказона пропионату, но он может превосходить эти препараты в плане риска побочных эффектов, например задержке роста у детей.

Связь с белками плазмы

В плазме часть препарата связывается с белками. Связанная с белками плазмы фракция препарата утрачивает способность распределяться

в ткани организма и, как следствие, не может вызывать нежелательных эффектов. Высокий уровень связи с белками плазмы (см. табл. 13.4) служит фактором, повышающим безопасность ингаляционных ГКС.

Эстерификация

Ряд ингаляционных ГКС (будесонид и циклесонид) способны образовывать эфиры с жирными кислотами в клетках легочного эпителия. Эфиры будесонида и циклесонида не обладают ГКС-активностью. Эстерификация этих ГКС является обратимой, таким образом, когда концентрация свободного препарата в клетках снижается, эстерифицированная фракция под воздействием липаз восстанавливается до свободного препарата [73]. Эфиры ГКС обладают высокой липофильностью и задерживаются в клетках значительное время. Таким образом, эстерификация существенно удлиняет время пребывания препарата в дыхательных путях и, следовательно, продолжительность его действия [74]. С одной стороны, благодаря этому можно назначать препараты, способные к эстерификации, 1 раз в сутки¹. С другой стороны, эстерификация снижает системную абсорбцию препарата и делает лечение более безопасным.

Нежелательные лекарственные реакции ингаляционных глюкокортикоидов

Риск появления и выраженность нежелательных лекарственных реакций увеличиваются пропорционально дозе ГКС и продолжительности лечения. К числу нежелательных эффектов относят: орофарингеальный кандидоз, изменение тембра голоса (дисфония), угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (угнетение синтеза кортизола и острая надпочечниковая недостаточность при внезапной отмене ГКС), различные проявления синдрома Кушинга, снижение костной

плотности у взрослых, развитие катаракты (пожилые) и глаукомы, появление капиллярпатий, истончение кожного покрова.

Дисфония (охриплость голоса) встречается в той или иной степени почти у половины больных, принимающих ингаляционные ГКС в виде дозированного аэрозоля. Причина дисфонии заключается в миопатии мышц гортани. Применение спейсера не уменьшает риск развития этого нежелательного явления, однако после отмены ГКС дисфония исчезает [75]. Другой частый нежелательный эффект ГКС - развитие орофарингеального кандидоза (риск кандидоза имеет дозозависимый характер) [76]. Ингаляции через спейсер и полоскание полости рта после ингаляции достоверно снижают риск этой инфекции. Все остальные нежелательные явления при использовании ГКС встречаются существенно реже.

¹ Наряду с будесонидом и циклесонидом 1 раз в сутки может назначаться мометазон. Хотя этот препарат не подвергается эстерификации, благодаря высокой липофильности молекулы мометазона задерживаются в клетках ДП длительное время, что создает условия для применения препарата 1 раз в сутки.

Особенно остро встает вопрос о безопасности ингаляционных ГКС у детей. В частности, предметом постоянной дискуссии является задержка роста у детей, принимавших ингаляционные ГКС. Имеющиеся исследования показывают, что влияние ингаляционных ГКС на рост может колебаться: от слабого замедления роста в течение первого года лечения до отсутствия долгосрочного влияния на рост во взрослом состоянии [77].

Ингаляционные глюкокортикоиды и риск развития пневмонии

Проведенные в прошлом десятилетии крупные исследования ГКС у больных ХОБЛ продемонстрировали способность этих препаратов при длительном назначении увеличивать риск развития пневмонии у больных ХОБЛ. Взаимосвязь между приемом ингаляционных ГКС и развитием пневмонии была строго доказана в соответствии с правилами эпидемиологии: оказалось, что риск пневмонии повышался после назначения ингаляционных ГКС примерно на 69% и исчезал вскоре после отмены [78]. Причем увеличение риска носило дозозависимый характер [79, 80]. Несколько позже были получены доказательства увеличения риска пневмонии у больных БА, принимавших ГКС, хотя в случае с астмой влияние ГКС оказалось минимальным и не имеет клинического значения [81].

Применение флутиказона пропионата у больных ХОБЛ способно привести к дополнительному развитию 4-6 случаев пневмонии на каждые 100 больных в год [9, 82], но при этом препарат способен на 17% снизить число тяжелых обострений ХОБЛ и на 18% уменьшить общую смертность [64]. Таким образом, при назначении ингаляционных ГКС у больных ХОБЛ ожидаемая польза существенно превышает риск. Кроме того, в настоящее время целый ряд исследований продемонстрировал увеличение риска развития пневмонии при назначении ингаляционных ГКС больным ХОБЛ (авторы систематического обзора (2015) насчитали 27 таких исследований), но ни в одном рандомизированном исследовании не было показано, что увеличение заболеваемости сопровождается пропорциональным повышением смертности от пневмонии [83]. Авторы обзора предложили гипотезу, согласно которой ГКС, с одной стороны, повышают риск заболевания, но с другой - могут снижать уровень летальности.

Кроме того, оказалось, что риск развития пневмонии существенно отличается для разных препаратов. Так, назначение флутиказона фуро-ата увеличивает риск в 3 раза

по сравнению с плацебо, назначение мо-метазона фууроата удваивает риск, а при терапии флутиказона про-пионатом и будесонидом риск увеличивается в среднем на 67 и 19% соответственно [84, 85].

Другое отличие между отдельными ГКС заключается в том, что при увеличении дозы флутиказона пропионата риск развития пневмонии резко возрастает [86], причем на стандартную терапевтическую дозу флутиказона пропионата для больных ХОБЛ (1000 мкг/сут) приходится максимальные значения риска развития пневмонии [87]. Напротив, риск развития пневмонии при приеме будесонида возрастает не так резко, а максимальные значения риска соответствуют дозам, которые существенно превышают стандартные (640 мкг/сут) (рис. 13.3). Это обстоятельство объясняет существенные (на 74%, $p < 0,0001$) различия в частоте случаев пневмонии у больных, которые получают флутиказона пропионат и будесонид в реальной практике (исследование PATNOS [88]). Кроме того, более липофильные препараты (флутиказона фууроат, флутиказона пропионат и мометазона фууроат) долгое время задерживаются в жидкости на поверхности эпителия ДП [57], что дополнительно увеличивает риск нежелательного эффекта.

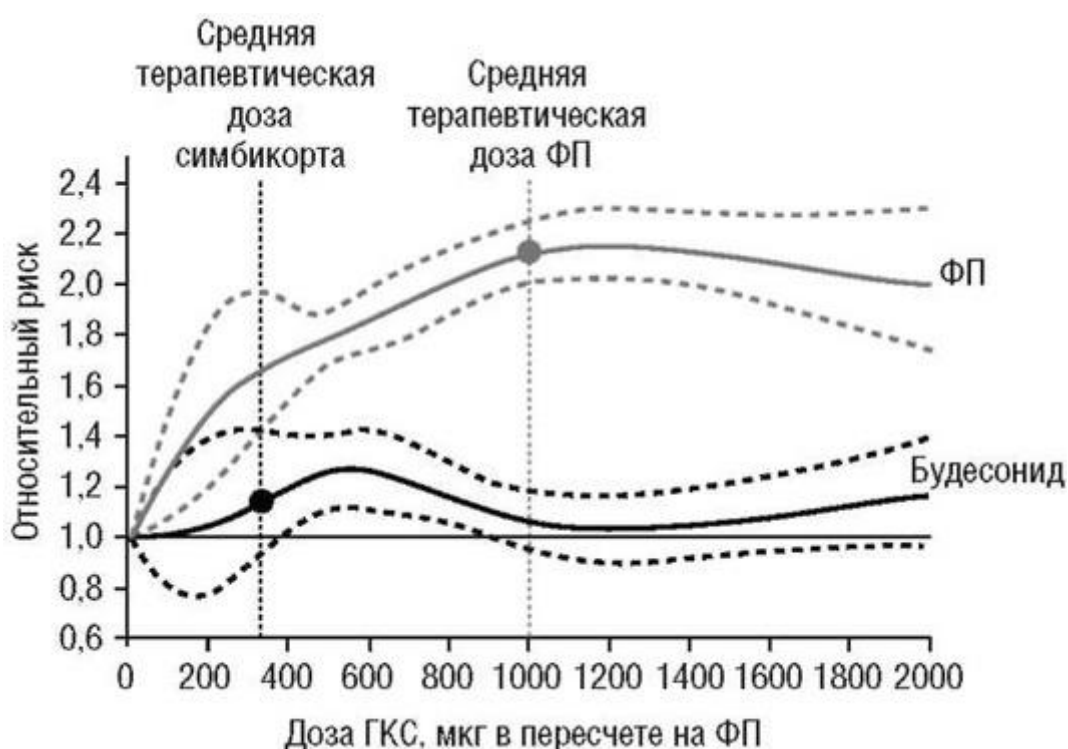


Рис. 13.3. Соотношение доза препарата / риск развития пневмонии для флутиказона пропионата и будесонида (Van den Bosch J.M. et al., 1993): ГКС - глюкокортикоид; ФП - флутиказона пропионат

Вопрос целесообразности назначения ингаляционных ГКС больным ХОБЛ должен решаться с учетом соотношения польза-риск. Расчеты, выполненные на основании клинических исследований, показали, что в среднем на каждых 100 пациентов, получающих ГКС, в год приходится одно предотвращенное благодаря терапии тяжелое обострение и одновременно два случая развития пневмонии [89, 90]. В этой перспективе положительного соотношения между пользой и риском можно ожидать только у больных, имеющих в крови более 4% эозинофилов. У 100 таких больных на 2 случая развития пневмонии в год приходится 5 предотвращенных тяжелых обострений ХОБЛ.

Особенности некоторых ингаляционных глюкокортикоидов

Беклометазона дипропионат

Беклометазона дипропионат - первый ингаляционный ГКС, который был внедрен в практику еще в начале 70-х годов XX в. У этого препарата скромное противовоспалительное действие сочетается с достаточно выраженными системными нежелательными эффектами. Относительная аффинность беклометазона дипропионата к ГКС-рецепторам невелика и ставляет 53 (если аффинность дексаметазона принять за 100). Однако в организме беклометазона дипропионат ме-таболизируется до своего активного метаболита 17-беклометазона мо-нопропионат, который отличается высокой относительной аффинностью (1345) и значительной биодоступностью (62%) [91]. Метаболизм беклометазона дипропионата происходит под воздействием эстераз, которые хорошо представлены в самых разных тканях организма. Кроме того, осажденная в ротоглотке часть препарата хорошо всасывается в ЖКТ.

Существуют достаточно устойчивые растворы беклометазона ди-пропионата, что позволяет использовать данный ГКС в виде мелкодисперсных аэрозолей, обеспечивающих высокую (до 50% дозы) легочную депозицию. Однако из ДП препарат активно поступает в системный кровоток (уже через 1,5 ч после приема в легких остается только 20% доставленной дозы [74]), поэтому концентрация беклометазона дипро-пионата в плазме после ингаляции через мелкодисперсный ДАИ значительно выше по сравнению с концентрацией препарата после обычной ингаляции [70].

С появлением новых, более совершенных ГКС применение бекло-метазона дипропионата ограничивается мелкодисперсными аэрозолями.

Будесонид

В ряду ингаляционных ГКС будесонид обладает самой низкой ли-пофильностью. Теоретически низкая липофильность является отрицательным свойством для ингаляционных ГКС, так как гидрофильные соединения лишены возможности накапливаться в клетках и быстро покидают ДП, что, в свою очередь, повышает риск системных нежелательных эффектов. В целом разработка современных ГКС была направлена на создание высоколипофильных соединений, примерами которых являются флутиказона фуруат, мометазона фуруат и циклесонид. Однако низкую липофильность будесонида можно рассматривать в качестве преимущества. Во-первых, растворимость будесонида составляет 14 мкг/мл, поэтому препарат очень быстро, всего за 6 мин, растворяется в жидкости на поверхности бронхов и быстро абсорбируется в ткани. Растворимость флутиказона пропионата на 3 порядка меньше, и для полного растворения этому препарату нужно от 4,9 до 8 ч (бекломе-тазона дипропионат растворяется за 6 ч) [92, 93].

Быстрое растворение будесонида обеспечивает быстрое начало действия. Клинически значимый прирост ПСВ (>22 л/мин) отмечается уже через час после ингаляции будесонида [94]. Благодаря этому обстоятельству суспензия будесонида широко применяется при обострениях астмы и при стенозирующем ларинготрахеите.

Во-вторых, низкая липофильность будесонида компенсируется способностью этого препарата образовывать эфиры с жирными кислотами в цитоплазме клеток. Липофильность эфиров будесонида в 2500 раз выше, чем у будесонида, и в 780 раз выше по сравнению с флутиказона пропионатом [95]. Эфиры будесонида не покидают цитоплазму клеток, а по мере того, как свободный будесонид расходуется, часть

эфиров распадается под воздействием липаз, а высвобождаемый при этом будесонид повторно активизирует ГКС-рецепторы. Благодаря этому при нетяжелой астме будесонид можно назначать 1 раз в сутки, в отличие от флутиказона пропионата и беклометазона дипропионата, которые должны применяться дважды в сутки.

Будесонид отличается наиболее коротким периодом полувыведения, который составляет примерно 2 ч (у детей меньше), поэтому часть препарата, поступившая в системный кровоток, быстро выводится из организма. По этой причине будесонид практически не влияет на функцию надпочечников [60], а концентрация будесонида в тканях организма в 2,5 раза ниже, чем концентрация флутиказона пропионата [59].

Анализ Шведского регистра новорожденных показал, что за 3 года будесонид в Швеции получали 2968 беременных. При этом прием препарата не оказал нежелательного влияния на продолжительность беременности, рост и массу тела новорожденных, риск рождения мертвого плода или близнецов [96, 97].

В настоящее время будесонид остается единственным ГКС, одобренным для беременных (категория риска В по классификации FDA).

Будесонид - единственный ГКС, безопасность которого изучалась у кормящих матерей [98]. Это исследование показало, что после ингаляции в крови кормящих женщин в активном виде находится не более 1% принятой дозы. Соответственно, с грудным молоком младенцы получают не более 0,3% дозы принятой матерью, а концентрация будесонида в крови новорожденных в 300 раз меньше, чем в крови их матерей, получающих препарат.

Флутиказона пропионат и флутиказона фууроат

Флутиказона пропионат был первым препаратом, сочетавшим высокую ГКС-активность (в этом плане флутиказона пропионат превосходит беклометазона дипропионат и будесонид в 2 раза) и низкую (около 1%) абсорбцию в ЖКТ, которая достигалась за счет активного метаболизма при первом прохождении препарата через печень. При этом определенная часть флутиказона пропионата все же поступала в системный кровоток из ДП.

Новое соединение флутиказона - флутиказона фууроат отличается от флутиказона пропионата существенно более высоким уровнем липофильности и, как следствие, большей активностью и продолжительностью действия (назначается 1 раз в сутки).

Отрицательным аспектом высокой липофильности является низкая растворимость препарата. Абсорбция 90% дозы флутиказона фууроата, попавшей на поверхность ДП, занимает 20-30 ч (флутиказона пропионат абсорбируется за 8 ч). Длительное присутствие препарата на поверхности ДП больных ХОБЛ может увеличить риск развития пневмонии. Это подтверждается результатами клинических исследований: флутиказона фууроат в любых дозах увеличивает риск развития пневмонии у больных ХОБЛ в 1,7-2 раза, причем разница между низкими (50 мкг) и высокими (200 мкг) дозами практически отсутствует [99].

Из ЖКТ в кровь поступает <2% дозы флутиказона фууроата, однако общая биодоступность (доля препарата, попавшая в кровоток через ЖКТ, + доля препарата, которая абсорбируется в легких) составляет для флутиказона фууроата 27,3% (в несколько раз выше, чем для флутиказона пропионата) [100], причем в азиатской популяции биодоступность флутиказона фууроата на 55% выше, чем в европейской [101]. Флутиказона фууроат разрушается в печени при участии цитохрома CYP3A4, поэтому у больных печеночной недостаточностью системная экспозиция препарата может существенно увеличиваться.

Период полувыведения флутиказона фууроата из организма в 2-3 раза более длительный, чем у флутиказона пропионата, и составляет примерно 24 ч. Вместе с тем, в отличие от флутиказона пропио-ната, [флутиказона фууроат](#) мало влияет на функцию надпочечников (синтез кортизола уменьшается всего на 20% [102]), так как в плазме большая часть препарата (99,6%) находится в связанном с белками состоянии (флутиказона пропионат связывается с белками плазмы только на 90%). Однако при этом препарат обладает значительным объемом распределения и так же хорошо, как флутиказона пропио-нат, накапливается в тканях. В результате при назначении флутиказо-на фууроата дозозависимо повышается риск переломов, в том числе атравматических [85].

[Флутиказона фууроат](#) выпускается в виде фиксированной комбинации с длительно действующим β_2 -агонистом - вилантеролом. У больных БА комбинация [флутиказона фууроат](#) + вилантерол в дозе 100/25 мкг (назначается 1 раз в сутки) по всем основным показателям (спирометрия, симптомы, риск обострений) оказалась эквивалентной комбинации [салметерол + флутиказон](#) (Серетид*), который назначался в дозе 250/50 мкг дважды в сутки [103]. В исследовании у 2019 больных с обострениями БА в анамнезе однократный прием [флутиказона фууроат](#) + вилантерола в дозе 100/25 мкг снижал число обострений БА на 25% по сравнению с монотерапией флутиказона фууроатом в той же дозе [104]. Сопоставляя эти результаты с результатами исследований комбинации флутиказона пропионат + [салметерол](#) напрашивается вывод о том, что новая комбинация существенно более эффективна. У больных ХОБЛ комбинация [флутиказона фууроат](#) + вилантерол также демонстрирует хорошие результаты, позволяя снизить число обострений на 27-30% (обобщенные данные исследований HZC102970 и HZC102871, продолжительность 1 год).

[Мометазона фууроат](#)

[Мометазона фууроат](#) - один из наиболее липофильных ГКС. Высокая липофильность обеспечивает препарату высокую аффинность по отношению к ГКС-рецепторам и высокую активность [32]. [Мометазон](#) в 10 раз активнее беклометазона дипропионата ингибирует синтез IL-1, IL-6 и ФНО α [105]. У больных астмой [мометазона фууроат](#) значительно превосходит [будесонид](#) по выраженности и скорости наступления эффекта [106]. Препарат способен длительное время задерживаться в тканях респираторного тракта, благодаря чему может назначаться 1 раз в сутки [107]. Обладает выраженным внегеномным действием и превосходит другие ГКС по скорости наступления эффекта [42].

В кровь поступает менее 1% дозы, причем препарат на 98% связывается с белками плазмы [108], что обеспечивает мометазона фууроату высокий профиль безопасности.

[Циклесонид](#)

[Циклесонид](#) обладает низкой кортикостероидной активностью: относительная аффинность циклесонида по отношению к ГКС-рецептору оценивается как 12 (аффинность дексаметазона принята за 100). Однако, попав в клетки бронхиального эпителия, неактивный цикле-сонид подвергается гидролизу эстеразами и превращается в свой активный метаболит - десизобутирил-циклесонид (дес-циклесонид), относительная аффинность которого в 100 раз выше, чем у циклесонида (1200) [67]. В ротоглотке, в плазме крови и на поверхности кожных покровов [циклесонид](#) стабилен и не подвергается гидролизу [68], что позволяет практически полностью устранить риск местных нежелательных эффектов препарата. Кроме того, в отличие от беклометазона дипропионата и будесонида, [циклесонид](#) практически не всасывается в ЖКТ - биодоступность препарата при приеме внутрь менее 1% [109].

После ингаляции циклесонид длительно задерживается в эпителии ДП благодаря сочетанию двух факторов: высокой липофильности и способности к образованию эфиров [82]. Это позволяет назначать препарат 1 раз в сутки [110].

Активация циклесонида происходит преимущественно в легких, в то время как циклесонид и дес-циклесонид, попавшие в системный кровоток, быстро разрушаются в печени при участии изофермента CYP3A4. При этом после ингаляции пиковая концентрация активного десциклесонида в крови в 3 раза ниже, чем концентрация неактивного циклесонида. Находясь в плазме, циклесонид на 99% связывается с белками, что не позволяет препарату поступать в органы и ткани [111].

По величине системного клиренса циклесонид и его активный метаболит значительно превосходят все другие ингаляционные ГКС. Кроме того, величина объема распределения у циклесонида одна из самых низких в ряду других ГКС. Эти параметры свидетельствуют о высокой потенциальной безопасности циклесонида [112].

Исследования безопасности циклесонида показали, что при назначении в дозе 640 мкг дважды в сутки препарат не влияет на функцию надпочечников (не влияет на уровень суточной экскреции кортизола с мочой). При этом у больных, которые получали флутиказона пропио-нат в дозе 440 мкг дважды в сутки в виде ДАИ отмечалось статистически значимое снижение экскреции кортизола [113]. В целом ряде исследований циклесонид не отличался по степени риска развития нежелательных эффектов от будесонида и превосходил по безопасности флутиказона пропионата.

Препарат может назначаться у детей с 6 лет. Циклесониду, как и большинству других ГКС, присвоена категория риска для беременных С (по классификации Администрации по лекарственным средствам и пищевым продуктам США).

Циклесонид доказал свою высокую эффективность в целом ряде рандомизированных клинических исследований. При этом препарат в дозе 80 мкг при однократном назначении обеспечивает у больных легкой и умеренной астмой лечебный эффект и контроль над заболеванием, эквивалентные флутиказона пропионату при назначении его дважды в сутки в дозе по 100 мкг [114].

При назначении больным с умеренной и тяжелой астмой циклесонид в дозе 320 мкг 2 раза в сутки сопоставим по эффективности с флутиказо-на пропионатом в дозе 330 мкг дважды в сутки, но при этом случаи оро-фарингеального кандидоза в группе циклесонида отмечались существенно реже, чем при терапии флутиказона пропионатом (2 и 4,8% соответственно) [115].

По сравнению с терапией будесонидом (Турбухалер) в дозе 320 мкг 1 раз в сутки однократное назначение циклесонида в дозе 320 мкг обеспечивало больным с персистирующей астмой более высокие показатели спирометрии и лучший контроль над симптомами [116, 117]. При этом частота нежелательных явлений при терапии будесонидом и ци-клесонидом не отличалась. Есть доказательства положительного влияния циклесонида на функцию малых ДП [118].

Список литературы

1. Cobanoglu N. Success of inhaled corticosteroids in the treatment of non-asthmatic respiratory diseases // Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem. 2012. Vol. 11, N 3. P. 210-216.
2. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions // Br. J. Pharmacol. 2011. Vol. 163, N 1. P. 29-43.

3. Mash B., Bheekie A., Jones P.W. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001. Vol. 1. CD002160.
4. Toogood J.H. *Advances in the Use of Inhaled Corticosteroids* / eds R. Ellul-Micallef et al. Hong Kong : Excerpta Medica, 1987. P. 140-149.
5. Benson M., Carlsson L., Adner M. et al. Gene profiling reveals increased expression of uteroglobin and other anti-inflammatory genes in glucocorticoid-treated nasal polyps // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. P. 1137-1143.
6. Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 25, N 3. P. 552-563.
7. Barnes P.J. Biochemical basis of asthma therapy // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, N 38. P. 32 899-32 905.
8. Sethi S. et al. Inflammation in COPD: implications for management // *Am. J. Med.* 2012. Vol. 125, N 12. P. 1162-1170.
9. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. P. 19-26.
10. Greulich T, Vogelmeier CF. Blood eosinophils as a marker of eosinophilic exacerbations in COPD (letter) // *Lancet Respir. Med.* 2018. Vol. 6, N 5. P. e17.
11. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T., Barnes N.C. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* 2015. Vol. 3. P. 435-442.
12. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD // *Thorax.* 2016. Vol. 71. P. 118-125.
13. Hoogsteden H.C., Verhoeven G.T., Lambrecht B.N., Prins J.B. Airway inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease with special emphasis on the antigen-presenting dendritic cell: influence of treatment with fluticasone propionate // *Clin. Exp. Allergy.* 1999. Vol. 29, suppl. 2. P. 116-124.
14. Gizycki M.J., Hattotuwa K.L., Barnes N., Jeffery P.K. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue // *Thorax.* 2002. Vol. 57. P. 799-803.
15. Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W., Jeffery P.K. et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. P. 1592-1596.
16. Jen R., Rennard S., Sin D. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012. Vol. 7. P. 587-595.
17. Balbi B., Majori M., Bertacco S. et al. Inhaled corticosteroids in stable COPD patients: do they have effects on cells and molecular mediators of airway inflammation // *Chest.* 2000. Vol. 117. P. 1633-1637.
18. Lin Y.H., Liao X.N., Fan L.L., Qu Y.J. et al. Long-term treatment with budesonide/formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D // *PLoS One.* 2017. Vol. 12.

19. Barnes P.J., Ito K., Adcock I.M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase // *Lancet*. 2004. Vol. 363. P. 731-733.
20. Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 25. P. 552-563.
21. Matthews J.G., Ito K., Barnes P.J., Adcock I.M. Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid-resistant patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. P. 1100-1108.
22. Eickelberg O., Roth M., Lörx R. et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 1005-1010.
23. Daaka Y., Luttrell L.M., Lefkowitz R.J. Switching of the coupling of the beta2-adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A // *Nature*. 1997. Vol. 390. P. 88-91.
24. Confalonieri M., Mainardi E., Della Porta R. et al. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 1998. Vol. 53. P. 583-585.
25. Yildiz F., Kaur A.C., Ilgazli A. et al. Inhaled corticosteroids may reduce neutrophilic inflammation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // *Respiration*. 2000. Vol. 67. P. 71-76.
26. Barnes P.J. Pharmacologic principles // *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 5th ed. Saunders, 2010. P. 159-199.
27. Malmstrom K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J. et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 130, N 6. P. 487-495.
28. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131, N 3. P. 636-645.
29. Masoli M., Holt S., Weatherall M., Beasley R. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23, N 4. P. 552-558.
30. Holt S., Suder A., Weatherall M. et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis // *BMJ*. 2001. Vol. 323, N 7307. P. 253-256.
31. Powell H., Gibson P.G. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach // *Med. J. Aust.* 2003. Vol. 178, N 5. P. 223-225.
32. Derendorf H., Nave R., Drollmann A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28, N 5. P. 1042-1050.
33. British Guideline on the Management of Asthma (May 2008 - revised January 2012). URL: www.brit-thoracic.org.uk/
34. Rodrigo G.J. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation // *Chest*. 2006. Vol. 130, N 5. P. 1301-1311.
35. Horvath G., Wanner A. // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. P. 172-187.

36. Mendes E. et al. Acute dose and time-dependent effects of budesonide on airway blood flow in asthma // ERS Annual Congress. 2012. Abstr. P4827. URL: <http://www.ers-education.org>.
37. Oehme S., Mittag A., Schrödl W. et al. Agonist-induced β_2 -adrenoceptor desensitization and downregulation enhance pro-inflammatory cytokine release in human bronchial epithelial cells // Pulm. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 30. P. 110-120.
38. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 140, N 10. P. 802-813.
39. Azuz I., Lipworth B. A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses airway subsensitivity and beta2-adrenoceptor down-regulation after regular inhaled formoterol // Chest. 1999. Vol. 115. P. 623-628.
40. Black J.L., Oliver B.G., Roth M. Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists // Chest. 2009. Vol. 136, N 4. P. 1095-1100.
41. Mendes E.S., Pereira A., Danta I. et al. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. P. 989-993.
42. Berkowitz R.B., Roberson S., Zora J. et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting // Allergy Asthma Proc. 1999. Vol. 20. P. 167-172.
43. Ratner P.H., Wingertzahn M.A., van Bavel J.H. et al. Efficacy and safety of ciclesonide nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. P. 1142-1148.
44. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 104. P. S144-S149.
45. Ek A., Larsson K., Siljerud S., Palmberg L. et al. Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macro-phages // Allergy. 1999. Vol. 54. P. 691-699.
46. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2015. URL: <http://www.ginasthma.org/>.
47. Selroos O., Löfroos A.B., Pietinalho A., Riska H. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma: a real-life study // Respir. Med. 2004. Vol. 98, N 3. P. 254-262.
48. Sin D.D., Lacy P., York E., Man S.F. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. Vol. 170. P. 760-765.
49. Ozol D., Aysan T., Solak Z.A. et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients // Respir. Med. 2005. Vol. 99, N 12. P. 1494-1500.
50. Ställberg B., Selroos O., Vogelmeier C. et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study // Respir. Res. 2009. Vol. 10. P. 11.
51. Löfdahl C.G., Postma D.S., Pride N.B. et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD // Eur. Respir. J. 2007. Vol. 29, N 6. P. 1115-1119.

52. Loke Y.K., Kwok C.S., Singh S. Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 35, N 5. P. 1003-1021. doi: 10.1183/09031936.00095909.
53. Martinez F.J., Vestbo J., Anderson J.A. et al. Effect of Fluticasone Furoate and Vilanterol on Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Moderate Airflow Obstruction // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2017. Vol. 195, N 7. P. 881-888.
54. Chian C.F., Tsai C.L., Wu C.P. et al. Five-day course of budesonide inhalation suspension is as effective as oral prednisolone in the treatment of mild to severe acute asthma exacerbations in adults // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 24, N 2. P. 256-260.
55. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29, N 4. P. 660-667.
56. Rennard S.I., Basset G., Lecossier D. et al. Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution // *J. Appl. Physiol.* 1986. Vol. 60, N 2. P. 532-538.
57. Miller-Larsson A., Jansson P., Runström A., Brattsand R. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162, N 4. Pt 1. P. 1455-1461.
58. Dalby C., Polanowski T., Larsson T. et al. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial // *Respir. Res.* 2009. Vol. 10. P. 104.
59. Källén A., Thorsson L. Drug disposition analysis: a comparison between budesonide and fluticasone // *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2003. Vol. 30, N 4. P. 239-256.
60. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 1999. Vol. 159, N 9. P. 941-955.
61. Todd G.R., Acerini C.L., Ross-Russell R. et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom // *Arch. Dis. Child.* 2002. Vol. 87, N 6. P. 457-461.
62. Hochhaus G., Möllmann H., Derendorf H., Gonzalez-Rothi R.J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic aspects of aerosol therapy using glucocorticoids as a model // *J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 37, N 10. P. 881-892.
63. Drug Benefits and Risks. 2nd revised ed. / eds C.J. van Boxtel, B. Santoso B., I.R. Edwards. Amsterdam : IOS Press, 2008.
64. Seale J.P., Harrison L.I. Effect of changing the fine particle mass of inhaled beclomethasone dipropionate on intrapulmonary deposition and pharmacokinetics // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92, suppl. A. P. 9-15.
65. Newman S., Salmon A., Nave R., Drollmann A. High lung deposition of ^{99m}Tc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100, N 3. P. 375-384.
66. Afrime M.B., Cuss F., Padhi D. et al. Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy human volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 40, N 11. P. 1227-1236.
67. Nave R., Meyer W., Fuhst R., Zech K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 18, N 6. P. 390-396.

68. Nave R., McCracken N. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data // *J. Asthma Allergy*. 2008. Vol. 1. P. 11-18.
69. Van den Bosch J.M., Westermann C.J., Aumann J. et al. Relationship between lung tissue and blood plasma concentrations of inhaled budesonide // *Biopharm. Drug Dispos.* 1993. Vol. 14, N 5. P. 455-459.
70. Holz O., Zühlke I., Einhaus M. et al. Direct measurement of BDP and 17-BMP in bronchial and peripheral lung tissue after inhalation of HFAVs CFC-driven aerosols // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 17, N 4. P. 233-238.
71. Esmailpour N., Högger P., Rabe K.F. et al. Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum in vivo // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10, N 7. P. 1496-1499.
72. Cerasoli F.Jr. Developing the ideal inhaled corticosteroid // *Chest*. 2006. Vol. 130, N 1. Suppl. P. 54S-64S.
73. Edsbäcker S., Brattsand R. Budesonide fatty-acid esterification: a novel mechanism prolonging binding to airway tissue. Review of available data // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002. Vol. 88. P. 609-616.
74. Miller-Larsson A. et al. Prolonged release from the airway tissue of gluco-corticoids budesonide and fluticasone propionate as compared to beclo-methasone dipropionate and hydrocortisone // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol. 149, N 4. Suppl. Pt 2. Abstr. A466.
75. Kim H.S. et al. A short-term investigation of dysphonia in asthmatic patients using inhaled budesonide // *J. Voice*. 2011. Vol. 25, N 1. P. 88-93.
76. Thomas M.S., Parolia A., Kundabala M., Vikram M. Asthma and oral health: a review // *Aust. Dent. J.* 2010. Vol. 55, N 2. P. 128-133.
77. Roizen J., Alter C., Bamba V. Recent research on inhaled corticosteroids and growth // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012. Vol. 19, N 1. P. 53-56.
78. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia // *Thorax*. 2013. Vol. 68. P. 1029-1036.
79. Ernst P., Gonzalez A.V., Brassard P., Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 176. P. 162-166.
80. Yan B.P. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013. Vol. 8. P. 295-304.
81. McKeever T., Harrison T.W., Hubbard R., Shaw D. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma: a case-control study // *Chest*. 2013. Vol. 144, N 6. P. 1788-1794.
82. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356, N 8. P. 775-789.
83. Festic E., Scanlon P.D. Incident pneumonia and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A double effect of inhaled corticosteroids? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. 191, N 2. P. 141-148.
84. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. P. 219-229.

85. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* 2013. Vol. 1. P. 210-223.
86. Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 9. CD006829.
87. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia // *Thorax.* 2013. Vol. 68. P. 1029-1036.
88. Janson C., Larsson K., Lisspers K.H. et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS) // *BMJ.* 2013. Vol. 346. Article ID f3306. doi: 10.1136/bmj.f3306.
89. Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias // *Thorax.* 2013. Vol. 68. P. 540-543.
90. Precision Medicine Urgency: The Case of Inhaled Corticosteroids in COPD (editorial) // *Chest.* 2017. Vol. 152, N 2. P. 227.
91. Daley-Yates P.T., Price A.C., Sisson J.R. et. al. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 51, N 5. P. 400-409.
92. Mackie A.E., McDowall J.E., Falcoz C. et al. Pharmacokinetics of fluticasone propionate inhaled via the Diskhaler and Diskus powder devices in healthy volunteers // *Clin. Pharmacokinet.* 2000. Vol. 39. P. 23-30.
93. Edsbäcker S., Wollmer P., Selroos O. et al. Do airway clearance mechanisms influence the local and systemic effects of inhaled corticosteroids? // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 21. P. 247-258.
94. Ellul-Micallef R., Johansson S.A. Acute dose-response studies in bronchial asthma with a new corticosteroid, budesonide // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1983. Vol. 15. P. 419-422.
95. Miller-Larsson A., Mattsson H., Hjertberg E. et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue // *Drug Metab. Dispos.* 1998. Vol. 26. P. 623-630.
96. Källén B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 93. P. 392-395.
97. Ericson A. et al. Information from Medical Product Agency. Uppsala, Sweden, 1999. Vol. 1. P. 8-11.
98. Fält 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. P. 798-802.
99. Calverley P.M.A. et al. Risk of Pneumonia AEs in COPD patients exposed to low or high Fluticasone Furoate (FF) doses // *ERS Annual Congress.* 2012. Abstr. 2113.
100. Инструкция по медицинскому применению флутиказона фуроата.
101. Allen A., Bal J., Cheesbrough A., Hamilton M., Kempford R. Pharma-cokinetics and pharmacodynamics of intravenous and inhaled fluticasone furoate in healthy Caucasian and East Asian subjects // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 77, N 5. P. 808-820.
102. Allen A. The relationship between fluticasone furoate systemic exposure and cortisol suppression // *Clin. Pharmacokinet.* 2013. Vol. 52, N 10. P. 885-896.

103. Woodcock A., Bleecker E.R., Lötval J. et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial // *Chest*. 2013. Vol. 144, N 4. P. 1222-1229.

104. Bateman E.D., O'Byrne P.M., Busse W.W. et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone // *Thorax*. 2014. Vol. 69, N 4. P. 312-319.

105. Barton B.E., Jakway J.P., Smith S.R., Siegel M.I. Cytokine inhibition by a novel steroid, mometasone furoate // *Immunopharmacol. Immunotoxicol*. 1991. Vol. 13. P. 251-261.

106. Bousquet J., D'Urzo A., Hebert J. et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler // *Eur.Respir. J*. 2000. Vol. 16. P. 808-816.

107. Noonan M., Karpel J.P., Bensch G.W. et al. Comparison of once-daily to twice-daily treatment with mometasone furoate dry powder inhaler // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2001. Vol. 86. P. 36-43.

108. Mortimer K.J., Harrison T.W., Tang Y. et al. Plasma concentrations of inhaled corticosteroids in relation to airflow obstruction in asthma // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2006. Vol. 62. P. 412-419.

109. Nave R., Bethke T.D., van Marle S.P., Zech K. Pharmacokinetics of [¹⁴C] ciclesonide after oral and intravenous administration to healthy subjects //

Clin. Pharmacokinet. 2004. Vol. 43, N 7. P. 479-486.

110. Chapman K.R., Patel P., D'Urzo A.D. et al. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma // *Allergy*. 2005. Vol. 60. P. 330-337.

111. Rohatagi S., Luo Y., Shen L. et al. Protein binding and its potential for eliciting minimal systemic side effects with a novel inhaled corticosteroid, ciclesonide // *Am. J. Ther*. 2005. Vol. 12. P. 201-209.

112. Allen D.B., Bielory L., Derendorf H. et al. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2003. Vol. 112. P. S1-S40.

113. Derom E. et al. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5'monophosphate

in asthmatic patients // *Pulm. Pharmacol. Ther*. 2005. Vol. 18. P. 328-336.

114. Dahl R., Engelstätter R., Trebas-Pietras E., Kuna P. A 24-week comparison of low-dose ciclesonide and fluticasone propionate in mild to moderate asthma // *Respir. Med*. 2010. Vol. 104. P. 1121-1130.

115. Bateman E.D., Linnhof A.E., Homik .L et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma // *Pulm. Pharmacol. Ther*. 2008. Vol. 21. P. 264-275.

116. Ukena D., Biberger C., Steinijans V. et al. Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma // *Pulm. Pharmacol. Ther*. 2007. Vol. 20. P. 562-570.

117. Boulet L.P., Drollmann A., Magyar P. et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma // *Respir. Med*. 2006. Vol. 100. P. 785-794.

118. Cohen J., Douma W.R., ten Hacken N.H. et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma // *Eur. Respir. J*. 2008. Vol. 31. P. 1213-1220.

Глава 14. НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХОДИЛАТОРАМИ ПРИ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ (С.Н. АВДЕЕВ)

Введение

Хронические обструктивные заболевания легких относятся к наиболее частым заболеваниям человека [1, 2]. Распространенность БА в мире составляет 5-18% [1, 3, 4], а распространенность ХОБЛ у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [5]. В основе современной терапии БА и ХОБЛ лежит ингаляционная терапия.

Залогом успешной ингаляционной терапии является не только правильный выбор препарата, но и такие факторы, как обучение пациента ингаляционной технике, а также выбор оптимальной системы доставки препарата [6]. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать достаточно высокую депозицию препарата в легких, быть надежным и по возможности простым в использовании и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. К основным типам систем доставки относятся: ДАИ, ДПИ и небулайзеры.

Однако, несмотря на свои очевидные достоинства (компактность, удобство и относительная простота использования) [7, 8], портативные устройства ДАИ и ДПИ имеют и недостатки, которые ограничивают их использование у значительной части больных: эффективность терапии с помощью ДАИ очень сильно зависит от правильной техники ингаляции, координации «больной-ингалятор», а ДПИ, несмотря на то что должны решать проблему координации, зависят от инспираторного потока больного, который не всегда оптимален у тяжелых больных. Частота неадекватного использования ДАИ, по данным метаанализа Cochrane и соавт., наблюдается у 8-54% всех больных БА [6].

Небулайзеры позволяют проведение ингаляции лекарственного вещества во время спокойного дыхания пациента, таким образом решая проблемы координации «больной-ингалятор» [9]. Небулайзеры могут быть использованы у наиболее тяжелых больных, не способных применять другие виды ингаляторов, а также у пациентов «крайних» возрастных групп - детей и пожилых [10]. При помощи небулайзеров возможна доставка в ДП больного разнообразных препаратов, а при необходимости - их высоких доз.

В зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, выделяют три основные типа небулайзеров: 1) струйные - используют струю газа (воздух или кислород); 2) УЗ - используют энергию колебаний пьезоэлектрического кристалла (малозффективная система доставки лекарственных суспензий, к которым относится будесонид) [9]; 3) мембранные (mesh) - используют вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция [11-13].

К числу основных препаратов, которые используют для небулайзер-ной терапии обструктивных заболеваний легких, относятся бронходилататоры - короткодействующие β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол), короткодействующие антихолинергические препараты (ипратропия бромид), их комбинации (сальбутамол + ипратропия бромид, фенотерол + ипратропия бромид), которые, по сравнению с теофиллинами, являются более сильными бронходилататорами и обладают меньшим числом побочных эффектов [14]. В настоящее время имеется

надежная доказательная база для использования перечисленных препаратов для небулайзерной терапии в клинической практике, причем в подавляющем большинстве случаев эти доказательства основаны на данных, полученных в исследованиях, изучавших оригинальные препараты.

Задача главы - обсуждение возможных показаний к использованию данных препаратов для небулайзерной терапии на основе исследований, выполненных с оригинальными субстанциями.

Небулайзерная терапия при обострении бронхиальной астмы

β_2 -Агонисты - наиболее эффективные препараты терапии обострения БА. Отсутствие эффекта от рутинной бронхорасширяющей терапии в домашних условиях чаще всего можно объяснить либо недостаточными дозами препаратов для разрешения тяжелого приступа БА, либо, чаще всего, неправильной ингаляционной техникой. При использовании небулайзера обычно назначаются однократные дозы сальбутамола от 2,5 до 5 мг [15]. Как правило, первая доза - 5 мг, последующие - по 2,5 мг. Ответ на небулизированный сальбутамол наблюдается обычно в течение 5-15 мин (табл. 14.1), если облегчение не наступает, то назначают повторные ингаляции. При тяжелом обострении БА одной из наиболее часто рекомендуемых является следующая схема терапии: в первый час проводится три ингаляции по 2,5 мг сальбутамола каждые 20 мин, затем ингаляции проводят каждый час до значимого улучшения состояния, после чего возможно назначение препарата каждые 4 ч [16]. Дозы фенотерола для небулайзерной терапии, как правило, в 2-2,5 раза ниже доз сальбутамола (см. табл. 14.1). При терапии больных с обострением БА очень часто дозирование осуществляют эмпирически, основываясь на ответе больного на лечение и развитие побочных эффектов (сердцебиение или непереносимый тремор) [16].

Таблица 14.1. Свойства сальбутамола, ипратропия бромид и их комбинаций, используемых для небулайзерной терапии

Препарат	Разовая доза (небулайзер), мг	Начало действия, мин	Пик действия, мин	Длительность действия, ч
Сальбутамол	2,5	5-15	30-60	4-6
Фенотерол	1,0	5-15	30-60	4-6
Ипратропия бромид	0,5	5-30	60-120	4-8
Сальбутамол + ипратропия бромид	2,5/0,5	5-15	30-60	4-8
Фенотерол + ипратропия бромид	1,0/0,5	5-15	30-60	4-8

Наиболее частые осложнения при терапии β_2 -агонистами - триада симптомов: тахикардия, гипоксемия и гипокалиемия. Следует также учитывать, что гипоксемия значительно увеличивает риск сердечнососудистых осложнений при введении β_2 -агонистов [17], поэтому их назначение должно сопровождаться адекватной кислородотерапией, которая обладает протективным действием при использовании высоких доз β_2 -агонистов [18].

Эффективность антихолинергического препарата ипратропия бромид при обострении БА уступает β_2 -агонистам [19], однако в ряде случаев использование комбинации ипратропия бромид с β_2 -агонистами может быть эффективно у больных, рефрактерных к монотерапии β_2 -агонистами. Предпосылка к использованию ипратропия бромид при обострении БА - повышение вагусного тонуса ДП, который не может быть разрешен при терапии β_2 -агонистами. Абсолютное показание к

назначению ипратропия бромида при БА - бронхоспазм, вызванный приемом β -блокаторов и ингибиторов моноаминоксидазы [20].

В одном из исследований было показано, что использование небули-зированной ипратропия бромида у больных с обострением БА, как минимум, в течение 36 ч позволяет ускорить восстановление функциональных показателей и сократить время пребывания больных в стационаре [21]. При обострении БА рекомендовано использование ипратропия бромида с помощью небулайзера в дозе 0,5 мг каждые 6 ч (см. табл. 14.1) [22]. Достоинства терапии ипратропия бромидом - безопасный клинический профиль, число побочных эффектов не превышает 7%: тахикардия, сухость в рту, металлический привкус, головная боль [23].

Комбинированная терапия (сальбутамол + ипратропия бромид) приводит к большему бронхорасширяющему эффекту по сравнению с монотерапией [19, 24, 25].

Дополнительные преимущества данной терапии: влияние препаратов на различные отделы бронхов (антихолинергические препараты - преимущественно на проксимальные, β_2 -агонисты - на дистальные); различный временной профиль действия препаратов (более быстрое начало у β_2 -агонистов, более длительное действие - у антихолинергических препаратов); меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого из препаратов по сравнению с дозами препарата в виде монотерапии для достижения того же эффекта) [26].

В метаанализе, проведенном Stoodley и соавт. на основании данных 10 РКИ (1377 больных с обострением БА), было показано, что комбинированная терапия по сравнению с монотерапией β_2 -агонистами имела следующие преимущества: больший прирост ОФВ₁: 7,3% (95% ДИ 3,8-10,9%) или 100 мл (95% ДИ 50-149 мл); снижение риска

В пользу комбинированной терапии

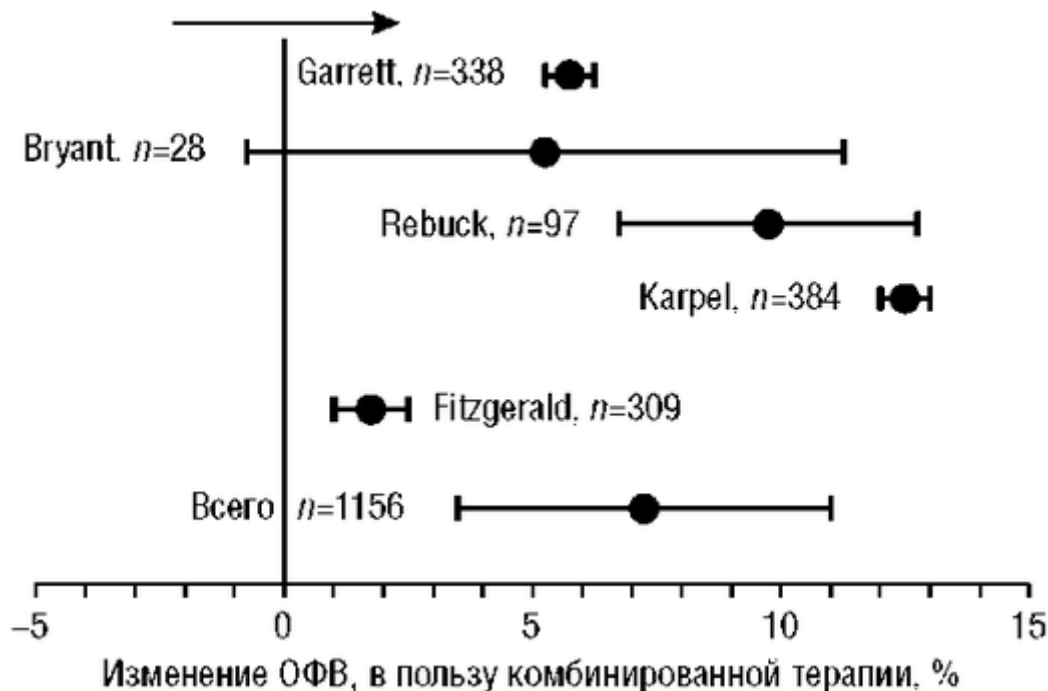


Рис. 14.1. Изменение ОФВ₁ при терапии β_2 -агонистом и комбинацией ипратропия бромид/ β_2 -агонист (Stoodley R.G., Aaron S.D., Dales R.E., 1999)

госпитализации (ОР 0,73; 95% ДИ 0,53-0,99); более выраженный эффект был достигнут у больных с наиболее тяжелой бронхиальной обструкцией [27] (рис. 14.1).

По данным различных исследований, наиболее выраженный эффект комбинированной терапии сальбутамол + ипратропия бромид отмечается у больных

тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ <1,0 л) [28], с признаками вирусной инфекции верхних ДП [29] и у больных, не принимавших β₂-агонисты в поледние 6 ч [30].

Небулайзерная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких

Назначение ингаляционных бронходилататоров - одно из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ. Даже небольшое повышение проходимости ДП у больных ХОБЛ может привести к снижению сопротивления ДП и динамической легочной гиперинфляции, уменьшению работы дыхания и значительному улучшению клинических симптомов [31].

Традиционно больным с обострением ХОБЛ назначают либо короткодействующие β₂-агонисты (сальбутамол), либо ипратропия бромид [32]. Эффективность β₂-агонистов и ипратропия бромида при обострении ХОБЛ примерно одинакова [33], преимуществом β₂-агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов - высокая безопасность и хорошая переносимость [34, 35]. Таким образом, в качестве терапии первой линии при обострении ХОБЛ возможен либо выбор ипратропия бромида, либо β₂-агониста [36].

В исследовании Naig и соавт. было показано, что при обострении ХОБЛ доза небулизированного сальбутамола 2,5 мг по своему бронхо-расширяющему эффекту не уступает дозе 5 мг, однако сопровождается меньшим числом побочных эффектов [37]. При тяжелом обострении ХОБЛ кратность введения сальбутамола может быть значительно увеличена - возможно назначение препарата каждые 30-60 мин до достижения клинического эффекта [38]. Такие большие дозы β₂-агонистов при обострении ХОБЛ по сравнению с периодом стабильного течения заболевания объясняются повышением клиренса препаратов вследствие значительного увеличения общего метаболизма. Оптимальная доза ипра-тропия бромида при использовании небулайзера у больных с обострением ХОБЛ составляет 0,5 мг, дальнейшее повышение дозы препарата не приводит к дополнительному бронхорасширяющему эффекту [39].

Многие национальные и международные руководства рекомендуют при обострении ХОБЛ использование комбинированной терапии, например сальбутамол + ипратропия бромид [40, 41]. Место комбинированной терапии β₂-агонист + ипратропия бромид при ведении больного с обострением ХОБЛ на протяжении многих лет является предметом дискуссий. В настоящее время многие эксперты рассматривают комбинированную терапию как оптимальную стратегию ведения обострения ХОБЛ [42], особенно при лечении больных ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью [43].

Преимущество комбинированной терапии при обострении ХОБЛ показано в работе Fernandez и соавт.: комбинация фенотерола и ипра-тропия бромида у пациентов с ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), получающих респираторную поддержку, оказалась значительно эффективнее по влиянию на показатели механики дыхания (уровни давления в дыхательных путях, «внутреннее» положительное давление в альвеолах, инспираторное сопротивление), чем монотерапия ипратропия бромидом ($p < 0,05$) [44].

В исследование Rebusk и соавт. был включен 51 больной с обострением ХОБЛ (ОФВ₁ <70%), поступивший в отделение неотложной помощи. Все пациенты были разделены на 3 группы терапии: получали либо монотерапию фенотеролом, либо монотерапию ипратропия бромидом, либо комбинированную терапию, включавшую

оба бронходи-лататора [25]. Через 90 мин после ингаляции повышение ОФВ₁ во всех трех группах было практически одинаковым.

Мы провели сравнение двух схем небулайзерной терапии - комбинации сальбутамол + ипратропия бромид и монотерапии сальбутамо-лом у 50 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (среднее ОФВ₁ 0,72 л, среднее парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_aO₂) 46 мм рт.ст.) [45]. Все больные также получали пероральные ГКС, антибиотики, кислород и, при необходимости, неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ). Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией сальбутамолом приводила к более быстрому улучшению форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и увеличению емкости вдоха (рис. 14.2). Уменьшение одышки также было достигнуто более быстро у больных, принимавших комбинацию сальбутамол + ипратропия бромид (через 1 сут: $p=0,019$). Потребность в назначении дополнительных ингаляций сальбутамола была выше у больных группы монотерапии ($p < 0,01$). Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах. Таким образом, у больных с обострением ХОБЛ ингаляционная терапия комбинацией β_2 -агонист + ипратропия бромид может рассматриваться как терапия выбора, так как она приводит к более быстрому улучшению функциональных показателей и одышки, а по числу побочных эффектов не отличается от монотерапии β_2 -агонистами.

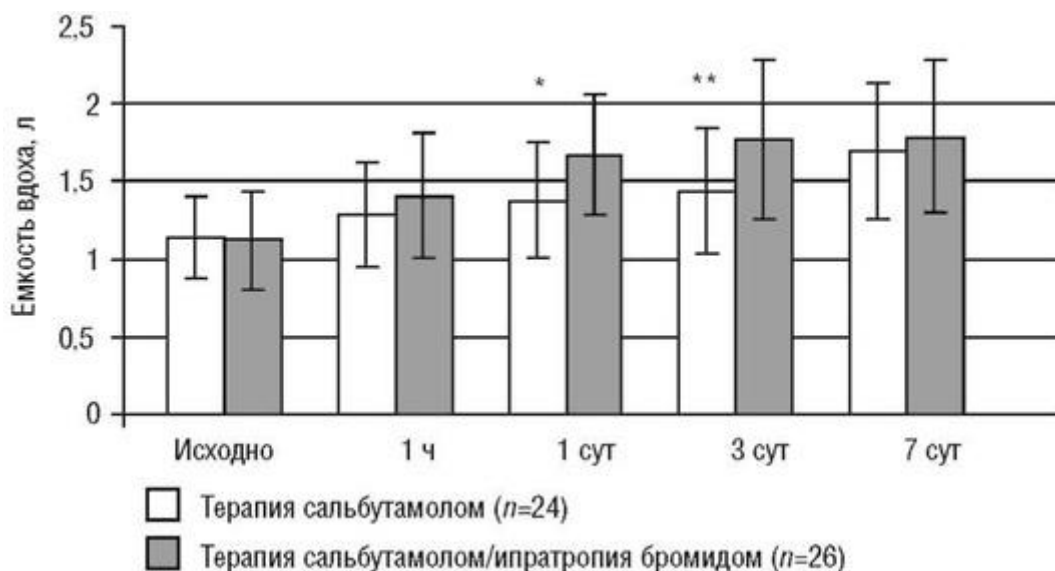


Рис. 14.2. Изменение показателя емкости вдоха у больных с обострением ХОБЛ при терапии сальбутамолом и комбинацией сальбутамол + ипратропия бромид (Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З. и др., 2007). * $p=0,010$; ** $p=0,015$

Длительная поддерживающая небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких

Если роль небулайзеров в интенсивной терапии редко ставится под сомнение, то их значение в длительной поддерживающей терапии у больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями до конца не установлено. В идеале выбор устройств доставки аэрозоля для длительного использования должен быть основан на научных доказательствах эффективности того или иного устройства. Dolovich и соавт. провели систематический обзор РКИ, в которых один и тот же лекарственный препарат (бронходилататор или ГКС) назначали больным БА или ХОБЛ с помощью различных устройств доставки [46]. Метаанализы, выполненные в ходе данного исследования, не показали значительных различий между типами устройств доставки ни по одному из критериев эффективности (клинические симптомы, функциональные показатели) ни в одной из групп пациентов. Побочные эффекты ингаляционной

терапии были минимальными и зависели от дозы лекарственного препарата. На основании анализа Dolovich и соавт. рекомендовали для выбора устройства доставки аэрозолей бронходилататоров или ГКС использовать следующие критерии:

- способность больного правильно использовать устройство доставки;
- предпочтение пациента при использовании того или иного устройства;
- доступность комбинации лекарство/устройство доставки;
- возможность обучения больного правильной ингаляционной технике;
- стоимость терапии.

Несмотря на то что ДАИ и ДПИ являются эффективными, удобными и недорогими устройствами для проведения ингаляционной терапии, некоторые пациенты не способны правильно использовать данные устройства, и небулайзерная терапия у данной категории больных более эффективна, чем терапия с помощью портативных устройств. В то время как в настоящее время нет веских доказательств преимущества небулайзерной терапии перед терапией с помощью портативных устройств доставки, Британское торакальное общество (British Thoracic Society) рекомендует использование небулайзеров у тех больных, у которых не достигается координация «больной-ингалятор» (например, у наиболее тяжелых больных), или в тех случаях, когда портативные ингаляторы оказались неэффективными [47]. В руководстве GOLD [Международные клинические рекомендации по ведению хронической обструктивной болезни легких (от англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)] показаниями к небулайзерной терапии в домашних условиях является доказанное преимущество данного вида терапии у больного (индивидуально) перед обычной аэрозольной терапией с помощью ДАИ или ДПИ [2]. Если значительное улучшение у больного достигается во время пробного периода небулайзерной терапии, то пациенту в дальнейшем можно рекомендовать использование этой терапии. Эффективность длительной поддерживающей ингаляционной терапии с помощью небулайзеров изучалась в нескольких исследованиях.

В исследовании O'Driscoll и соавт. проводился анализ эффективности небулайзерной терапии у 34 больных ХОБЛ тяжелого течения [48]. Исходно все больные в течение 2 нед принимали привычную для них терапию с помощью ДАИ. Затем в течение последующих 2 нед им назначали высокие дозы комбинированной терапии (тербуталин 250 мкг и ипратропия бромид 20 мкг 4 раза в сутки) через ДАИ и спейсер. И если состояние больных не улучшалось во время проведения последнего вида терапии, больным предлагалась небулайзерная терапия: сальбутамол 5 мг 2 раза в сутки в течение 1-го месяца затем ипратропия бромид 0,5 мг 2 раза в сутки в течение 1-го месяца, и затем комбинация сальбутамол + ипратропия бромид 5/0,5 мг 2 раза в сутки в течение 1-го месяца. Результаты исследования представлены в табл. 14.2. Таким образом, приблизительно 2/3 больных с тяжелой ХОБЛ предпочли дальнейшее проведение ингаляционной терапии с помощью небулайзера, несмотря на то что до этого предпринимались попытки оптимизации терапии с помощью ДАИ.

Таблица 14.2. Выбор больными хронической обструктивной болезнью легких устройства для длительной ингаляционной терапии

Устройство для ингаляционной терапии	Количество больных, %
Обычные ДАИ или ДПИ	9
ДАИ и спейсер	26
Небулайзерная терапия ипратропия бромидом	12
Небулайзерная терапия сальбутамолом	21
Небулайзерная терапия комбинацией сальбутамол + ипратропия бромид	32

Примечание: ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ - дозированный порошковый ингалятор.

Goodman и соавт. провели наблюдение за 98 больными ХОБЛ (средний ОФВ₁ 0,9 л), получавшими небулайзерную терапию в домашних условиях [49]. У всех больных до начала исследования на фоне терапии ДАИ и ДПИ отмечались персистирующие симптомы заболевания, и поэтому они были переведены на ингаляционную терапию с помощью небулайзера. Все больные получали последовательную небулайзерную терапию изотоническим раствором натрия хлорида, сальбутамолом и комбинацией сальбутамола и ипратропия бромид, каждый вид терапии - в течение одной недели. На протяжении 3 нед исследования больным проводили ежедневный мониторинг ПСВ. Улучшение ПСВ >15% на фоне небулайзерной терапии было отмечено у 28 (28,6%) больных. Из этих 28 больных 93% также отметили и субъективное улучшение, причем большинство больных (16) лучше всего ответили на комбинированную терапию сальбутамолом и ипратропия бромид.

Morrison и соавт. изучали эффективность домашней небулайзерной терапии у 20 больных тяжелой ХОБЛ (средний ОФВ₁ 0,8 л) [50]. Всем больным проводилась последовательная терапия: обычными ингаляторами ДАИ/ДПИ (вводный период); небулайзерная терапия комбинацией фенотерола 1,25 мг и ипратропия бромид 0,5 мг; небулайзерная терапия изотоническим раствором натрия хлорида; обычными ингаляторами ДАИ/ДПИ (период выведения), каждый этап терапии продолжался 3 нед. В конце каждого этапа терапии больным проводилось исследование ОФВ₁, тест с 5-минутной ходьбой (5-МХ) и оценка одышки (по визуальной аналоговой шкале) в конце нагрузки, кроме того, больные самостоятельно 2 раза в сутки оценивали свою ПСВ. Положительный ответ на активную терапию определялся как прирост ПСВ более 15% и 20 л/мин по сравнению с небулайзерной терапией изотоническим раствором натрия хлорида. Одиннадцать из 20 больных ХОБЛ (55%) имели положительный ответ на небулайзерную терапию комбинацией фенотерол + ипратропия бромид. У этих же больных наблюдались достоверное повышение дистанции в тесте 5-МХ, снижение одышки в конце теста и снижение числа ингаляций короткодействующих бронхо-литиков по потребности. Таким образом, авторы исследования сделали выводы, что у больных ХОБЛ, не отвечающих на терапию портативными ингаляторами, хороший эффект ингаляционной терапии может быть достигнут с помощью небулайзеров, и что лучшим предиктором хорошего ответа является домашнее мониторирование ПСВ.

До недавнего времени не было никаких данных об изменении качества жизни больных при назначении небулайзерной ингаляционной терапии. Одним из первых исследований, ответивших на данный вопрос, стало недавно опубликованное исследование DART (Duoneb Answering for Respiratory Therapy) [51]. В данное исследование были включены 140 больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ 1,2 л), которые были рандомизированы в три группы терапии: 1) небулайзерная терапия комбинацией сальбутамол + ипратропия бромид 3,0/0,5 мг 4 раза в сутки; 2) терапия ДАИ комбинацией сальбутамол + ипратропия бромид 120/20 мкг 4 раза в сутки; 3) небулайзерная терапия комбинацией сальбутамол + ипратропия бромид 3,0/0,5 мг 2 раза в сутки (утром и перед сном) + терапия ДАИ комбинацией сальбутамол + ипратропия бромид 120/20 мкг 2 раза в сутки (в дневное время). Общая продолжительность исследования составила 3 мес. Исследование DART показало, что не-булайзерная терапия не приводила к ухудшению качества жизни больных ХОБЛ. Более того, комбинированная терапия с помощью небулайзера утром и вечером и с помощью ДАИ в дневные часы привела к улучшению качества жизни: снижение числа баллов в домене «симптомы» опросника для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия ($p=0,02$) (рис. 14.3) и улучшение симптомов в ежедневных дневниках больных ($p < 0,05$). Таким образом, наилучшее качество жизни было отмечено именно у больных 3-й группы,

что в настоящее время открывает новые перспективы терапии больных ХОБЛ: добавление двукратной небулайзерной терапии к обычной терапии с помощью ДАИ и ДПИ позволяет уменьшить симптомы заболевания и улучшить качество жизни больных ХОБЛ.

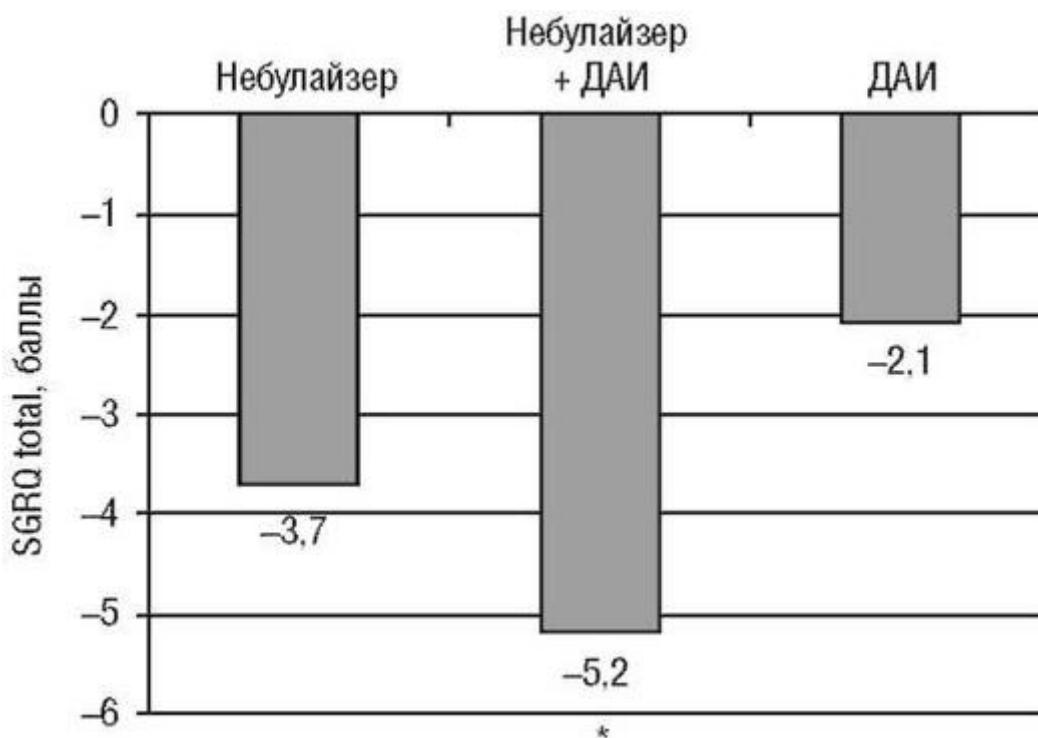


Рис. 14.3. Влияние выбора устройства доставки на эффективность терапии ХОБЛ: качество жизни [шкала SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire)] через 6 нед ингаляционной терапии (Адаптировано из: Tashkin D., Klein G., Colman S.S. et al., 2007). * $p < 0,05$

Относительно недавно в некоторых странах (в основном в США) стали доступны для небулайзерной терапии длительно действующие β_2 -агонисты ([формотерол](#), Арформотерол[®]) и длительно действующие антихолинергики ([гликопиррония бромид](#) и Ревефенацин[®]) [52-55]. Продолжительность эффекта данных препаратов - не менее 12 ч, для Ревефенацина[®] - до 24 ч [52-55]. Данная терапия показана пациентам с тяжелой ХОБЛ и неудовлетворительной ингаляционной техникой с помощью всех доступных портативных ингаляторов. Пока ни один из длительно действующих бронходилататоров для небулайзерной терапии не зарегистрирован в Российской Федерации.

Заключение

Несмотря на то что ДАИ и ДПИ являются эффективными, удобными и недорогими устройствами для проведения ингаляционной терапии, многие пациенты (во время обострений, больные с тяжелыми заболеваниями, пожилые) не способны правильно использовать данные устройства, и небулайзерная терапия у данной категории больных более эффективна, чем терапия с помощью портативных устройств. К числу основных препаратов, которые в настоящее время используются для небулайзерной терапии БА и ХОБЛ относятся бронходилататоры ([сальбутамол](#), [ипратропия бромид](#) и их комбинация). В настоящее время имеется надежная доказательная база для использования перечисленных препаратов для терапии и обострений, и тяжелых хронических заболеваний.

Глава 15. НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ: МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (С.Н. АВДЕЕВ)

Введение

Основным способом доставки ИГКС в ДП больного являются дозированные ингаляторы (со спейсерами или без них) и порошковые ингаляторы. Однако существуют больные с заболеваниями ДП, которые либо не способны использовать портативные типы устройств доставки, либо у которых терапия ИГКС в максимальных дозах не приносит должного эффекта. Такие больные для контроля заболевания вынуждены прибегать к использованию системных ГКС, что неизбежно сопровождается тяжелыми побочными реакциями. Относительно недавно появилась важная альтернатива системным стероидам - доставка ИГКС в ДП больного с помощью небулайзера. Достоинства небулайзерной терапии: возможность доставки большой дозы препарата; отсутствие необходимости выполнения форсированных маневров и четкой координации вдоха с высвобождением препарата, то есть использование небулайзера возможно в ситуациях, когда тяжесть состояния пациента, его возраст и его низкая кооперация не позволяют правильно использовать другие ингаляторы [1]. Одно из первых исследований (1987), посвященных использованию небулизированного будесонида, показало его высокую эффективность у больного тяжелой стероидозависимой БА [2]. В течение последующих 25 лет в мире был накоплен значительный опыт использования небулайзерной терапии ИГКС при тяжелых заболеваниях ДП у взрослых и детей, при острых и хронических состояниях.

В России, как и в большинстве стран мира, основным ИГКС, используемым для небулизации, является будесонид (Пульмикорт*, суспензия для ингаляций).

Показания к терапии ИГКС с помощью небулайзера можно представить следующим образом:

- обструктивные заболевания ДП у детей (БА, бронхиолит, бронхолегочная дисплазия, МВ), неспособных использовать другие устройства доставки аэрозоля;
- обструктивные заболевания ДП у пожилых (БА, ХОБЛ), неспособных использовать другие устройства доставки аэрозоля;
- тяжелая стероидозависимая БА у детей и взрослых - как альтернатива системным стероидам;
- плохо контролируемая БА;
- обострение БА у детей и взрослых - как альтернатива системным стероидам;
- обострение ХОБЛ - как альтернатива системным стероидам;
- заболевания ДП у больных любого возраста, неспособных к правильному использованию портативных устройств доставки аэрозоля.

Высокая эффективность и безопасность терапии небулизированным будесонидом при хронической БА у детей была продемонстрирована в пяти крупных РКИ, включавших в общей сложности 1748 детей в возрасте от 6 мес до 8 лет [3-7].

Выбор оптимального устройства доставки

Эффективность терапии ИГКС зависит не только от их химической структуры, но и от вида и от устройства доставки аэрозоля в ДП. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно простым в использовании, надежным и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания.

Чаще всего в клинической практике для ингаляции с помощью небулайзеров используются лекарственные формы в виде растворов. Принцип генерации аэрозоля из суспензий, являющихся основой препаратов будесонида для небулайзерной терапии (например, Пульми-корта[®], суспензии), имеет значительные отличия. Суспензия состоит из нерастворимых твердых частичек, взвешенных в жидкой среде (воде). При небулизации суспензии препарата каждая частичка аэрозоля является потенциальным носителем для твердой частицы, поэтому при ингаляции суспензий очень важно, чтобы размер частиц суспензированного препарата не превышал размер частиц раствора (то есть 3-5 мкм). Средний диаметр частиц суспензии Пульмикорта[®] составляет 2,2-2,9 мкм [8]. Таким образом, частицы суспензии Пульмикорта[®] имеют оптимальные размеры для ингаляций, что и объясняет их преимущество перед использовавшейся ранее суспензией беклометазона дипропионата, частицы которой имели вытянутую форму, длиной часто превышавшей 10 мкм (рис. 15.1) [8].

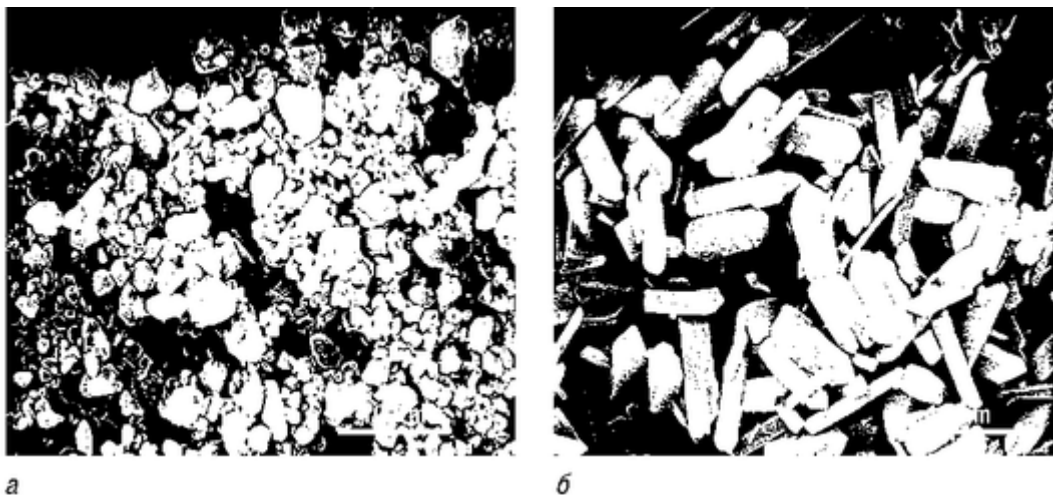


Рис. 15.1. Электронная микроскопия частиц суспензий глюкокортикоидов: а - будесонид (Пульмикорт[®]); б - беклометазона дипропионат

Для эффективной ингаляции будесонида рекомендовано использовать только определенные типы небулайзеров. При сравнении продукции аэрозоля будесонида при использовании трех разных небулайзеров в исследовании *in vitro* было установлено, что небулайзер PARI LC Plus (PARI GmbH, Германия) при всех изученных диапазонах ДО (50, 150 и 600 мл) превосходил небулайзеры Ventstream (Respironics, США) и Cirrus (Intersurgical, США) по параметру выхода аэрозоля ($p < 0,01$) [9]. В РКИ Dahlstrom и соавт. сравнивали *in vivo* эффективность различных небулайзеров для ингаляции будесонида у 12 здоровых добровольцев, оказалось, что максимальная депозиция препарата достигалась при использовании небулайзеров PARI LC Plus и Maxin MA-2 (Clinova Medical AB, Швеция) и составляла в среднем 15-16% [10].

УЗ-небулайзер - малоэффективная система доставки лекарственных суспензий. В исследовании Nikander и соавт. было установлено, что при использовании УЗ-небулайзера доставленная доза будесонида приблизительно в 3 раза ниже по

сравнению со струйным, поэтому УЗ-небулайзеры не рекомендуются для ингаляции будесонида [11].

В то же время мембранные небулайзеры могут быть использованы и для небулизации суспензий. В исследовании *in vitro* Yoshiyama и соавт. показали, что Omron MicroAir NE-U22V (Omron, Япония) способен эффективно производить аэрозоль из суспензии будесонида, при этом в аэрозоль попало около 70% дозы будесонида [12].

Особенности применения небулизированного будесонида при стабильном течении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Пожилые больные бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких

Несмотря на то что небулайзерная терапия ИГКС может использоваться в любом возрасте, для пожилых больных, неспособных правильно использовать другие устройства доставки аэрозоля, она может иметь особое значение. Marcus и соавт. на основе базы данных больных Phar-Metrics Database (США) изучили влияние небулайзерной терапии суспензией будесонида на использование ресурсов здравоохранения у пожилых больных [13]. Были проанализированы данные больных старше 50 лет, пользующихся небулайзерной терапией будесонидом более 1 года (в 1999-2003 гг.), и проведено сравнение числа госпитализаций и обращений за медицинской помощью больных в течение 6 мес до начала ингаляционной терапии ИГКС и в течение 6 мес после начала использования небулайзерной терапии.

Из общего числа больных (2178), пользующихся небулайзерной терапией будесонидом, для анализа были отобраны данные 668 человек, из которых 57,4% имели диагноз «бронхиальная астма» и 52,1% - «хроническая обструктивная болезнь легких». Назначение небулайзерной терапии будесонидом пожилым больным привело к уменьшению числа курсов терапии системными ГКС [48,0 vs 38,8%; отношение шансов (ОШ) 0,7; 95% ДИ 0,5-1,0; $p=0,03$]. Кроме того, сократилось число визитов больных в отделение неотложной терапии: 20,2 и 15,0% больных до и после начала ингаляционной терапии соответственно (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,45-1,09; $p=0,12$); а также уменьшилось число госпитализаций больных в стационар: 20,5 и 17,5% больных до и после начала ингаляционной терапии соответственно (ОШ 0,8; 95% ДИ 0,54-1,27; $p=0,38$) (рис. 15.2). Использование небулайзерной терапии не сопровождалось повышением общей стоимости терапии больных.

Таким образом, данное ретроспективное исследование продемонстрировало, что у пожилых больных БА и ХОБЛ небулайзерная терапия будесонидом приводит к уменьшению использования ресурсов здравоохранения, то есть к уменьшению числа госпитализаций и обращений больных за медицинской помощью, и при этом не повышает общую стоимость лечения.



Рис. 15.2. Снижение использования ресурсов здравоохранения после начала терапии небулизированным будесонидом у пожилых больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (Marcus P., Orpenheimer E.A., Patel P.A. et al., 2006): ОНТ - отделение неотложной терапии

Стероидозависимая бронхиальная астма

В настоящее время доказано, что в патогенезе БА основное место принадлежит процессу воспаления слизистых оболочек бронхов, и БА рассматривается как хроническое воспалительное заболевание ДП [14]. ГКС - наиболее эффективные противовоспалительные препараты, используемые в терапии БА. Основное место при длительном лечении БА играют ИГКС, которые по сравнению с системными стероидами имеют более безопасный клинический профиль, то есть при сравнимой высокой клинической эффективности сопровождаются значительно меньшим числом побочных эффектов. По мнению ведущих экспертов, ИГКС - препараты первой линии при всех формах хронической пер-систирующей БА [14], а их внедрение в клиническую практику - это революционное событие в терапии БА [15].

Во всех возрастных группах больных БА есть пациенты, плохо отвечающие на обычную терапию ИГКС. Причины:

- плохой комплаенс к ингаляционной терапии;
- недостаточная доза ИГКС;
- неудовлетворительная ингаляционная техника;
- стероидорезистентность (у небольшой группы больных).

Несмотря на то что системные ГКС высокоэффективные противовоспалительные препараты, риск развития тяжелых, инвалидизирующих осложнений очень велик, поэтому надо всегда стремиться к переходу от системных к ингаляционным формам ГКС. В данной ситуации замена ингаляционного устройства на небулайзер позволяет разрешить потенциально корригируемые проблемы, связанные с терапией ИГКС (повышение дозы ИГКС, улучшение ингаляционной техники и, возможно, комплаенса к терапии), что, в свою очередь, позволяет либо прекратить прием, либо уменьшить дозу системных стероидов.

Одно из первых открытых исследований, посвященных изучению эффективности будесонида, доставляемого в ДП с помощью небулайзера, у взрослых, больных БА, провели Otulana и соавт. [16]. В исследование были включены 18 больных (возраст 9-62 года) со стероидозависимой БА, нуждавшихся в приеме суточной дозы преднизолона более 7,5 мг на протяжении не менее 2 лет и также принимавших

ингаляционные ГКС в виде дозированных ингаляторов: беклометазон 1200 мкг/с или будесонид 1600 мкг/с. Всем больным в течение 12- 18 мес назначали небулизированный будесонид в дозе 4-8 мг/с, в результате чего 14 больных полностью прекратили прием стероидов внутрь и 3 больных уменьшили дозу системных ГКС до 1/3-1/2 от первоначальной дозы. Все пациенты отметили субъективное улучшение клинических симптомов, достоверно повысились показатели ПСВ: от 238±119 до 286±130 л/мин ($p < 0,05$) и значительно снизилась частота госпитализации в стационар: от 1,5±1,8 до 0,9±1,1 раза в год ($p=0,05$) (рис. 15.3).

В рандомизированное двойное слепое исследование Conolly и соавт. были включены 76 больных тяжелой стероидозависимой БА, принимавших более 5 мг преднизолона в сутки. В течение 15 нед больные одной группы в дополнение к преднизолону принимали небулизированный будесонид 2 мг × 2 раза в сутки ($n=8$), а другая группа - плацебо ($n=36$). У больных, принимавших ингаляционный будесонид, было отмечено более чем в 2 раза снижение числа обострений БА ($p < 0,05$), кроме того, у этих же больных наблюдалось значительное улучшение клинических симптомов (кашель, одышка, ночные симптомы и ночные расстройства сна) (рис. 15.4) [17].

Пока нет ответа на важный вопрос: является ли эффект приема стероидов с помощью небулайзера следствием преимущества ингаляционной

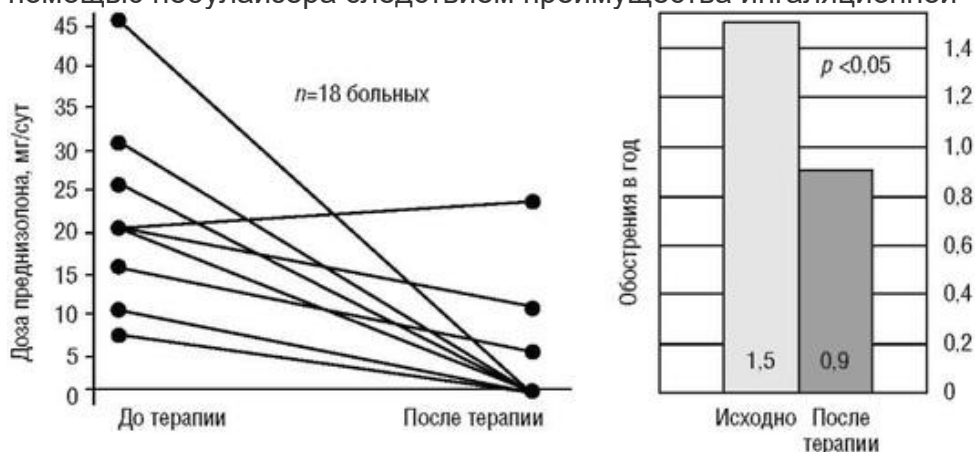


Рис. 15.3. Небулизированный будесонид у больных со стероидозависимой бронхиальной астмой: снижение дозы системных стероидов и уменьшение числа обострений (Otulana V.A., Varma N., Bullock A. et al., 1992)

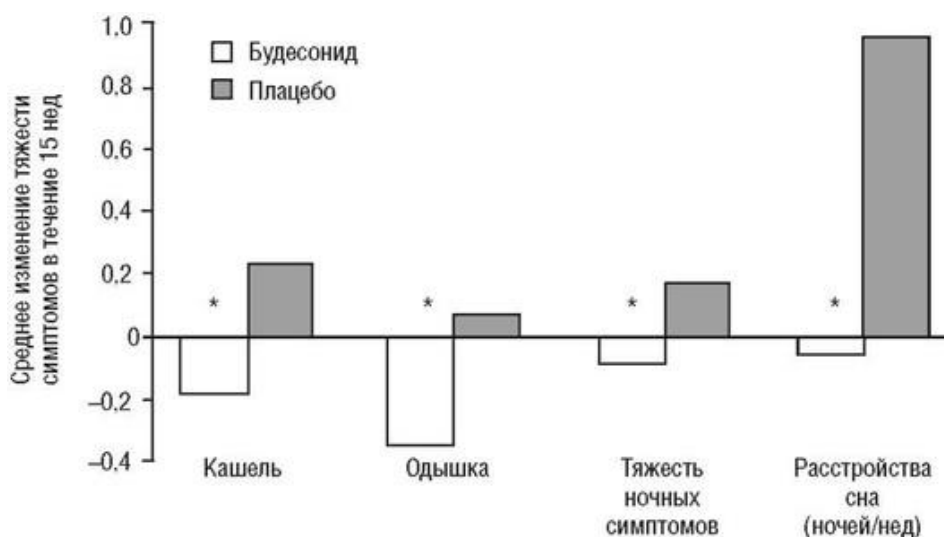


Рис. 15.4. Влияние будесонида на симптомы у взрослых больных бронхиальной астмой (Conolly K.C., Peake M.D., Halpin D.M.G. et al., 2000). * $p < 0,05$

техники или просто отражением повышения дозы ГКС. Получены данные, согласно которым хорошая эффективность ГКС при использовании небулайзеров может быть просто связана с более высокой дозой препарата. В любом случае существует группа больных тяжелой хронической БА, которые способны правильно использовать лишь одно устройство доставки аэрозоля - небулайзер. Таким образом, у больных стероидозависимой БА, имеющих сложности с переходом от пероральных на ингаляционные ГКС, терапия будесонидом с помощью небулайзера позволяет снизить общую дозу системных ГКС и значительно уменьшить побочные эффекты стероидной терапии.

Неконтролируемая бронхиальная астма

Относительно недавно Gawchik и соавт. были представлены результаты наблюдения за больными с тяжелой неконтролируемой БА, у которых улучшение течения заболевания было достигнуто только при использовании небулизированного будесонида [18]. До назначения небулайзерной терапии все больные получали высокие дозы ИГКС с помощью ДАИ. Наблюдение за больными продолжалось около 5 лет. Терапия будесонидом в дозе 1 мг 2 раза в сутки привела к улучшению показателей ПСВ, уменьшению числа визитов к врачу и курсов системных ГКС, то есть в целом к улучшению контроля БА. Впоследствии у большинства больных БА удалось уменьшить дозу будесонида до 0,5 мг 2 раза в сутки, а у одного больного - до 0,5 мг 1 раз в сутки. Причинами большей эффективности небулайзерной терапии будесонидом по сравнению с предшествующей терапией ИГКС с помощью ДАИ оказались: плохая ингаляционная техника и низкий комплаенс к терапии при использовании ДАИ и предпочтение больными небулайзера как средства доставки ингаляционных препаратов. Таким образом, у ряда больных небулайзерная терапия будесонидом позволяет добиться лучшего контроля БА.

Самое крупное РКИ по изучению эффективности суспензии будесонида у взрослых больных с неконтролируемой БА проведено Mighry и соавт. [19]. В исследование были включены 768 больных старше 12 лет (из них старше 17 лет - 92,5%), которые раньше принимали ИГКС с помощью дозированных ингаляторов. Пациентам в течение 12 нед назначали будесонид через небулайзер в разных дозах: 0,5 мг 4 раза в сутки, 1,0 мг 2 раза в сутки, 2,0 мг 2 раза в сутки или будесонид через ДПИ 0,4 мг 2 раза в сутки. В ходе исследования не было отмечено различий между группами пациентов по функциональным показателям, дневным и ночным симптомам, частоте использования коротко действующих бронхолитиков, а также по достижению контроля над астмой. Эффект дозы небулайзерного будесонида 1,0 мг 2 раза в сутки оказался наиболее сходен с дозой будесонида через ДПИ 0,4 мг 2 раза в сутки: у больных данных групп терапии были отмечены сходные уровни сывороточного будесонида и улучшение добронходилатационных параметров ОФВ₁ (0,08 vs 0,12 л). Все режимы терапии хорошо переносились больными.

Небулизированный будесонид при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Роль глюкокортикоидов при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Системные ГКС рассматриваются как препараты первой линии терапии обострений БА [14]. Многочисленные РКИ показали, что использование системных ГКС у больных с обострением БА, в том числе и с тяжелым обострением БА, приводит к более

быстрому разрешению бронхиальной обструкции [20] и значительно снижает риск рецидивов обострения БА после выписки из стационара [21].

Традиционными компонентами терапии обострения ХОБЛ являются бронхолитики, антибиотики и кислородотерапия [22]. В нескольких РКИ, проведенных в течение последнего десятилетия, получены доказательства о положительной роли ГКС при обострении ХОБЛ: показана способность системных ГКС улучшать функциональные показатели ($ОФВ_1$) и параметры оксигенации (P_aO_2), снижать риск «неудач» терапии и сокращать длительность пребывания больных в стационаре [22-24].

Однако, к сожалению, авторы многочисленных исследований, посвященных эффективности системных ГКС при обострениях БА и ХОБЛ, очень редко обращали внимание на развитие побочных эффектов при применении этого вида терапии. Даже короткие, но частые курсы терапии системными ГКС у больных БА и ХОБЛ могут приводить к развитию тяжелых нежелательных реакций [24-26]. Кроме того, системные стероиды имеют относительно медленное начало действия - их эффект наступает не ранее чем через 6-24 ч от начала терапии [27].

В качестве альтернативы системным ГКС рассматриваются ИГКС, их преимуществом является гораздо меньший риск развития побочных эффектов [28]. В то же время получены данные о более быстром действии ГКС при их ингаляционном назначении (в течение 1-3 ч) [29-31]. В современной редакции руководства GINA 2019 г. ИГКС рассматриваются как «эффективные препараты для терапии обострений БА» (уровень доказательства В) [14].

Обострение бронхиальной астмы

При хронической БА ИГКС имеют значительное преимущество перед системными стероидами по соотношению эффективность/безопасность [28], поэтому возможность их использования у больных с обострением БА также представляет значительный интерес.

К настоящему времени выполнено несколько исследований, в которых наблюдение за больными с обострением БА проводилось в течение более длительного времени [32-37]. Во всех этих работах в качестве ИГКС была выбрана суспензия будесонида, которую назначали с помощью небулайзера.

В открытом исследовании С.И. Овчаренко и соавт. проводилось изучение эффективности и безопасности небулайзерной терапии суспензией будесонида в дозе от 2 до 8 мг/с у 75 больных с тяжелым обострением БА [33]. Небулайзерная терапия будесонидом приводила к улучшению клинических симптомов (на 5-7-й день: $p=0,04$), снижению приема β_2 -агонистов короткого действия в 4-5 раз ($p < 0,05$), значительному улучшению параметров ФВД (прирост $ОФВ_1$ в 1,7-2,1 раза, $p < 0,05$), приросту SpO_2 [сатурация (уровень насыщения крови кислородом), измеренная неинвазивным (без внутреннего вмешательства) методом] (на 4,7%, $p=0,04$).

Небулайзерная терапия суспензией будесонида не сопровождалась значимыми побочными эффектами, не было отмечено нарушений кальциевого обмена.

К настоящему времени выполнено как минимум четыре РКИ, в которых проводилось сравнение эффективности режимов ингаляционных и системных стероидов у взрослых больных с обострением БА (табл. 15.1).

Обнадеживающие данные о возможности использования небулайзерной терапии будесонидом были получены в РКИ Higenbottam и соавт. [34]. Больные с тяжелым обострением БА (исходный $ОФВ_1$ 1,29- 1,42 л) были рандомизированы на две группы: 1) небулайзерная терапия суспензией будесонида 4 мг каждые 8 ч; 2) терапия преднизолоном 40 мг/с в сутки внутрь каждые 12 ч. К концу 2-х суток терапии больные в двух группах имели сходный прирост показателей $ОФВ_1$ (0,45 и 0,40 л

соответственно, $p=0,87$) (рис. 15.5). Однако у больных, получавших бу-десонид, наблюдалось более выраженное улучшение клинических показателей: уменьшение выраженности свистящих хрипов через 24 ч (эффект терапии $-0,95$; 95% ДИ $-1,76...-0,15$, $p=0,0336$) и 48 ч ($-0,79$; 95% ДИ $-1,42...-0,15$, $p=0,033$) от начала терапии (рис. 15.6). Недостатком данного исследования было малое число больных (13 пациентов).

Российское мультицентровое РКИ «ПульмикОрт при обострЕнии бронхиальной астмы: сравнение с системными стероиДАми» (ПОБЕДА) было посвящено сравнению эффективности и безопасности небу-лизированного будесонида и преднизолона, принимаемого внутрь, у больных с тяжелым обострением БА (ОФВ₁ 30-60%) [35]. В исследование были включены 93 больных БА (средний возраст 45 ± 15 лет;

Таблица 15.1. Рандомизированные контролируемые исследования, посвященные эффективности небулизированного будесонида при обострении бронхиальной астмы

Исследование (авторы)	Больные	Дизайн исследования	Основные результаты
Mitchell С.А., Alpers J.Н., Morton S.М. et al., 1995	135 больных с тяжелым обострением БА (средний возраст 33 года, ПСВ 245 ± 80 мл)	РКИ: сравнение терапии небули-зированной будесонидом (20 мг/сут) либо преднизолоном, принимаемым внутрь (160 мг/сут), либо преднизолоном, принимаемым внутрь (30 мг/сут). Все больные получали терапию бронхолитиками. Период наблюдения - 24 ч	Все схемы терапии сравнимы по влиянию на показатели ПСВ до и после приема бронхолитиков
Higgenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. et al., 2000	13 госпитализированных больных с тяжелым обострением БА (средний возраст 38 лет, ОФВ ₁ $1,29-1,42$ л)	РКИ: сравнение терапии небу-лизированным будесонидом 4 мг каждые 8 ч, либо терапии преднизолоном 40 мг внутрь каждые 12 ч. Время терапии - 48-72 ч. Все больные получали терапию бронхолитиками. Период наблюдения - 28 сут	К концу 2-х суток терапии больные в двух группах имели сходный прирост показателей ОФВ ₁ ($0,45$ и $0,40$ л, $p=0,87$). У больных группы будесонида - более быстрое снижение (через 24 и 48 ч) выраженности свистящих хрипов ($p < 0,05$) и диспноэ.
Пульмикорт* при обострении БА: сравнение с системными стероидами (ПОБЕДА) (Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др., 2006)	93 госпитализированных больных с тяжелым обострением БА (средний возраст 45 ± 15 лет; ОФВ ₁ $45\pm 12\%$, SpO ₂ $92\pm 3\%$)	РКИ: сравнение терапии небули-зированной будесонидом 2 мг 2-4 раза в сутки ($5,2\pm 1,6$ мг/с) ($n=46$), либо терапии преднизолоном 40 мг/с в сутки внутрь ($n=47$). Все больные получали терапию бронхолитиками и при необходимости - кислородом. Период наблюдения - 7 сут	Сходные изменения параметров ФВД и оксигенации в группах будесонида и преднизолона. У больных группы будесонида - более значительное уменьшение одышки (2, 5 и 7-й дни: $p < 0,05$) и снижение выраженности свистящих хрипов и участия в дыхании вспомогательных мышц ($p < 0,05$ после 3-го дня). У больных группы
Исследование (авторы)	Больные	Дизайн исследования	Основные результаты
			преднизолона чаще побочные эффекты: гипергликемия ($21,3$ vs $4,3\%$, $p=0,034$), повышение АД ($25,5$ vs $6,5\%$, $p=0,027$) и боли в эпигастрии ($12,8$ vs 0% , $p=0,037$)

<p>Ediger D., Coskun F., Kunt Uzaslan E. et al., 2006</p>	<p>30 больных со средне-тяжелым и тяжелым обострением БА (средний возраст 47±2 года; ОФВ₁ 46±5%)</p>	<p>РКИ: сравнение терапии: 1) не-булизированным будесонидом 4 мг/с (n=16); 2) метилпредни-золоном 1 мг/кг в сутки внутрь (n=7); 3) небулизированным будесонидом 4 мг/с и метилпред-низолоном 1 мг/кг в сутки внутрь (n=7). Период наблюдения - 7 сут</p>	<p>Улучшение ФВД к 7-му дню во всех группах терапии (p <0,05), достоверных различий между группами отмечено не было. Достоверный прирост ОФВ₁ (p <0,05) отмечен в 1-й день у больных 1-й и 3-й групп, а во 2-й группе прирост ОФВ₁ - на 5-й день. Значительное уменьшение выраженности совокупного клинического показателя у больных 1-й группы - на 2-й день, у больных 2-й группы - на 4-й день. Достоверных различий по числу нежелательных реакций между группами выявлено не было</p>
---	---	--	--

Примечание: АД - артериальное давление; БА - бронхиальная астма; ПСВ - пиковая скорость выдоха; РКИ - рандомизированное контролируемое исследование; ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за одну секунду; ФВД - функция внешнего дыхания; SpO₂ - сатурация (уровень насыщения крови кислородом), измеренная неинвазивным (без внутреннего вмешательства) методом.

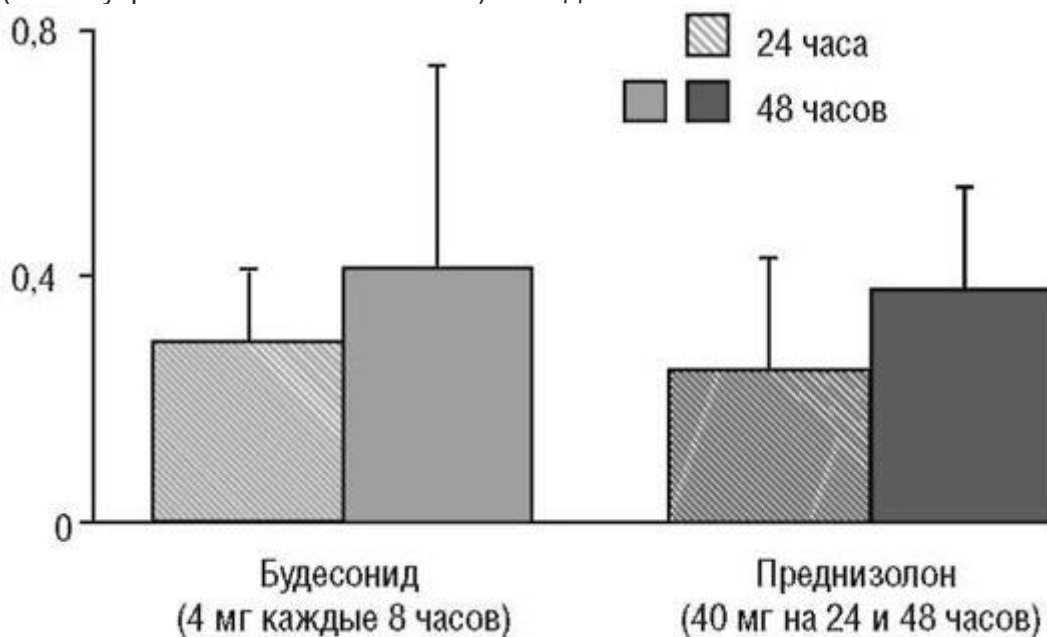


Рис. 15.5. Будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: изменение ОФВ₁ (Higgenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. et al., 2000)

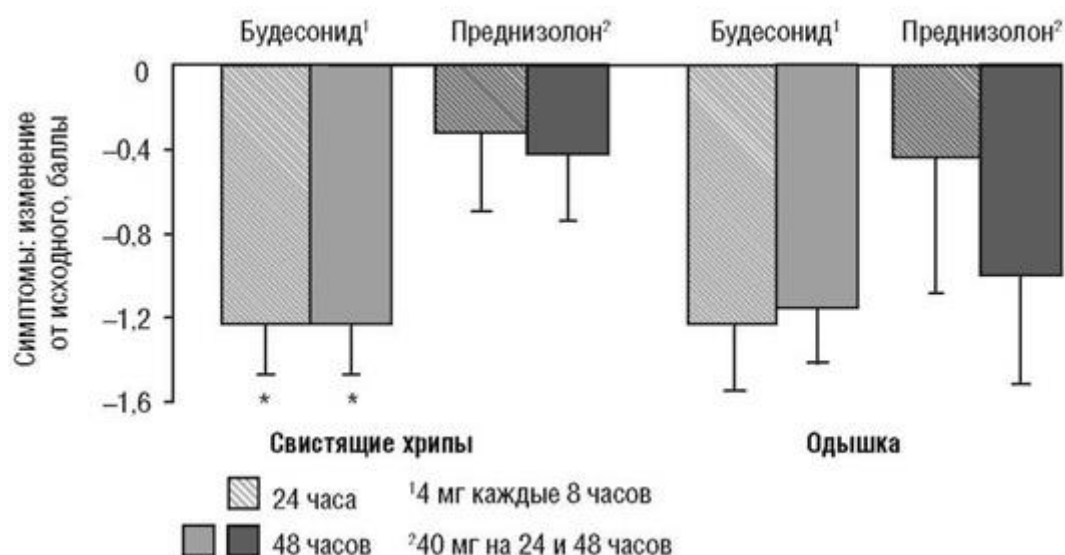


Рис. 15.6. Будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: влияние на симптомы (Higgenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. et al., 2000). * $p < 0,05$ vs преднизолона в те же сроки

ОФВ₁ 45±12%, SpO₂ 92±3%), больные были разделены слепым методом на 2 группы: 1) терапия будесонидом (Пульмикорт*) 2 мг 2-4 раза в сутки (5,2±1,6 мг/с) (n=46); 2) терапия преднизолоном 40 мг/с (n=47) в течение 7 дней 1 раз в сутки. Все больные также получали β₂-агонисты и кислород при необходимости. Терапия ингаляционным будесонидом и терапия преднизолоном, принимаемым внутрь, привела к сходным изменениям параметров ФВД (прирост ОФВ₁ через 7 дней 0,68±0,43 и 0,63±0,43 л соответственно) (рис. 15.7) и оксигенации (прирост P_aO₂ через 7 дней 5,8±11,1 и 6,0±11,2 мм рт.ст. соответственно). У больных, принимавших будесонид, наблюдалось более значительное уменьшение одышки по шкале Борга (2, 5 и 7-й дни: $p < 0,05$) (рис. 15.8). Также у пациентов группы, принимавших будесонид, наблюдалось более выраженное уменьшение свистящих хрипов и участия в дыхании вспомогательных мышц ($p < 0,05$ после 3-го дня).

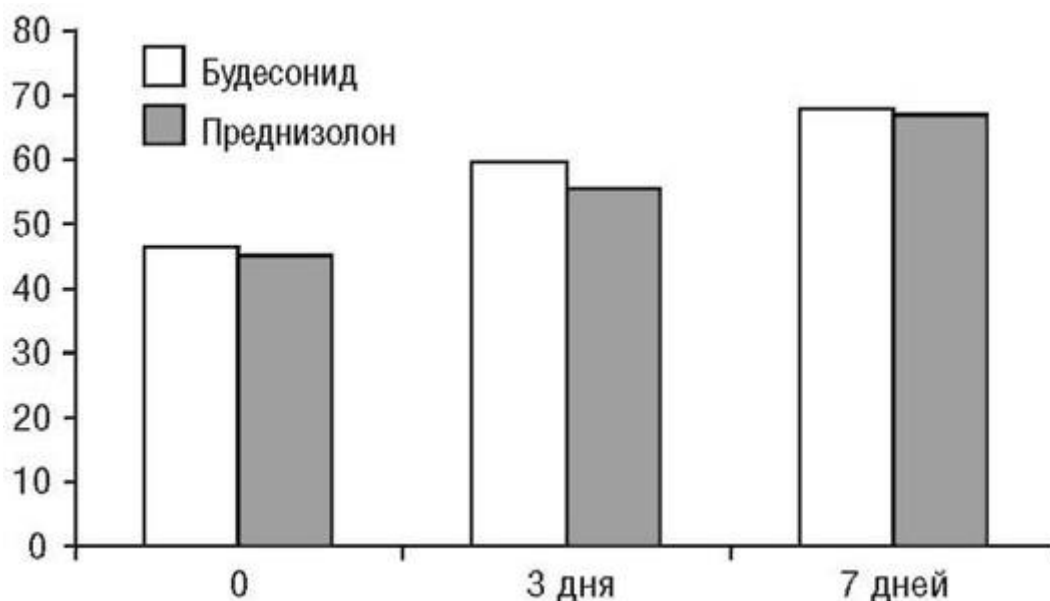


Рис. 15.7. Изменение ОФВ₁ у больных с обострением бронхиальной астмы (Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др., 2006)

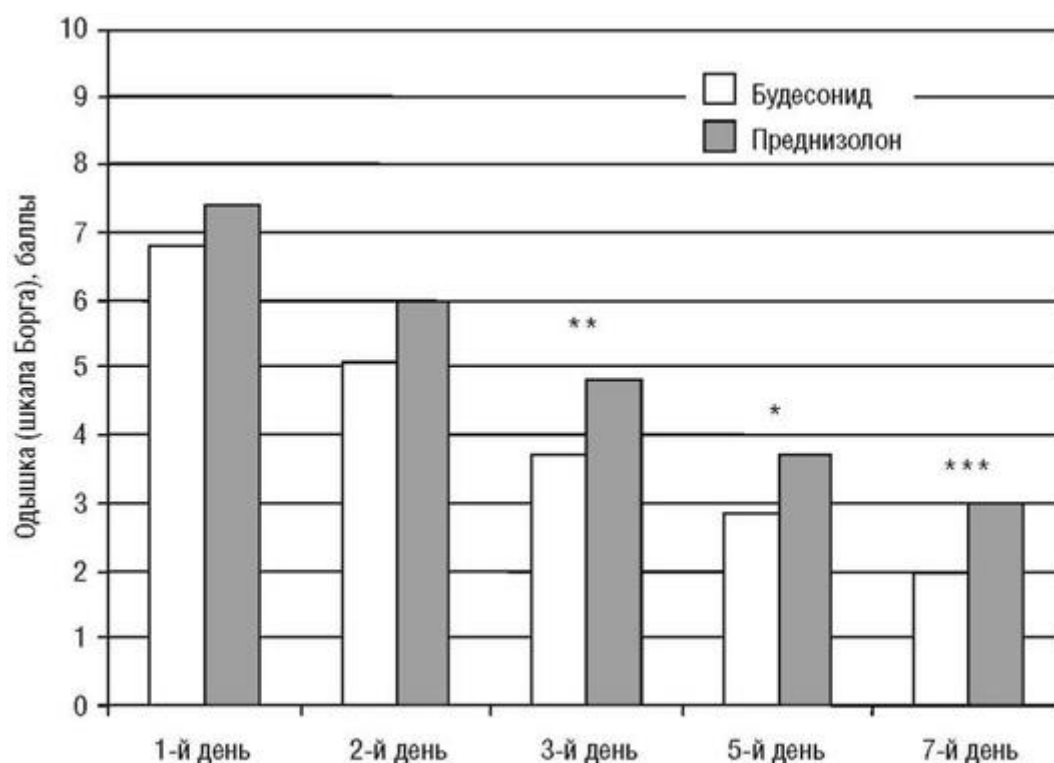


Рис. 15.8. Изменение одышки (шкала Борга) у больных с обострением бронхиальной астмы (Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др., 2006). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

У больных, принимавших преднизолон, достоверно чаще наблюдались побочные эффекты: гипергликемия (21,3 vs 4,3%, $p=0,034$), повышение АД (25,5 vs 6,5%, $p=0,027$) и боли в эпигастрии (12,8 vs 0%, $p=0,037$). Таким образом, результаты исследования продемонстрировали преимущество небулизированного будесонида перед преднизолоном, принимаемым внутрь, у больных с тяжелым обострением БА. Недавно Chian и соавт. представили результаты ретроспективного сравнительного контролируемого исследования, в котором проведено сравнение эффективности терапии будесонидом 4 мг 2 раза в сутки и преднизолоном, принимаемым внутрь, 30 мг/сут [37]. В исследование было включено 28 госпитализированных больных с обострением БА (средний возраст 26 лет, ОФВ₁ 53,6%). Время исследования составило 5 дней, все больные также получали терапию бронхолитиками. У больных групп сравнения к концу исследования были обнаружены сходные изменения ПСВ (прирост 152 и 130 л/мин в группах будесонида и преднизолон), ОФВ₁ (прирост 1,0 и 0,7 л соответственно), выраженности симптомов (снижение по шкале симптомов на 1,6 и 1,3 балла соответственно). У больных, принимавших будесонид, наблюдалось более выраженное снижение числа эозинофилов периферической крови (на 291 vs 168 клеток/мкл соответственно), но данное различие не было статистически достоверным. Таким образом, у больных с обострением БА небулизированный будесонид по своей эффективности не уступает ГКС, принимаемым внутрь.

Обострение хронической обструктивной болезни легких

Предпосылками положительного эффекта ГКС при обострении ХОБЛ являются умеренное увеличение числа эозинофилов в слизистой оболочке ДП и повышение уровня воспалительных цитокинов IL-6, то есть воспалительный ответ, который может быть подавлен кортикостероидами, в то время как при стабильном течении ХОБЛ в развитии воспаления принимают другие клеточные популяции (нейтрофилы, CD8 T-

лимфоциты) и цитокины (IL-8, ФНО α), что объясняет невысокий эффект ГКС вне обострения заболевания [38].

В настоящее время известны результаты как минимум пяти РКИ [39- 43], в которых проводилось сравнение эффективности режимов ингаляционных и системных стероидов у больных с обострением ХОБЛ.

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Maltais и соавт. проводилось сравнение эффективности ингаляционных и системных стероидов у 199 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний возраст больных около 70 \pm 8 лет, ОФВ₁ 0,8 \pm 0,3 л, P_aO₂ 65 \pm 15 мм рт.ст.), госпитализированных в стационар [39]. Всем больным в дополнение к основной терапии (бронхолитики, антибиотики и кислород) в течение 3 сут назначали либо небулизированный будесонид 2 мг каждые 6 ч ($n=71$), либо преднизолон внутрь 30 мг каждые 12 ч ($n=62$), либо плацебо ($n=66$). К концу периода исследования среднее изменение ОФВ₁ (после бронходилататора) было значительно выше у больных, принимавших ГКС, по сравнению с плацебо - будесонид vs плацебо: 0,10 л (95% ДИ 0,02-0,18 л); преднизолон vs плацебо: 0,16 л (95% ДИ 0,08-0,24 л). Различия ОФВ₁ между преднизолоном и будесонидом были незначительны: -0,06 л (95% ДИ - 0,14... -0,02 л) (рис. 15.9). По влиянию на ОФВ₁ и P_aO₂ наихудший результат терапии был отмечен в группе больных, получавших плацебо.

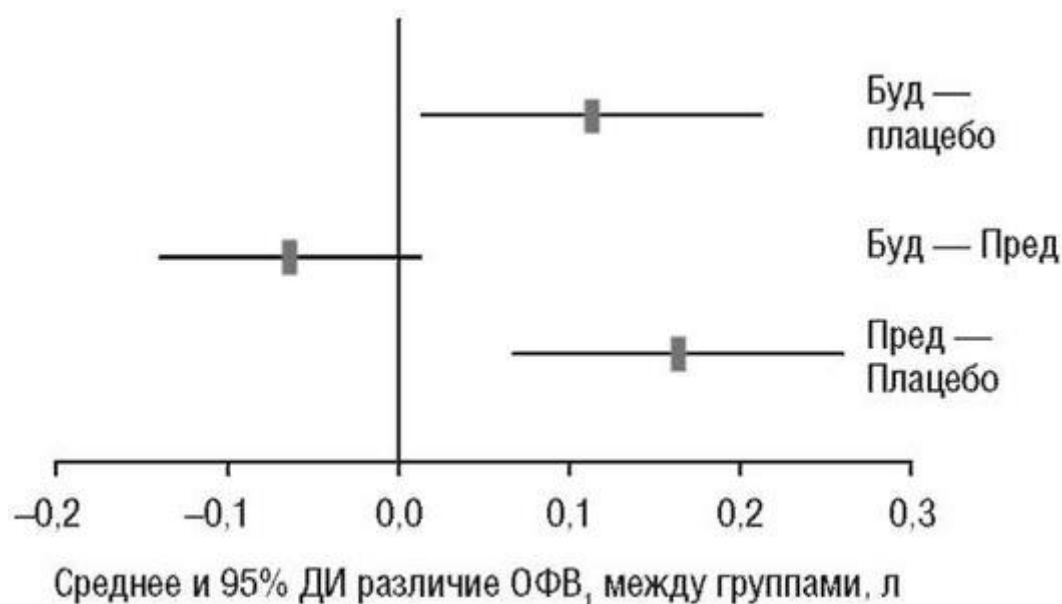


Рис. 15.9. Изменение показателя ОФВ₁ у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких на фоне терапии преднизолоном, будесонидом и плацебо (Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al., 2002): Буд - будесонид; Пред - преднизолон

По числу нежелательных реакций различия между группами терапии были недостоверны, но была отмечена тенденция к увеличению частоты их развития в группе системных ГКС (табл. 15.2). Однако, когда побочные эффекты были изучены более детально, оказалось, что в группе системных ГКС гипергликемия встречалась в 10% случаев, что в 5 раз превышало частоту развития гипергликемии в группе ИГКС. Таким образом, при обострении ХОБЛ небулизированный будесонид по своей клинической эффективности не уступал системным ГКС, но сопровождался меньшим числом побочных реакций.

Второе рандомизированное исследование, посвященное эффективности небулизированного будесонида при обострении ХОБЛ, было проведено в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (Москва) [40]. В исследование были включены 42

больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний возраст 67 ± 7 лет; ОФВ₁ $0,82 \pm 0,22$ л, P_aO₂ 66 ± 9 мм рт.ст.).

Таблица 15.2. Эффекты терапии будесонидом, преднизолоном и плацебо у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al., 2002)

Эффекты	Будесонид, %	Преднизолон, %	Плацебо, %
Увеличение ОФВ ₁ >150 мл	34	48	18
Снижение P _a O ₂ >5 мм рт.ст.	13	27	9
Все побочные эффекты	53	69	61
Гипергликемия	2	10	0

Больные были разделены на 2 группы: небулайзерная терапия будесонидом 2 мг 2 раза в сутки ($n=21$) и терапия плацебо ($n=21$) в течение 10 дней, кроме того, все больные также получали бронхолитики, антибиотики и при необходимости - кислород. Терапия ингаляционным будесонидом по сравнению с плацебо привела к более выраженному улучшению параметров ФВД (прирост ОФВ₁ через 2, 7, 10 дней: 115, 171 и 257 мл в группе будесонида vs 53, 112 и 139 мл в группе плацебо) (рис. 15.10) и оксигенации (прирост P_aO₂ через 2, 7, 10 дней: 1,8, 2,3 и 5,1 мм рт.ст. в группе будесонида vs 1,2, 2,4 и 2,6 мм рт.ст. в группе плацебо) (рис. 15.11). Уменьшение диспноэ было достигнуто быстрее у больных, принимавших будесонид (2-й день: $p < 0,05$) (рис. 15.12). Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах. Число рецидивов обострения ХОБЛ в течение 8 нед после терапии было достоверно ниже у больных, получавших будесонид (22 vs 50%, $p < 0,05$).

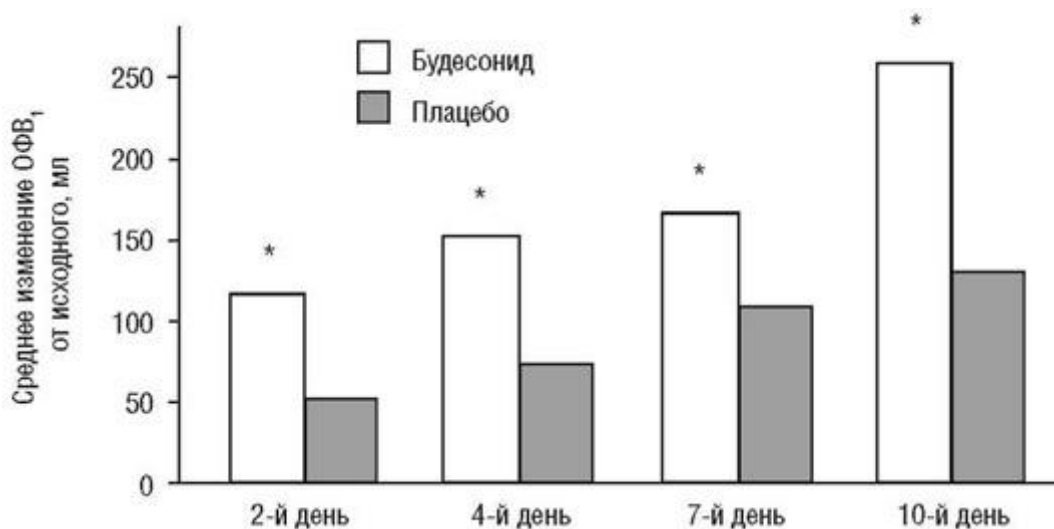


Рис. 15.10. Динамика ОФВ₁ на фоне небулизированного будесонида у больных с обострением ХОБЛ (Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др., 2006). * $p < 0,05$ vs плацебо

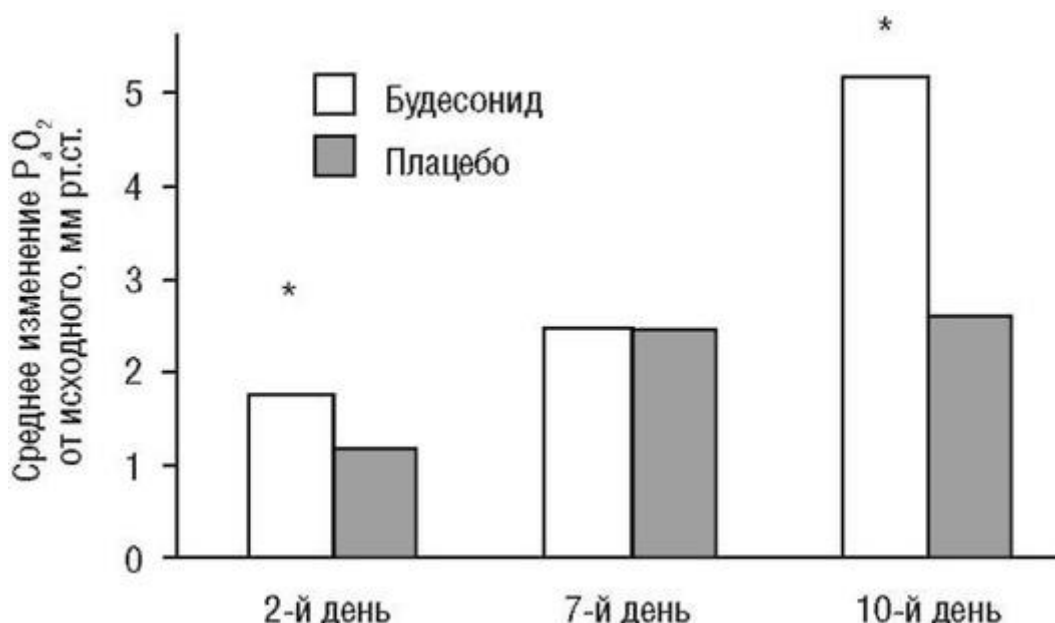


Рис. 15.11. Динамика P_{aO_2} на фоне небулизированного будесонида у больных с обострением ХОБЛ (Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др., 2006). * $p < 0,05$ vs плацебо

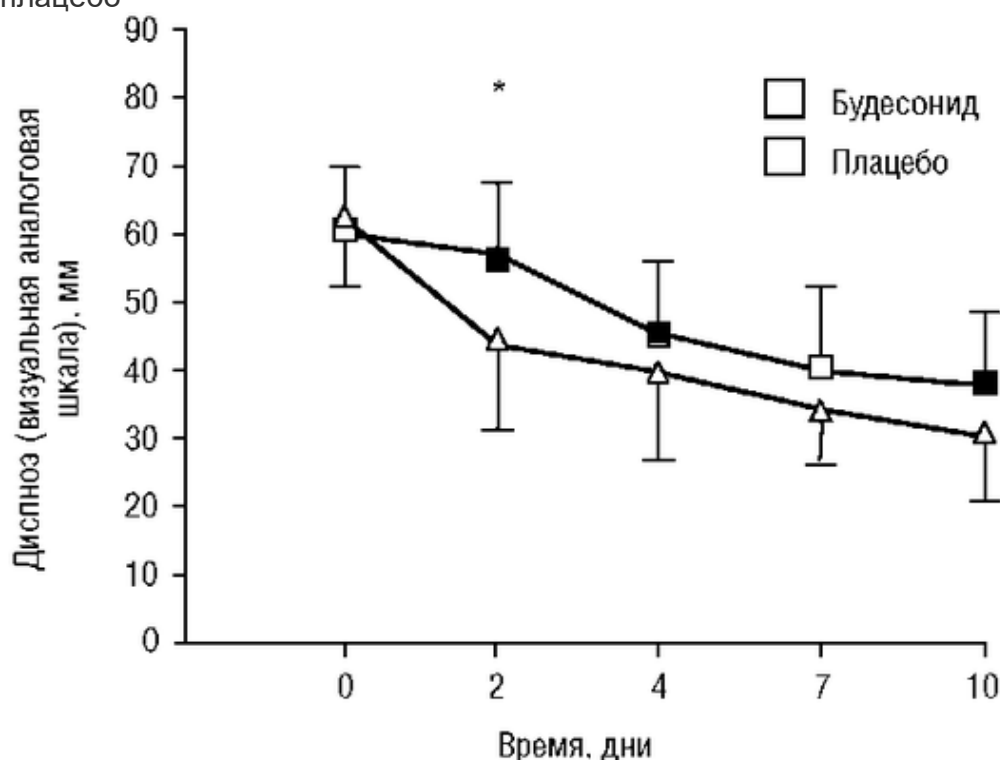


Рис. 15.12. Динамика диспноэ на фоне небулизированного будесонида у больных с обострением ХОБЛ (Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др., 2006). * $p = 0,037$

Gunep и соавт. провели РКИ, посвященное сравнительному анализу терапии будесонидом и преднизолоном, в него вошло 159 больных с тяжелым обострением ХОБЛ, 121 больной завершил исследование (средний возраст 64 ± 9 лет; $ОФВ_1$ $37 \pm 12\%$) [41]. Все больные были ран-доминированы на три группы: 1) плацебо (39 пациентов); 2) преднизолон 40 мг/сут внутривенно (40 пациентов) и 3) ИГКС (будесонид 6 мг/сут через небулайзер, 32 пациента). Период наблюдения в данном исследовании составлял 10 дней. В группах больных, получавших ГКС, обострения ХОБЛ купировались гораздо быстрее, чем у получавших только бронхолитическую

терапию. Прирост (разница измерений при поступлении в стационар и через 10 дней) показателей SaO_2 [истинная сатурация (уровень насыщения крови кислородом), измеренная лабораторным инвазивным методом], P_aO_2 , $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ был значительно больше у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с больными 1-й группы (рис. 15.13). Различия между 2-й и 3-й группами не были достоверными. В 1-й группе первое статистически значимое улучшение

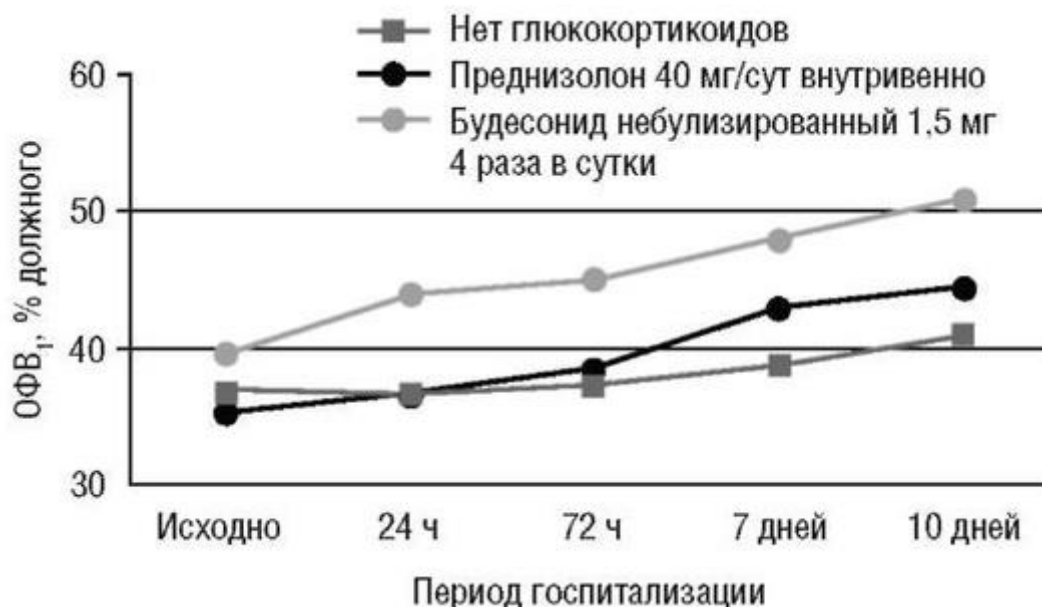


Рис. 15.13. Изменение показателя $ОФВ_1$ у больных с обострением ХОБЛ на фоне терапии преднизолоном, будесонидом и плацебо (Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. et al., 2007)

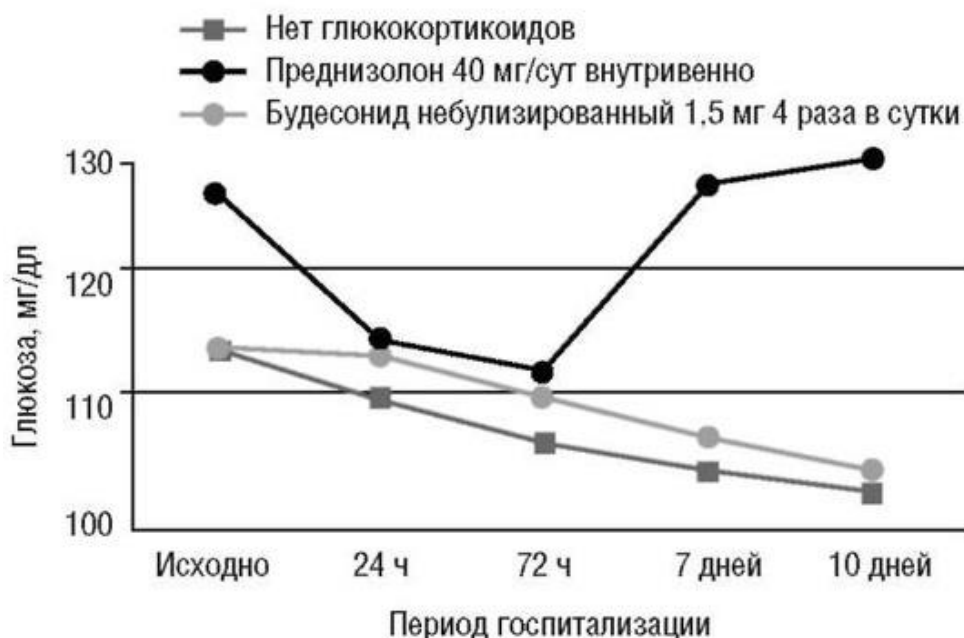


Рис. 15.14. Показатели глюкозы в плазме крови у больных с обострением ХОБЛ на фоне терапии преднизолоном, будесонидом и плацебо (Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. et al., 2007)

Таблица 15.3. Рандомизированные контролируемые исследования, посвященные эффективности небулизированного будесонида при обострении хронической обструктивной болезни легких

Исследование (авторы)	Больные	Дизайн исследования	Основные результаты
Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al., 2002	199 больных с обострением ХОБЛ, требующих госпитализации (средний возраст 70±8 лет, ОФВ ₁ 0,8±0,3 л, P _a O ₂ 65±15 мм рт.ст.)	РКИ: сравнение терапии будесони-дом 2 мг каждые 6 ч (n=71), либо преднизолоном, принимаемым внутрь 30 мг каждые 12 ч (n=62), либо плацебо (n=66). Все больные получали терапию бронхолитика-ми, антибиотиками и кислородом. Период наблюдения - 72 ч	Средние изменения ОФВ ₁ : будесонид vs плацебо - 0,1 л (95% ДИ 0,02-0,18 л); преднизолон vs плацебо - 0,16 л (95% ДИ 0,08-0,24 л); преднизолон vs будесонид - 0,06 л (95% ДИ -0,14-0,02 л). В группе системных ГКС гипергликемия - 10%, в группе будесонида - 2%
Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Белевский А.С. и др., 2003	42 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний возраст 67±7 лет; ОФВ ₁ 0,82±0,22 л, P _a O ₂ 66±9 мм рт.ст.)	РКИ: сравнение терапии будесо-нидом 2 мг каждые 12 ч (n=21) либо плацебо (n=21). Все больные получали терапию бронхолитика-ми, антибиотиками и кислородом. Период наблюдения - 10 сут	Более выраженный прирост ОФВ ₁ в группе будесонида через 2, 7, 10 дней - 115, 171 и 257 vs плацебо - 53, 112 и 139 мл; прирост P _a O ₂ в группе будесонида через 2, 7, 10 дней - 1,8, 2,3 и 5,1 vs плацебо - 1,2, 2,4 и 2,6 мм рт.ст. Более быстрое уменьшение диспноэ в группе будесонида. Число рецидивов обострения ХОБЛ в течение 8 нед после терапии достоверно ниже в группе будесонида (22 vs 50%, p <0,05)
Mirici A., Meral M., Akgun M., 2003	40 госпитализированных больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний возраст 64 года, ПСВ 33%, P _a O ₂ 43 мм рт.ст.)	РКИ: сравнение терапии будесо-нидом 4 мг 2 раза в сутки либо преднизолоном 40 мг/сут внутривенно. Все больные получали терапию бронхолитиками. Период наблюдения - 10 сут	Сходные изменения в группах преднизолона и будесонида к концу исследования по показателям ПСВ (прирост от 33 до 51% и от 34 до 57%), SaO ₂ (прирост от 75 до 93% и от 80 до 93%), P _a O ₂ (прирост от 43 до 69 мм рт.ст. и от 45 до 67 мм рт.ст. соответственно). Все изменения p <0,001. Ни в одной из групп не было отмечено развития побочных эффектов
Gunen H., Nacievliyagil S.S., Yetkin O. et al., 2007	121 больной с тяжелым обострением ХОБЛ (средний возраст 64±9 лет; ОФВ ₁ 37±12%)	РКИ: сравнение терапии будесонидом 1,5 мг каждые 6 ч (n=32) либо преднизолоном 40 мг каждые 24 ч внутривенно (n=40), либо плацебо (n=39). Все больные получали терапию бронхолитика-ми, метилксантинами, антибиотиками и кислородом. Период наблюдения - 10 сут	Более быстрый прирост SaO ₂ , P _a O ₂ , ОФВ ₁ и ФЖЕЛ у больных, принимавших ИГКС или системные глюкокортикоиды, по сравнению с принимавшими плацебо. В группе плацебо первое статистически значимое улучшение параметров (SaO ₂) получено через 72 ч, тогда как в группе будесонида (P _a O ₂ и ФЖЕЛ) и группе преднизолона (P _a O ₂ , ФЖЕЛ и ОФВ ₁) - через 24 ч. Через 7 и 10 дней лечения показатели глюкозы в плазме крови в группе преднизолона были значительно выше, чем у других больных
Gaude G.S., Nemaouda S., 2009	125 больных с обострением ХОБЛ	РКИ: сравнение терапии будесонидом 4 мг/сут либо гидрокортизоном 400 мг/сут внутривенно. Все	Сходные изменения ПСВ и SpO ₂ к концу исследования, более быстрое улучшение показателей качества жизни в

		больные получали терапию бронхолитиками. Период наблюдения - 5 сут	группе будесонида и более ранние сроки выписки больных в группе будесонида
--	--	--	--

Примечание: ДИ - доверительный интервал; ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за одну секунду; ПСВ - пиковая скорость выдоха; РКИ - рандомизированное контролируемое исследование; P_aO₂ - парциальное давление кислорода в артериальной крови; SpO₂ - сатурация (уровень насыщения крови кислородом), измеренная неинвазивным (без внутреннего вмешательства) методом; ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких.

параметров (SaO₂) получено через 72 ч, тогда как во 2-й (P_aO₂ и ФЖЕЛ) и в 3-й группах (P_aO₂, ФЖЕЛ и ОФВ₁) - уже через 24 ч. При анализе безопасности ИГКС и системных ГКС с точки зрения их воздействия на углеводный обмен было показано, что профиль глюкозы у больных, получавших ИГКС, практически не отличался от такового у больных, получавших плацебо, то есть ИГКС фактически не влияли на уровни гликемии. Через 10 дней глюкоза в крови во 2-й группе повысилась по сравнению с исходным уровнем (с 126±38 до 129±23 мг/дл), в то время как в 1-й и 3-й группах снизилась (с 114±32 до 103±16 и с 114±25 до 105±23 мг/дл соответственно) (рис. 15.14).

Таким образом, высокие дозы небулизированного будесонида у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, также эффективны, как и системные ГКС. Преимуществом небулизированного будесонида является меньшее влияние на обмен глюкозы, нарушение которого, как известно, является неблагоприятным фактором прогноза у больных ХОБЛ [44, 45].

Основные результаты РКИ, посвященные эффективности небулизированного будесонида при обострении ХОБЛ [39-43], представлены в табл. 15.3.

Другие возможные области использования будесонида

Области использования небулайзерной терапии будесонидом не ограничиваются БА и ХОБЛ, другие возможные показания к данной терапии представлены в табл. 15.4, однако исследований, посвященных эффективности будесонида при данных состояниях, пока очень немного.

Таблица 15.4. Возможные показания к небулайзерной терапии будесонидом

• Облитерирующий бронхиолит
• Экзогенный аллергический альвеолит
• Муковисцидоз
• Острый стеноз гортани (аллергический, постэкзубационный)
• Острое повреждение легких

Побочные эффекты небулизированных глюкокортикоидов

Преимуществом ИГКС является гораздо меньший риск развития побочных эффектов при их использовании по сравнению с системными ГКС [46]. Наиболее частыми проблемами у больных, длительно использующих ИГКС, являются охриплость голоса (до 40%) и орофарингеальный кандидоз (5%). Развитие местных побочных эффектов менее вероятно при использовании меньшей кратности введения препаратов (однократно или двукратно по сравнению с четырехкратным). Не существует доказательств того, что ИГКС приводят к развитию атрофии слизистой оболочки бронхов либо повышению риска развития легочных инфекций [47]. Самыми частыми системными осложнениями терапии ингаляционным будесонидом являются

истончение кожных покровов, ломкость кожных капилляров, петехии, которые чаще всего встречаются у пожилых пациентов, принимающих высокие дозы ИГКС [48].

По данным рандомизированного перекрестного исследования Too-good и соавт., проводивших сравнение эквивалентности доз ингаляционного будесонида и преднизолонa, принимаемого внутрь, для равного снижения уровня кортизола плазмы соотношение доз 1 мг преднизолонa: 1 мг будесонида составляет 7,6:1 для больных со стероидозависимой БА и 5:1 для здоровых добровольцев [49].

Системные эффекты небулизированного будесонида в дозах 1, 2 и 4 мг/сут и перорального преднизолонa, принимаемого внутрь, в дозах 5, 10 и 20 мг/сут (длительность каждого режима - 7 дней) были изучены в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 12 больных БА [50]. Был выявлен дозозависимый эффект системных стероидов по влиянию на показатель кортизола в плазме крови, остеокальцин и эозинофилы крови ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо), но данные показатели не изменились у больных, принимавших ингаляционный будесонид. Кроме того, уровни кортизола в плазме крови ниже 150 нмоль/л наблюдались у 1/3 больных, принимавших преднизолон (13 из 36 пациентов), и лишь у одного больного - во время терапии будесонидом (рис. 15.15).

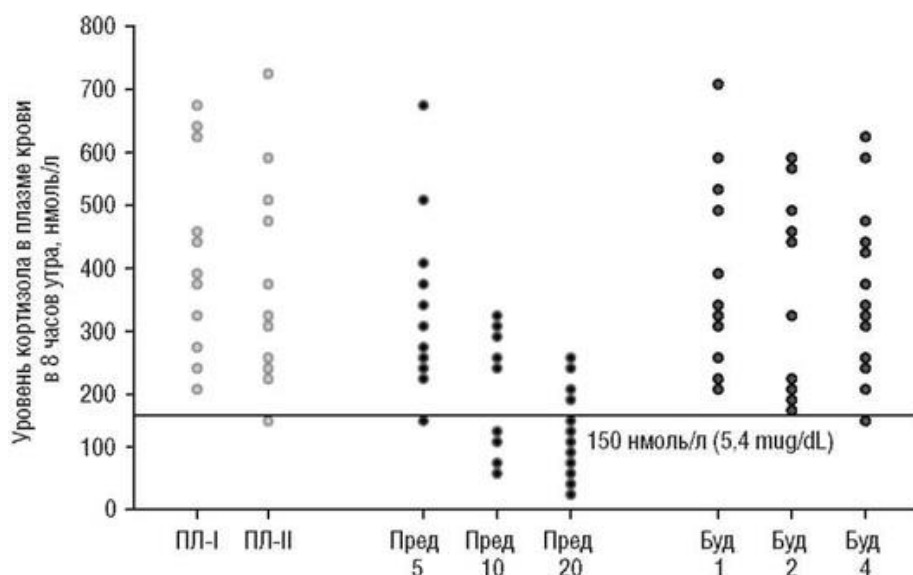


Рис. 15.15. Системная активность небулизированного будесонида и преднизолонa, принимаемого внутрь, у больных бронхиальной астмой (Wilson A.M., McFarlane L.C., Lipworth V.J., 1998): ПЛ - плацебо; Пред- преднизолон; Буд - будесонид

Исследование Wales и соавт. также подтвердило, что по своим системным эффектам небулизированный будесонид в дозе 4 мг/сут практически не отличается от ингаляции плацебо - уровни кортизола в плазме крови после ингаляции составляли 687 и 652 нмоль/л соответственно ($p < 0,05$) [51].

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Использование небулайзеров в клинической практике // РМЖ. 2001. Т. 9, № 5. С. 189-196.
2. Godfrey S., Avital A., Rosier A. et al. Nebulized budesonide in severe infantile asthma // Lancet. 1987. Vol. 2. P. 851-852.
3. Baker J.W., Mellon M., Wald J. et al. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants // Pediatrics. 1999. Vol. 103. P. 414-421.

4. Kemp J.P., Skoner D.P., Szefer S.J. et al. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999. Vol. 83. P. 231-239.
5. Shapiro G., Mendelson L., Kraemer M.J. et al. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998. Vol. 102. P. 789-796.
6. Murphy K.R., Fitzpatrick S., Cruz-Rivera M. et al. Effects of budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution on health status and caregiver quality of life in childhood asthma // *Pediatrics.* 2003. Vol. 112, N 3. Pt 1. P. e212-e219.
7. Szefer S.J., Baker J., Uryniak T. et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P. 1043-1050.
8. Jackson W.F. *Nebulised Pulmocort Therapy. A Scientific and Practical Review.* Oxford : Clinical Vision, 1998. P. 1-83.
9. Barry P.W., O'Callaghan C. The output of budesonide from nebulizers // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998. Vol. 102. P. 321-322.
10. Dahlstrom K., Thorsson L., Larsson P., Nikander K. Systemic availability and lung deposition of budesonide via three different nebulizers in adults // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003. Vol. 90. P. 226-232.
11. Nikander K., Turpeinen M., Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension // *J. Aerosol Med.* 1999. Vol. 12. P. 47-53.
12. Yoshiyama Y., Yazaki T., Arai M. et al. The nebulization of budesonide suspensions by a newly designed mesh nebulizer // *Respiratory Drug Delivery VIII / eds R.N. Dalby, P.R. Byron, J. Peart, S.F. Farr. Raleigh : Davis Hor-wood, 2002. P. 487-489.*
13. Marcus P., Oppenheimer E.A., Patel P.A. et al. Use of nebulized inhaled corticosteroids among older adult patients: an assessment of outcomes // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 96. P. 736-743.
14. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. The 2012 Report.* URL: www.ginasthma.com.
15. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. P. S1-S53.
16. Otulana B.A., Varma N., Bullock A., Higgenbottam T.W. High dose nebulized steroid in the treatment of steroid-dependent asthma // *Respir. Med.* 1992. Vol. 86. P. 105-108.
17. Conolly K.C., Peake M.D., Halpin D.M.G. et al.; on behalf of the Astra Pharmaceuticals Research Group. Challenging current asthma treatment guidelines. Improved control of asthma symptoms with nebulised budesonide in patients with severe asthma receiving continuous oral steroids // *Dis. Manag. Health Outcomes.* 2000. Vol. 7. P. 217-225.
18. Gawchik S.M. Successful treatment of previously uncontrolled adult asthma with budesonide inhalation suspension: five-year case histories // *Ann. Pharmacother.* 2007. Vol. 41. P. 1728-1733.
19. Murphy K., Noonan M., Silkoff P.E., Uryniak T. A 12-week, multicenter, randomized, partially blinded, active-controlled, parallel-group study of budesonide inhalation suspension in adolescents and adults with moderate to severe persistent asthma previously receiving inhaled corticosteroids with a metered-dose or dry powder inhaler // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. P. 1013-1026.

20. Rowe B.H., Vethanayagam D. The role of inhaled corticosteroids in the management of acute asthma // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30. P. 1035-1037.
21. Rowe B.H., Bota G.W., Fabris L. et al. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial // *JAMA.* 1999. Vol. 281.P. 2119-2126.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. The 2019 Report. URL: www.goldcopd.com.
23. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 456-460.
24. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 1941-1947.
25. Shee C.D. Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma // *Respir. Med.* 1990. Vol. 84. P. 229-233.
26. Matsumoto H., Ishihara K., Hasegawa T. et al. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4-year longitudinal study // *Chest.* 2001. Vol. 120. P. 1468-1473.
27. Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence-based evaluation // *Chest.* 1999. Vol. 116.P. 285-295.
28. Pedersen S., O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma // *Allergy.* 1997. Vol. 52, suppl. 39. P. 1-34.
29. Rodrigo G., Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. P. 698-703.
30. Rodrigo G.J. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation // *Chest.* 2006. Vol. 130. P. 1301-1311.
31. Belda J., Margarit G., Martinez C. et al. Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30. P. 1143-1149.
32. Mitchell C.A., Alpers J.H., Morton S.M. et al. Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma // *Eur. Respir. J.* 1995. Vol. 8, suppl. 19. P. 490s.
33. Овчаренко С.И., Передельская О.А., Морозова Н.В., Маколкин В.И. Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы // *Пульмонология.* 2003. № 6. С. 75-83.
34. Higgenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. et al. On behalf of the Pulmi-cort® Respules versus oral steroids: a prospective clinical trial in acute asthma. Comparison of nebulised budesonide and prednisolone in severe asthma exacerbation in adults // *BioDrugs.* 2000. Vol. 14. P. 247-254.
35. Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др. Небулизированный бу-десонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование // *Пульмонология.* 2006. № 4. С. 58-67.

36. Ediger D., Coskun F., Kunt Uzaslan E. et al. Clinical effectiveness of nebulised budesonide in the treatment of acute asthma attacks // *Tuberk. Toraks Dergisi*. 2006. Vol. 54. P. 128-136.
37. Chian C.-F., Tsai C.-L., Wu C.-P. et al. Five-day course of budesonide inhalation suspension is as effective as oral prednisolone in the treatment of mild to severe acute asthma exacerbations in adults // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 24. P. 256-260.
38. Wedzicha J.A. Oral corticosteroids for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2000. Vol. 55, suppl. 1. P. S23-S27.
39. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. P. 698-703.
40. Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Применение небулизированного будесонида при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких. Рандомизированное контролируемое исследование // *Пульмонология*. 2003. № 5. С. 81-88.
41. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O., Gulbas G. The role of nebulised budesonide in the treatment of acute exacerbations of COPD // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30. P. 399-400.
42. Mirici A., Meral M., Akgun M. Comparison of the efficacy of nebulised budesonide with parenteral corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Drug Invest.* 2003. Vol. 23. P. 55-62.
43. Gaude G.S., Nemaagouda S. Clinical efficacy of nebulized budesonide with parental/oral steroids in patients with acute exacerbation of COPD: a prospective study in tertiary care hospital // *Lung India*. 2009. Vol. 26. P. S11-S12.
44. Nehme O., Rachoin J.-S., Azar M. et al. Glycemic control during in-hospital corticosteroid treatment for exacerbations of obstructive airway disease // *Chest Meeting Abstracts*. 2006. Vol. 130. P. 184S-d-185S-d.
45. Baker E.H., Janaway C.H., Philips B.J. et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2006. Vol. 61. P. 284-289.
46. Higgenbottam T.W., Clark R.A., Luksza A.R. et al. The role of nebulised budesonide in permitting a reduction in the dose of oral steroid in persistent severe asthma // *Eur. J. Clin. Res.* 1994. Vol. 5. P. 1-10.
47. Barnes P.J. Inhaled glucocorticoids for asthma // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. P. 868-875.
48. Bousquet J., Ben-Joseph R., Messonnier M. et al. A meta-analysis of the dose-response relationship of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with mild to moderate persistent asthma // *Clin Ther.* 2002. Vol. 24. P. 1-20.
49. Toogood J.H., Baskerville J., Jennings B. et al. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989. Vol. 84. P. 688-700.
50. Wilson A.M., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized budesonide in adult asthmatics // *Chest*. 1998. Vol. 114. P. 1022-1029.
51. Wales D., Makker H., Kane J. et al. Systemic bioavailability and potency of high-dose inhaled corticosteroids // *Chest*. 1999. Vol. 115. P. 1278-1284.

Глава 16. ИНГАЛЯЦИОННАЯ МУКОАКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ (С.Ю. ЧИКИНА)

Введение

Мукоактивные препараты являются важной частью долговременного ведения больных с некоторыми хроническими бронхолегочными заболеваниями (БЭ, МВ, первичная цилиарная дискинезия) и успешно используются при обострениях других воспалительных заболеваний, сопровождающихся гиперсекрецией вязкой мокроты (пневмония, обострение ХОБЛ и т.д.).

Мукоактивные препараты представляют собой разнообразную группу лекарственных средств с различными механизмами действия. Выделяют четыре группы мукоактивных средств: экспекторанты, или отхаркивающие, мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики [1, 2]. К экспекторантам относятся изотонический и гипертонический растворы натрия хлорида, [бромгексин](#), [гвайфенезин](#), органические и неорганические иодиды. В группу мукорегуляторов входят антихолинергические препараты, макролиды, кортикостероиды и [карбоцистеин](#). К муколитикам относят N-ацетилцистеин, [эрдостеин](#), дорназу альфа. Мукокинетики включают β -адренергические препараты, сурфактант, [амброксол](#). Некоторые препараты, например [амброксол](#) или сурфактант, сочетают в себе несколько механизмов действия, поэтому мнения разных авторов о принадлежности этих препаратов к той или иной группе мукоактивных средств отличаются [1, 2].

Препараты каждой группы действуют преимущественно на одно звено МЦК (секреторные железы подслизистого слоя и секреторные клетки бронхиального эпителия, реснитчатый аппарат бронхиального эпителия, собственно бронхиальная слизь, состоящая из более вязкого гель-слоя и более жидкого слоя периллиарной жидкости, или золь-слоя). Так, экспекторанты облегчают откашливание бронхиальной слизи за счет повышения ее гидратации, а иногда и за счет раздражающего влияния на кашлевые рецепторы; мукорегуляторы уменьшают избыточную секрецию слизи за счет противовоспалительного эффекта либо антихолинергического действия; муколитики снижают вязкость бронхиального секрета благодаря расщеплению дисульфидных связей в молекулах муцина либо благодаря протеолитическому действию; муко-кинетики ускоряют продвижение бронхиальной слизи по ДП за счет бронходилатирующего влияния или непосредственного воздействия на скорость биения ресничек [1, 2].

В клинической практике нередко сочетают одновременно несколько мукоактивных препаратов с разными механизмами действия для усиления терапевтического эффекта, и наличие разных лекарственных форм облегчает возможности таких сочетаний. Преимуществами ингаляционного назначения мукоактивных препаратов является и тот факт, что при ингаляционном пути введения лекарственное вещество взаимодействует непосредственно либо с субстратом (бронхиальной слизью), либо с рецепторным аппаратом. В то же время ингаляционная терапия не заменяет полностью пероральные мукоактивные препараты, так как некоторые из них, например [карбоцистеин](#), выпускаются в форме пролекарства, которое превращается в активное лекарственное вещество в процессе метаболизма [3].

Нельзя не обратить внимание, что мукоактивные свойства прослеживаются и у некоторых ингаляционных лекарственных препаратов, относящихся к другим фармакологическим группам, например, у β_2 -агонистов и сурфактанта.

В данной главе обсуждаются возможности ингаляционной терапии только классическими мукоактивными препаратами, то есть препаратами, для которых влияние на МЦК является основным фармакологическим свойством.

N-ацетилцистеин

N-ацетилцистеин - производное аминокислоты L-цистеина с мощными муколитическими и антиоксидантными свойствами. Муколити-ческая активность N-ацетилцистеина основана на диссоциации ди-сульфидных связей между молекулами муцина, что снижает вязкость слизи [1]. Учитывая низкую (6-10%) биодоступность препарата при приеме внутрь [4], а также механизм муколитического действия, ингаляционное введение препарата представляется более целесообразным, если цель лечения - достижение муколитического эффекта. В 1992 г. опубликованы первые результаты лечения 65 больных хроническим бронхитом с помощью ингаляционного N-ацетилцистеина в виде ДАИ в течение 16 нед в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [5]. Авторы не выявили различий в общем самочувствии больных, выраженности одышки, кашля, продукции мокроты, ее откашливании или легочной функции между группами N-ацетилцистеина и плацебо. Следует отметить, что выраженность симптомов бронхита оценивали лишь субъективно по записям больных в дневниках. Однако спустя 4 года Gallon и соавт. в сравнительном перекрестном слепом исследовании с участием 11 больных, перенесших торакотомию, провели объективное сравнение муколитических эффектов небулизированного N-ацетилцистеина и изотонического раствора натрия хлорида (NaCl). Образцы мокроты взвешивали на электронных весах, вязкость мокроты измеряли реометром, трудность откашливания определяли по визуально-аналоговой шкале. Даже однократная ингаляция N-ацетилцистеином в отличие от ингаляции изотоническим раствором натрия хлорида достоверно снизила вязкость мокроты ($p=0,001$), увеличила ее объем ($p < 0,0001$) и облегчила откашливание ($p < 0,0001$); кроме того, на этом фоне достоверно повысилась сатурация кислорода ($p < 0,0001$) [6]. Следует сказать, что в 2015 г. иранские исследователи не смогли подтвердить влияние небулизированного N-ацетилцистеина на клиренс ДП 40 больных, находящихся на ИВЛ, однако, во-первых, в этом РКИ измеряли не вязкость, а плотность бронхиального секрета, во-вторых, для предотвращения побочных эффектов доза препарата в исследовании была снижена. Вместе с тем в данном исследовании, как и в предыдущем, у больных, ингалировавших N-ацетилцистеин трижды в течение одних суток, в отличие от больных, ингалировавших изотонический раствор натрия хлорида, достоверно повысилась сатурация кислорода, хотя этот факт не повлиял на летальность [7]. У больных МВ также предпринимались неоднократные попытки терапии ингаляционным N-ацетилцистеином. Наиболее доказательные исследования собраны в систематическом обзоре библиотеки Cochrane в 2013 г. [8]. В нем упоминается 3 рандомизированных клинических исследования, в которых больные МВ получали ингаляционную терапию N-ацетилцистеином. Ни в одном из этих исследований не выявлено достоверного влияния ингаляционного N-ацетилцистеина на легочную функцию больных МВ, которая рассматривалась как основной конечный показатель. Другие клинические эффекты не оценивались. В связи с этим существующих в настоящее время доказательств недостаточно для включения ингаляционного N-ацетилцистеина в базисную терапию больных МВ (качество доказательств низкое, класс рекомендаций I) [9].

Таким образом, муколитическая активность ингаляционного N-ацетилцистеина оценивалась в единичных исследованиях с разным дизайном, небольшим числом включенных в них больных и при разных заболеваниях, что не позволяет сделать окончательный вывод об эффективности ингаляционного N-ацетилцистеина.

Во многих исследованиях авторы отмечают побочные эффекты не-булизированного N-ацетилцистеина в виде кашля, бронхоспазма и других раздражительных респираторных симптомов, что связано с высоким уровнем pH раствора N-ацетилцистеина для ингаляций. В связи с этим перед ингаляцией N-ацетилцистеина рекомендуется использовать бронхолитики [9].

Ингаляционная терапия N-ацетилцистеином включает и комбинацию ацетилцистеина с антибиотиком (тиамфеникола глицинат ацетил-цистеинат), которая эффективна при лечении острых и хронических инфекций верхних ДП (средний отит, фаринготонзиллит, риносинусит) [10, 11]. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат эффективен даже при инфекциях, вызванных микроорганизмами, образующими биопленки (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*) [10, 11]. Большинство исследователей рекомендуют начинать терапию с внутримышечного введения препарата в течение первого дня с последующим переходом на ингаляционное лечение по 250-500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Такой подход позволяет эрадикацию возбудителя в 87-96% [10, 11] в зависимости от тяжести заболевания. Помимо противомикробного эффекта, ингаляционная терапия тиамфениколом глицинатом ацетилцистеинатом приводила к уменьшению выраженности и частоты кашля и облегчению откашливания мокроты у больных острыми хроническими респираторными инфекциями или их обострениями [12].

В открытом российском исследовании тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат эффективно применялся для терапии обострений хронического бронхита у больных БЭ и ХОБЛ, которые в течение 6 дней ингаляционно применяли препарат по 250 мг 2 раза в сутки [13]. Симптомы бронхита объективизировали с помощью вопросников и шкал. Через 6 дней ингаляционная терапия позволила достоверно снизить выраженность системного воспаления (концентрацию С-реактивного белка в крови) и воспаления в бронхиальном дереве (лейкоцитоз мокроты), добиться эрадикации *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Побочных эффектов использования тиамфеникола глицината ацетилцистеината не отмечалось.

Благодаря сочетанию антимикробного и муколитического свойств эффективность тиамфеникола глицината ацетилцистеината была признана врачами очень высокой у 96-100% больных с тяжелыми формами острых инфекционных заболеваний верхних ДП и у 85,5-100% больных с их легкими формами при низкой частоте и выраженности побочных эффектов [11].

N-ацетилцистеин - не только активный муколитик, но и мощный антиоксидант [14]. Антиоксидантные свойства N-ацетилцистеина нашли применение во многих областях медицины, в том числе и в пульмонологии [15]. В частности, предпринимались попытки использовать ингаляционный N-ацетилцистеин в лечении идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). Это неуклонно прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное заболевание легких, которое характеризуется высокой летальностью при непродолжительной выживаемости больных [16]. Предполагается, что в патогенезе ИЛФ существенную роль играет дисбаланс в системе «оксиданты-антиоксиданты» с повышением активности окислительных процессов в легочной ткани [17].

В двух клинических исследованиях - открытом РКИ Томиока и соавт. [18] и в многоцентровом РКИ Нотта и соавт. [19] - больным ИЛФ назначался ингаляционный N-ацетилцистеин. В первом исследовании ингаляции N-ацетилцистеина в течение 12 мес привели к замедлению прогрессирования артериальной гипоксемии, стабилизации физического статуса и компьютерно-томографических изменений в легких, однако динамика легочной функции не отличалась в группах N-ацетилцистеина и контроля. Кроме того, это исследование было односторонним с

участием небольшого числа больных ($n=30$). Второе исследование включало 76 больных и сравнивало эффекты ингаляций N-ацетилцистеина в течение года с полным отсутствием терапии, но положительные результаты (замедление прогрессирования рестриктивных нарушений легочной вентиляции) были получены только у больных с тяжелыми исходными нарушениями легочной функции. Оба исследования не имели плацебо-контроля и двойного слепого дизайна и были недостаточно мощными для оценки влияния на летальность. В целом европейские эксперты считают, что в настоящее время эффективность N-ацетилцистеина при ИЛФ, как при ингаляционном, так и при применении внутрь, пока не доказана [16].

Амброксол

Амброксол представляет собой активный метаболит бромгексина. Основной механизм действия амброксола состоит в стимуляции синтеза сурфактанта и секретолитической активности (стимуляция секреции бронхиальной слизи, облегчение откашливания). Описаны противовоспалительные и антиоксидантные свойства амброксола [20].

В литературе анализируется в основном эффективность амброксола в форме для перорального приема, и результаты этих клинических исследований противоречивы [20]. Вероятно, поэтому эффективность ингаляционного амброксола оценивалась лишь в единичных исследованиях, преимущественно у больных ХОБЛ. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в Польше у 30 больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, которые помимо стандартной терапии (системных стероидов, антибиотиков, бронхолитиков и кислорода) получали ингаляционный амброксол или плацебо [21], авторы не выявили достоверных различий в оценке кашля и одышки между группами амброксола и плацебо, однако получили более быстрое улучшение легочной функции на фоне терапии ингаляционным амброксолом. Это, по их мнению, может сократить сроки лечения обострения и повысить экономическую эффективность терапии. В России У.Р. Фархутдинов и соавт. в проспективном плацебо-контролируемом исследовании назначали ингаляционный амброксол в дозе 15 мг 2 раза в сутки либо изотонический раствор натрия хлорида в качестве плацебо 52 больным с обострением ХОБЛ II-IV стадий по GOLD в течение 10 дней [22]. В отличие от результатов польских исследователей, российские авторы продемонстрировали статистически достоверное уменьшение кашля, одышки, продукции мокроты, аускультативных хрипов в легких, а также достоверное улучшение легочной функции в группе амброксола по сравнению с плацебо. Кроме того, У.Р. Фархутдинов и соавт. подтвердили антиоксидантные свойства препарата, получив статистически достоверное снижение спонтанной хемилюминесценции цельной крови в 1,3-1,5 раза в отличие от группы плацебо. Таким образом, ввиду малого объема накопленных данных нельзя сделать однозначный вывод об эффективности ингаляционного амброксола, хотя не исключено, что в некоторых клинических ситуациях этот препарат может оказаться полезным.

В последние годы китайские исследователи ведут работы по созданию порошкового ингалятора амброксола [23], в том числе в комбинации с антибиотиками, для более эффективной терапии хронических инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) [24] и с ингаляционными стероидами для улучшения пенетрации последних сквозь слой бронхиальной слизи [25], однако эти работы пока носят экспериментальный характер.

Дорназа альфа

У больных с гнойным воспалением в бронхиальном дереве при разрушении нейтрофилов в большом количестве высвобождается ДНК, попадая в бронхиальный секрет, что существенно повышает его вязкость и эластичность и замедляет МЦК. Раствор дорназы альфа для ингаляций представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы - фермента, расщепляющего ДНК и за этот счет снижающего вязкость бронхиального секрета. В связи с этим [дорназа альфа](#) первоначально предназначалась для лечения больных БЭ и гиперсекрецией мокроты, прежде всего для больных МВ [1]. Показано, что у больных МВ [дорназа альфа](#) при ежедневном использовании в течение 18 мес действительно снижает концентрацию ДНК в бронхоальвеолярном смыве и улучшает клиренс ДП [26], а также уменьшает бактериальную колонизацию в бронхиальном дереве на начальных стадиях поражения легких: в исследовании Frederiksen и соавт. результатом одногодичной ингаляционной терапии дорназой альфа стало достоверное уменьшение положительных бактериологических исследований мокроты у больных МВ (72 по сравнению с 82% больных при отсутствии терапии дорназой альфа), преимущественно за счет снижения частоты высевания *Staphylococcus aureus* [27]. В то же время Robinson и соавт., используя радиоактивный аэрозоль, не смогли продемонстрировать улучшение кашлевого или посткашлевого клиренса в течение 90 мин после 7-дневного курса дорназы альфа в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки у взрослых больных МВ [28]. В результате авторы сделали вывод, что механизм действия дорназы альфа на МЦК при МВ до конца неизвестен. Ингаляции дорназы альфа улучшают легочную функцию больных МВ с повышением ОФВ₁ на 9,4-15% исходного уровня по сравнению с плацебо [29-31] при одновременном уменьшении одышки [31]. При применении разных доз дорназы альфа наибольший эффект выявлен при ингаляциях 2,5 и 10 мг 2 раза в сутки [31]. При тяжелом поражении легких у больных МВ динамика легочной функции и одышки может быть менее выраженной [28, 32]. У больных с тяжелым нарушением легочной функции даже длительная (12 нед) терапия дорназой альфа не влияла на потребность в антибиотиках или длительность госпитализации [29], хотя в этом исследовании больные получали только одну ингаляцию дорназы альфа в сутки. Возможно, более тяжелые формы легочной патологии при МВ требуют более высоких доз этого препарата. При менее тяжелом поражении легких терапия дорназой альфа также способна уменьшать частоту обострений легочной патологии у взрослых и детей, больных МВ, на 28% при однократных ингаляциях и на 37% при двукратном применении в сутки в течение 24 нед [33].

Б систематическом обзоре библиотеки Cochrane 2010 г. проанализированы 15 РКИ дорназы альфа у больных МВ, включивших 2469 больных [34]. Б 12 исследованиях дорназу альфа сравнивали с плацебо или отсутствием лечения, в трех - с ингаляциями гипертонического раствора натрия хлорида; длительность лечения составила от 6 мес до 2 лет. Летальность достоверно не отличалась между группами больных, получавших и не получавших дорназу альфа. Легочная функция в группах дорназы альфа достоверно улучшалась в течение первых 2 лет лечения, после чего статистическая достоверность различий между больными, получавшими и не получавшими дорназу альфа, исчезала. Данные о влиянии дорназы альфа на потребность в антибиотиках, длительность госпитализаций и качество жизни признаны недостаточными для систематического анализа. Таким образом, получены доказательства, что ингаляционная терапия дорназой альфа у больных МВ в течение >1 мес приводит к улучшению легочной функции и, возможно, снижает частоту инфекционных обострений [34]. [Дорназа альфа](#) входит в немногочисленный перечень ингаляционных лекарственных препаратов, включенных в клинические рекомендации по ведению больных МВ, и предлагается для длительной ежедневной терапии МВ при любой тяжести легочной патологии для улучшения легочной функции и снижения частоты обострений (качество доказательств высокое, класс рекомендаций Б) [9, 35].

Наиболее частыми побочными эффектами дорназы альфа были изменение тембра голоса и кожная сыпь [34].

В отличие от терапии МВ, при немуковисцидозных бронхоэктазах дорназа альфа не оправдала первоначальных надежд. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы у взрослых больных БЭ ингаляции дорназы альфа в течение 14 дней 1 или 2 раза в сутки не вызвали достоверных изменений легочной функции, одышки и качества жизни по сравнению с плацебо [36]. Позже было выполнено более крупное многоцентровое (23 центра Северной Америки, Великобритании и Ирландии) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 349 взрослых амбулаторных больных с идиопатическими БЭ в клинически стабильном состоянии. Больные ингалировали дорназу альфа либо раствор плацебо 2 раза в сутки в течение 24 нед. К концу исследования частота обострений (относительный риск 1,35 (95% ДИ 1,01-1,79) [37] и частота госпитализаций (относительный риск 1,85, ДИ не рассчитан [38]) в группе дорназы альфа были выше, чем в группе плацебо, при этом легочная функция достоверно ухудшилась (снижение ОФВ₁ на 3,6% в группе дорназы альфа по сравнению со снижением на 1,7% в группе плацебо) [37]. Авторы приводят несколько потенциальных объяснений таким результатам. Во-первых, при МВ и немуковисцидозных БЭ отличается их локализация: у больных МВ бронхоэктазы располагаются преимущественно в верхних отделах легких, что может облегчать их дренирование в силу гравитационного эффекта, тогда как идиопатические БЭ выявляются в основном в нижних и средних отделах легких. Во-вторых, для эффективной эвакуации бронхиального секрета из экстазированных бронхов помимо муколитической терапии необходима дренирующая лечебная физкультура со специальными дыхательными методиками (кинезитерапия), и маловероятно, что больные немуковисцидозными БЭ регулярно используют такие методики. Наконец, бронхиальная слизь больных МВ содержит гораздо более высокие концентрации ДНК, чем у больных немуковисцидозными БЭ. Кроме того, на эффективность дорназы альфа может влиять возраст больных (больные МВ, как правило, значительно моложе), так как старение сопровождается снижением мышечной силы, уменьшением активности иммунной системы и ухудшением работы МЦК, изменением эластических свойств легочной ткани, что влияет на эффективность кашля. Таким образом, вероятно, что дорназа альфа снижает вязкость бронхиального секрета при любых БЭ, но более пожилые больные немуковисцидозными БЭ не могут достаточно хорошо эвакуировать его из ДП [37]. И поэтому, до получения результатов новых исследований, которые продемонстрировали бы эффективность и безопасность дорназы альфа при немуковисцидозных БЭ, не рекомендуется назначать этот препарат больным БЭ любой этиологии помимо МВ [38].

В 90-х годах XX в. были опубликованы несколько статей с описаниями клинических случаев разрешения легочных ателектазов, обусловленных ретенцией бронхиального секрета в дыхательных путях, с помощью ингаляций дорназы альфа у больных со спинальными нарушениями [39, 40], МВ [41], ХОБЛ [42]; во всех случаях достигнуто быстрое разрешение ателектаза. Эти случаи послужили поводом для проведения последующих рандомизированных клинических исследований. В одном из них 33 больных с ателектазами одной или нескольких легочных долей, находившихся на ИВЛ, получали ингаляции дорназы альфа либо 7% гипертонического раствора, либо изотонического раствора натрия хлорида дважды в сутки в течение 7 дней. Достигнутое рентгенологическое улучшение, а также давление в дыхательных путях, параметры оксигенации, сроки экстубации и процент больных, экстубированных за время исследования в каждой группе, не имели статистически достоверных различий между этими группами [42]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании у 30 интубированных больных лобарными или сегментарными ателектазами через 5 дней лечения не получено достоверных

рентгенологических улучшений, хотя у больных, ингалировавших дорназу альфа, достоверно улучшилась оксигенация [43].

Таким образом, надежные доказательства эффективности дорназы альфа у больных легочными ателектазами, а также у больных немукосцидозными БЭ в настоящее время отсутствуют, и единственной «нишей» для этого препарата с доказанной клинической эффективностью остаются больные МВ.

Гипертонический раствор натрия хлорида

Целесообразность ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида определяется его высокой осмотической активностью, что позволяет повысить гидратацию поверхности бронхиального эпителия и увеличить толщину слоя выстилающей ее жидкости, повысив тем самым скорость продвижения слизи по ДП. В связи с этим гипертонический раствор натрия хлорида в концентрации от 3 до 7% является основой ингаляционной терапии в первую очередь у больных БЭ любого генеза.

При МВ дегидратация поверхности бронхиального эпителия и связанное с ней повышение вязкости бронхиального секрета представляет собой ключевое звено патогенеза заболевания. Стимуляция МЦК, значительно более выраженная при ингаляциях гипертонического раствора натрия хлорида, чем при ингаляциях 0,9% раствора натрия хлорида, была продемонстрирована у больных МВ с помощью радиоаэрозольной методики [44], причем объем эвакуируемой мокроты увеличивался пропорционально повышению концентрации раствора натрия хлорида от 0,9 до 12% [45]. Длительная ингаляционная терапия 7% раствором натрия хлорида больных МВ в течение 48 нед, помимо достоверного улучшения легочной функции, привела к снижению частоты обострений на 56% по сравнению с группой, ингалировавшей изотонический раствор натрия хлорида [46]. Логично предположить, что эти процессы должны сопровождаться снижением интенсивности воспаления в дыхательных путях, однако неожиданно оказалось, что гипертонический раствор натрия хлорида не только не снижает, но, напротив, может повышать концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-6, ФНО α) в мокроте и конденсате выдыхаемого воздуха [47], хотя на клеточном уровне гипертонический раствор натрия хлорида уменьшает активность окислительных процессов за счет снижения концентрации арахидоновой кислоты и простагландинов, а также повышает уровень внутриклеточного глутатиона, обеспечивая антиоксидантную защиту легких [47].

Поскольку гипертонический раствор натрия хлорида является очень дешевым препаратом при достаточно высокой клинической эффективности, во многих исследованиях он сравнивался с наиболее дорогостоящим вариантом ингаляционной муколитической терапии больных МВ - с дорназой альфа, однако в нескольких РКИ доказано, что дорназа альфа более эффективно, чем гипертонический раствор натрия хлорида, улучшает легочную функцию [48].

В 2012 г. опубликован систематический обзор исследований библиотеки Cochrane, посвященный эффективности ингаляционного гипертонического раствора натрия хлорида у больных МВ [49]. В него включены 12 рандомизированных контролируемых клинических исследований с общей численностью 442 больных в возрасте от 6 до 46 лет. Авторы обзора пришли к выводу, что 7% гипертонический раствор натрия хлорида может улучшить легочную функцию больных МВ в первые 4 нед лечения, однако позже этот эффект исчезает. Тем не менее ингаляции 7% гипертонического раствора натрия хлорида позволяют снизить частоту обострений БЭ и улучшить качество жизни больных. При предварительном использовании бронходилататоров гипертонический раствор натрия хлорида - безопасный и дешевый метод мукоактивной терапии больных МВ. Накопленная в настоящее время информация позволяет рекомендовать ингаляционный гипертонический раствор натрия хлорида

для долговременной ежедневной терапии больных МВ с целью улучшения легочной функции, качества жизни и снижения частоты обострений (умеренное качество доказательств, класс рекомендаций В) [9].

В последние годы в клинической практике появился комбинированный препарат 7% раствора натрия хлорида с гиалуроновой кислотой. [Гиалуроновая кислота](#) - гликозаминогликан, способный уменьшать индуцированный эластазой бронхоспазм и нормализовать водный баланс в дыхательных путях [50]. В одном рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании сравнивали терапию ингаляционными изотоническим, 7% гипертоническим растворами натрия хлорида и комбинацией 7% гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуроновой кислотой (0,1% раствор натрия гиалуроната) у 23 взрослых амбулаторных больных БЭ в стабильном состоянии [50]. Ингаляции проводились 1 раз в сутки в течение 4 дней; за 15 мин до ингаляций пациенты получали 200 мкг сальбутамола. Гипертонический раствор натрия хлорида, как в виде монотерапии, так и в сочетании с гиалуроновой кислотой, значительно увеличивал объем мокроты непосредственно во время ингаляций по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида, тогда как после ингаляций в течение всего дня объем мокроты в этих группах существенно уменьшался, особенно в группе с монотерапией гипертоническим раствором натрия хлорида. Выраженность кашля и легочная функция не изменялись ни в одной из групп. Переносимость комбинированных ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида и гиалуроновой кислоты была несколько лучше, чем монотерапии гипертоническим раствором; наиболее частыми побочными эффектами были раздражение в горле и кашель. Авторы сделали вывод, что при сходной эффективности гипертонического раствора натрия хлорида и его комбинации с гиалуроновой кислотой последний препарат обладает более благоприятным профилем безопасности [50]. Точные механизмы, благодаря которым [гиалуроновая кислота](#) уменьшает выраженность побочных эффектов гипертонического раствора натрия хлорида и улучшает его переносимость, пока не открыты [51].

Немуковисцидозные БЭ характеризуются хронической гиперсекрецией бронхиальной слизи, что вызывает ее скопление в бронхиальном дереве, создавая благоприятный фон для персистенции респираторной инфекции и, таким образом, замыкая порочный круг прогрессирования заболевания.

При немукковисцидозных БЭ нарушения МЦК не настолько выражены, как при МБ, но и в этой ситуации гипертонический раствор натрия хлорида оказывает значительное терапевтическое действие, которое доказано в трех рандомизированных клинических исследованиях. Так, у 28 больных впервые диагностированными БЭ в клинически стабильном состоянии ингаляции 7% гипертонического раствора натрия хлорида в течение 7 дней достоверно увеличивали объем мокроты, снижали ее вязкость и облегчали откашливание по сравнению с ингаляциями изотонического раствора натрия хлорида [52]. Легочная функция (ФЖЕЛ и ОФВ₁) улучшалась на фоне обоих видов лечения [52], однако при продолжении терапии до 3 мес улучшение бронхиальной проходимости становилось более значительным у больных, ингалировавших гипертонический раствор натрия хлорида [53]; длительная ингаляционная терапия гипертоническим раствором натрия хлорида также приводила к достоверному повышению качества жизни [53, 54].

По данным Kellett, долговременная ингаляционная терапия 7% гипертоническим раствором натрия хлорида у больных БЭ уменьшает частоту обострений (2,14 по сравнению с 4,85 обострений в год в группе изотонического раствора натрия хлорида) и частоту использования антибиотиков, что в целом приводит к сокращению потребности в медицинской помощи и экономическому эффекту лечения [53]. В то же время Nicolson и соавт. не получили достоверной разницы в частоте обострений и

госпитализаций в группах больных БЭ, получавших в течение 12 мес ингаляционную терапию 6% гипертоническим раствором натрия хлорида или изотоническим раствором натрия хлорида. Также не было выявлено достоверных различий в динамике легочной функции [54, 55] и частоты кашля между группами [53], хотя эти показатели значительно улучшились у всех больных по сравнению с началом лечения. Следует отметить, что в исследовании Nicolson и соавт. информация о частоте обострений, госпитализаций и потребности в антибиотиках до начала терапии гипертоническим раствором натрия хлорида собиралась ретроспективно по воспоминаниям больных, что могло послужить причиной расхождения результатов этого исследования с результатами Kellett [53]. Кроме того, разные авторы использовали различные определения обострений БЭ, а больные значительно различались по тяжести легочных функциональных нарушений. Вместе с тем Nicolson и соавт. получили интересные результаты о бактериальной колонизации ДП: длительная ингаляционная терапия как гипертоническим, так и изотоническим раствором натрия хлорида привела к значительному сокращению числа больных с высеиванием патогенных микроорганизмов в мокроте (*Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*) [55].

В 2014 г. данные о клинической эффективности ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида у больных БЭ систематизированы в обзоре клинических исследований библиотеки Cochrane [56]. Сделан вывод о среднем качестве доказательств эффективности гипертонического раствора натрия хлорида при БЭ, в частности о его положительном влиянии на легочную функцию и качество жизни больных [56]. Во всех исследованиях отмечаются хорошая переносимость и безопасность длительной ингаляционной терапии гипертоническим раствором натрия хлорида, хотя клинический эффект такого лечения нестойкий и быстро исчезал после прекращения терапии. Следует также учитывать, что затраты времени на ингаляционную терапию при ее долговременном назначении могут снизить приверженность больных этому виду лечения [55].

Меньшая эффективность ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида при немуковисцидозных БЭ по сравнению с больными МВ может объясняться разной степенью реологических нарушений бронхиального секрета при этих заболеваниях [55].

При стабильной среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ ингаляции как гипертонического, так и изотонического растворов натрия хлорида достоверно увеличивали расстояние, пройденное в 6-минутном тесте (6-МТ), улучшали качество жизни и уменьшали выраженность одышки [57], однако терапия гипертоническим раствором натрия хлорида даже в 3% концентрации нередко сопровождалась побочными эффектами в виде кашля, бронхоспазма [57], усиления одышки и десатурации кислорода, снижения ОФВ₁ [58, 59], что могло быть обусловлено усилением воспалительной активности в дыхательных путях [60]. В связи с этим гипертонический раствор натрия хлорида в настоящее время не рекомендуется в повседневной клинической практике для лечения больных ХОБЛ [61]. Аналогичные побочные эффекты наблюдаются у больных БА [62], поэтому во всех ситуациях ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида должны предваряться ингаляцией бронхолитика.

В настоящее время продолжают клинические исследования эффективности ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида при ХОБЛ [63].

Заключение

Спектр мукоактивных препаратов, разрешенных для ингаляционного применения, невелик, для большинства из них сведения об эффективности получены в немногочисленных клинических исследованиях, дизайн которых не всегда

безупречен, и малый объем накопленной информации не позволяет выработать доказательные клинические рекомендации. Вместе с тем ингаляционные мукоактивные препараты во многих случаях позволяют проводить терапию у больных с непереносимостью лекарственных форм для перорального приема; в первую очередь это относится к N-ацетилцистеину. Комбинация N-ацетилцистеина с тиамфениколом глицината ацетилцистеината позволяет избегать назначения системных антибиотиков у больных с инфекциями ДП.

Аналогичным образом, единичные публикации посвящены эффективности ингаляционного амброксола, но, учитывая их результаты, весьма вероятно, что добавление ингаляций амброксола к стандартной терапии ХОБЛ позволит улучшить результаты лечения. Ведутся работы над созданием новых лекарственных форм амброксола.

Относительно новый препарат [дорназа альфа](#) в настоящее время существует только в форме для ингаляций. Препарат продемонстрировал высокую эффективность у больных МВ, что крайне важно для этой категории больных с серьезными бронхолегочными нарушениями и нередко неблагоприятным прогнозом. В то же время [дорназа альфа](#) гораздо менее эффективна при немукковисцидозных БЭ.

Сходную с дорназой альфа высокую эффективность у больных БЭ любого генеза имеет гипертонический раствор натрия хлорида, однако его способность вызывать бронхоспазм у больных с обструктивными нарушениями легочной функции ограничивает его применение. Комбинация гипертонического раствора натрия хлорида и гиалуроновой кислоты вызывает меньше побочных эффектов, чем гипертонический раствор натрия хлорида.

Таким образом, ингаляционная терапия мукоактивными препаратами расширяет возможности терапии бронхолегочных заболеваний и позволяет индивидуализировать лечение больных с гиперсекрецией бронхиальной слизи.

Список литературы

1. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases // *Respir. Care*. 2007. Vol. 52, N 9. P. 1176-1193.
2. Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs // *Eur. Respir. Rev.* 2010. Vol. 19, N 116. P. 127-133. doi: 10.1183/09059180.00003510.
3. Hooper C., Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008. Vol. 3, N 4. P. 659-669.
4. Borgström L., Kågedal B., Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986. Vol. 31, N 2. P. 217-222.
5. Dueholm M., Nielsen C., Thorshauge H. et al. N-acetylcysteine by metered dose inhaler in the treatment of chronic bronchitis: a multi-centre study // *Respir. Med.* 1992. Vol. 86, N 2. P. 89-92.
6. Gallon A.M. Evaluation of nebulised acetylcysteine and normal saline in the treatment of sputum retention following thoracotomy // *Thorax*. 1996. Vol. 51, N 4. P. 429-432.
7. Masoompour S.M., Anushiravani A., Tafaroj Norouz A. Evaluation of the effect of nebulized n-acetylcysteine on respiratory secretions in mechanically ventilated patients: randomized clinical trial // *Iran. J. Med. Sci.* 2015. Vol. 40, N 4. P. 309-315.

8. Tam J., Nash E.F., Ratjen F. et al. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 7. CD007168.
9. Mogayzel P.J. Jr, Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187, N 7. P. 680-689.
10. Macchi A., Ardito F., Marchese A. et al. Efficacy of N-acetyl-cysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial bio-films // *J. Chemother.* 2006. Vol. 18, N 5. P. 507-513.
11. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetyl-cysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route) // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007. Vol. 20, N 3. P. 607-617.
12. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate // *J. Chemother.* 2002. Vol. 14, N 3. P. 279-284.
13. Овчаренко С.И., Капустина Б.А. Эффективность и безопасность небулизированного тиамфеникола глицината ацетилцистеината в лечении хронических заболеваний органов дыхания // *Практическая мед.* 2013. Т. 5, № 74. С. 102-105.
14. Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine // *COPD.* 2014. Vol. 11, N 6. P. 705-717.
15. Чикина С.Ю. Флуимуцил и современная клиническая практика // *Пульмонология.* 2005. № 4. С. 97-111.
16. Raghu G., Rochweg B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary. an update of the 2011 clinical practice guideline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 192, N 2. P. e3-e19.
17. Cantin A.M., Hubbard R.C., Crystal R.G. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989. Vol. 139, N 2. P. 370-372.
18. Tomioka H., Kuwata Y., Imanaka K. et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis // *Respirology.* 2005. Vol. 10, N 4. P. 449-455.
19. Homma S., Azuma A., Taniguchi H. et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis // *Respirology.* 2012. Vol. 17, N 3. P. 467-477.
20. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008. Vol. 4, N 8. P. 1119-1129.
21. Jahnz-Rózyk K., Kucharczyk A., Chciałowski A., Płusa T. The effect of inhaled ambroxol treatment on clinical symptoms and chosen parameters of ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2001. Vol. 11, N 63. P. 239-243.

22. Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р., Петряков Б.Б. и др. Блияние муколитической терапии на продукцию активных форм кислорода в крови у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // Тер. арх. 2010. № 3. С. 29-32.
23. Ren Y., Yu C., Meng K., Tang X. Influence of formulation and preparation process on ambroxol hydrochloride dry powder inhalation characteristics and aero-solization properties // Drug Dev. Ind. Pharm. 2008. Vol. 34, N 9. P. 984-991.
24. Lee S.H., Teo J., Heng D. et al. A novel inhaled multi-pronged attack against respiratory bacteria // Eur. J. Pharm. Sci. 2015. Vol. 70. P. 37-44.
25. Tewes F., Paluch K.J., Tajber L. et al. Steroid/mucokinetic hybrid nanoporous microparticles for pulmonary drug delivery // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2013. Vol. 85, N 3. Pt A. P. 604-613.
26. Ratjen F., Paul K., van Koningsbruggen S. et al. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha // Pediatr. Pulmonol. 2005. Vol. 39, N 1. P. 1-4.
27. Frederiksen B., Pressler T., Hansen A. et al. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis // Acta Paediatr. 2006. Vol. 95, N 9. P. 1070-1074.
28. Robinson M., Hemming A.L., Moriarty C. et al. Effect of a short course of rhDNase on cough and mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis // Pediatr. Pulmonol. 2000. Vol. 30, N 1. P. 16-24.
29. McCoy K., Hamilton S., Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group // Chest. 1996. Vol. 110, N 4. P. 889-895.
30. Ranasinha C., Assoufi B., Shak S. et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolised recombinant human DNase I in adults with stable stage cystic fibrosis // Lancet. 1993. Vol. 342, N 8865. P. 199-202.
31. Ramsey B.W., Astley S.J., Aitken M.L. et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis. 1993. Vol. 148, N 1. P. 145-151.
32. Shah P.I., Bush A., Canny G.J. et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment // Eur. Respir. J. 1995. Vol. 8, N 6. P. 954-958.
33. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized re-combinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 331, N 10. P. 637-642.
34. Jones A.P., Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 3. CD001127.
35. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus // J. Cyst. Fibros. 2009. Vol. 8, N 5. P. 295-315.
36. Wills P.J., Wodehouse T., Corkery K. et al. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. Vol. 154, N 2. Pt 1. P. 413-417.

37. O'Donnell A.E., Barker A.F., Ilowite J.S., Fick R.B. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group // *Chest*. 1998. Vol. 113, N 5. P. 1329-1334.
38. Wilkinson M., Sugumar K., Milan S.J. et al. Mucolytics for bronchiectasis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 5. CD001289.
39. Voelker K.G., Chetty K.G., Mahutte C.K. Resolution of recurrent atelectasis in spinal cord injury patients with administration of recombinant human DNase // *Intensive Care Med.* 1996. Vol. 22, N 6. P. 582-584.
40. Touleimat B.A., Conoscenti C.S., Fine J.M. Recombinant human DNase in management of lobar atelectasis due to retained secretions // *Thorax*. 1995. Vol. 50, N 12. P. 1319-1321.
41. Shah P.L., Scott S.F., Hodson M.E. Lobar atelectasis in cystic fibrosis and treatment with recombinant human DNase I // *Respir. Med.* 1994. Vol. 88, N 4. P. 313-315.
42. Youness H.A., Mathews K., Elya M.K. et al. Dornase alpha compared to hypertonic saline for lung atelectasis in critically ill patients // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2012. Vol. 25, N 6. P. 342-348.
43. Zitter J.N., Maldjian P., Brimacombe M., Fennelly K.P. Inhaled Dornase alfa (Pulmozyme) as a noninvasive treatment of atelectasis in mechanically ventilated patients // *J. Crit. Care*. 2013. Vol. 28, N 2. P. e1-e7.
44. Robinson M., Regnis J.A., Bailey D.L. et al. Effect of hypertonic saline, ami-loride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 153, N 5. P. 1503-1509.
45. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis // *Thorax*. 1997. Vol. 52, N 10. P. 900-903.
46. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354, N 3. P. 229-240.
47. Reeves E.P., Molloy K., Pohl K., McElvaney N.G. Hypertonic saline in treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis // *Sci. World J.* 2012. Vol. 2012. Article ID 465230. doi: 10.1100/2012/465230.
48. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* 2002. Vol. 1, N 1. P. 35-37.
49. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 2. CD001506.
50. Herrero-Cortina B., Alcaraz V., Vilaró J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018. Vol. 31, N 5. P. 281-289. doi: 10.1089/jamp.2017.1443.
51. Máiz L., Girón R.M., Prats E. et al. Addition of hyaluronic acid improves tolerance to 7% hypertonic saline solution in bronchiectasis patients // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018. Vol. 12. Article ID 1753466618787385. doi: 10.1177/1753466618787385.

52. Kellett F., Redfern J., Niven R.M. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis // *Respir. Med.* 2005. Vol. 99, N 1. P. 27-31.
53. Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105, N 12. P. 1831-1835.
54. Bradley J.M.1, Treacy K., O'Neill B. et al. A randomised double blind 13 week crossover trial of hypertonic saline (HTS) (6%) vs isotonic saline (ITS) (0.9%) in patients with bronchiectasis // *Thorax.* 2011. Vol. 66. P. A49.
55. Nicolson C.H., Stirling R.G., Borg B.M. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Respir. Med.* 2012. Vol. 106, N 5. P. 661-667.
56. Hart A., Sugumar K., Milan S.J. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 5. CD002996.
57. Valderramas S.R., Atallah A.N. Effectiveness and safety of hypertonic saline inhalation combined with exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial // *Respir. Care.* 2009. Vol. 54, N 3. P. 327-33.
58. Makris D., Tzanakis N., Moschandreas J., Siafakas N.M. Dyspnea assessment and adverse events during sputum induction in COPD // *BMC Pulm. Med.* 2006. Vol. 6. P. 17.
59. Taube C., Holz O., Mücke M. et al. Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164, N 10. Pt 1. P 1810-1815.
60. Carpagnano G.E., Barbaro M.P., Cagnazzo M. et al. Use of exhaled breath condensate in the study of airway inflammation after hypertonic saline solution Challenge // *Chest.* 2005. Vol. 128, N 5. P. 3159-3166.
61. Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, And Prevention. A Guide For Healthcare Professionals. 2019. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-DRAFT-v1.7-14Nov2018-WMS.pdf>
62. Daviskas E., Anderson S.D., Gonda I. et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects // *Eur. Respir. J.* 1996. Vol. 9, N 4. P. 725-732.
63. URL: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=hypertonic+AND+ COPD&Search=Search](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=hypertonic+AND+COPD&Search=Search)

Глава 17. АЭРОЗОЛЬНЫЕ АНТИБИОТИКИ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (С.Н. АВДЕЕВ)

Предпосылки для использования аэрозольной антибиотикотерапии

В настоящее время аэрозольные антибиотики (ААБ) признаны эффективным методом терапии для лечения хронической бронхиальной инфекции у пациентов с МВ [1]. Однако роль такой терапии при других видах респираторных инфекций не так очевидна. В настоящее время широко обсуждается возможность использования ААБ при таких инфекционных заболеваниях нижних ДП, как вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), БЭ, посттрансплантационные осложнения и обострение ХОБЛ [2].

Предпосылками использования ААБ при инфекциях ИНДП является продолжающееся повышение доли штаммов микроорганизмов, резистентных ко всем известным парентеральным антибиотикам [3]. Для терапии инфекций, вызванных мультирезистентными бактериями (МРБ), требуется достижение очень высоких минимальных ингибирующих концентраций (МИК) антибактериальных препаратов в месте инфекции. Однако повышение доз внутривенных антибиотиков в таких ситуациях может привести к их токсическим эффектам. Кроме того, пенетрация в легочную ткань многих антибактериальных препаратов при их внутривенном введении достаточно низкая. Например, легочная пенетрация аминогликозидов при их внутривенной инфузии составляет лишь 10-30% [4]. Непосредственное введение антибактериальных препаратов в бронхиальное дерево позволяет достигнуть их высоких концентраций в дыхательных путях и легочной паренхиме, при достаточно низком уровне их системной концентрации, что сводит к минимуму их токсичность. Одним из способов прямой доставки антибиотиков в ДП является трахеальная инстилляционная терапия, которая позволяет достичь их высокой концентрации в бронхиальном секрете [5], однако легочное распределение лекарственных средств при инстилляциях очень гетерогенно, что делает этот путь мало применимым в реальной практике. Аэрозольное введение препаратов обеспечивает более однородное их распределение в дыхательных путях и легочной паренхиме. Исследования на животных моделях [6] и у пациентов продемонстрировали возможность достижения высоких терапевтических концентраций антибактериальных препаратов в периферических дыхательных путях и альвеолах, которые могут в 20-100 раз превышать МИК для микроорганизмов *in vitro* [7].

Выбор антибиотиков для аэрозольной антибиотикотерапии

В настоящее время наиболее часто назначаемыми антибиотиками для терапии ААБ являются аминогликозиды и [колистиметат натрия](#) (Колистин*) [8]. Такой выбор препаратов не случаен, так как амино-гликозиды и [колистиметат натрия](#) по-прежнему сохраняют высокую активность против грамотрицательных МРБ [9]. Кроме того, аэрозольный путь доставки этих препаратов приводит к их высокой концентрации в легочной ткани, в то же время их сывороточные концентрации очень малы [10]. Высокие концентрации антибактериальных препаратов в бронхиальном секрете и ткани легких повышают эффективность терапии, что особенно актуально для тех антибиотиков, которые требуют создания высоких концентраций препарата для

эффективного бактериального киллинга [10]. Эффективная доставка антибиотиков в ДП у больных легочными инфекциями может улучшить ответ на проводимую терапию: вследствие уменьшения объема трахеобронхиального секрета; снижения бактериальной нагрузки; уменьшения продукции нейтрофилами и макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и ФНО α ; усиления высвобождения из клеток эпителия растворимых молекул внутриклеточной адгезии 1 (sICAM-1), которые снижают активность нейтрофильных эластаз [11].

Аминогликозиды

Ингаляционные аминогликозиды обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных МРБ, включая *Pseudomonas* spp. Чаще всего используются [тобрамицин](#) и [амикацин](#) [12].

Основной недостаток аэрозольных аминогликозидов - их «антагонизм с мокротой», требующий повышения дозы препаратов в 25 раз выше их МИК [12]. Однако опубликованные данные подтверждают возможность достижения таких высоких местных концентраций анти-

биотиков. Geller и соавт. показали, что у 95% больных, получавших терапию ингаляционным тобрамицином, концентрация препарата в мокроте приблизительно в 25 раз превышала МИК для *Pseudomonas* spp., а уровень тобрамицина в сыворотке был ничтожным [13]. В исследовании Le Conte и соавт., в котором проводилось прямое измерение концентрации антибиотиков в ткани легких (в исследовании были включены больные раком легкого, ингаляции проводили перед хирургической операцией), однократная ингаляция тобрамицина в дозе 300 мг создавала в ткани легких концентрацию препарата от 4 до 6 мкг/г ткани [14]. В недавно выполненном исследовании с использованием современных ингаляционных систем (Pulmonary Drug Delivery System, PDDS) Lyut и соавт. показали, что аэрозольная терапия амикацином в дозах 400 мг однократно или 2 раза в сутки приводит к высоким концентрациям препарата в жидкости, покрывающий эпителий (средние концентрации 976 мкг/мл (разброс 136-16 128 мкг/мл), что в десятки раз выше МИК) [15], при этом сывороточные концентрации были настолько низкими, что такая терапия могла быть безопасно использована даже у больных острой почечной недостаточностью [15].

[Колистиметат натрия](#)

[Колистиметат натрия](#) (Колистин*) - антибактериальный препарат из группы полимиксинов, является наиболее часто используемым препаратом для аэрозольной терапии вентилятор-ассоциированных инфекций, вызванных грамотрицательными МРБ, в том числе *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas* spp. и др. [8]. Однако одновременно [колистиметат натрия](#) (Колистин*) - достаточно сложный препарат для ингаляционной терапии [16]. [Колистиметат натрия](#) является химически неактивным пролекарством колимицина. Активация пролекарства осуществляется путем гидролиза, который течет довольно медленно и высвобождает такие побочные продукты, как формальдегид-бисульфит [16]. [Колистиметат натрия](#) (Колистин*) представляет собой смесь циклических катионных пептидов, которые действуют как детергент в отношении клеточной мембраны грамотрицательных бактерий. Эти пептиды также могут повреждать и клетки организма, приводя к повреждению эпителия бронхов и альвеол. Основной компонент коли-стина - [полимиксин Е](#) - был снят с производства, так как в предклинических исследованиях не удалось установить дозы, безопасные для человека [17, 18]. [Колистиметат натрия](#) (Колистин*) также не является абсолютно безопасным препаратом, и описаны случаи развития ОРДС при его использовании [18]. Для предотвращения таких токсических

эффектов важно разводить колистиметат натрия (Колистин*) непосредственно перед его ингаляцией, чтобы не допустить его гидролиза до колимицина [16]. Еще одной сложностью является выбор дозы колистиметата натрия (Колестины*). Препарат дозируется как в миллионах международных единиц (МЕ), так и в миллиграммах, причем дозе 30 мг в США соответствует доза 1 млн МЕ в странах Европы [19].

В проведенных клинических исследованиях аэрозольная терапия ко-листиметатом натрия (Колестином*) сопровождалась высоким уровнем эрадикации МРБ, при этом не было показано появления колистиметат натрия-резистентных бактерий или случаев нефротоксичности [19].

Бета-лактамы

Среди β -лактамов для аэрозольной терапии пока одобрен только азтреонам (для больных МВ) [20, 21]. Цефалоспорин цефтазидим также использовался для терапии ВАП в одном РКИ [22], однако, так как бактерицидная активность β -лактамов зависит от времени их концентрации над уровнем МИК и ввиду их быстрого клиренса, необходимо очень частое назначение препарата. В исследовании Lu и соавт. аэрозольный цефтазидим назначали через каждые 3 ч [21], что затрудняет широкое использование данного препарата в клинической практике. Исследование I фазы с аэрозольным карбапенемом дорипенемом было прекращено преждевременно в связи с частыми побочными эффектами [10].

Другие препараты

В литературе представлен лишь небольшой опыт использования аэрозольного ванкомицина для терапии ВАП, вызванных метицил-лин-резистентными *Staphylococcus aureus* [23], однако у ряда экспертов есть сомнения в возможности достижения высоких концентраций препарата в дыхательных путях при его применении [16].

Еще один перспективный препарат для аэрозольной терапии - фосфомицин (фосфоновая кислота), единственный представитель класса антибиотиков, действующих как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии. Монотерапия фосфомицином не рекомендована, так как очень быстро развиваются мутации микроорганизмов, приводящие к резистентности, однако такой эффект можно уменьшить в 100-10 000 раз при добавлении к фосфомицину аминокликозидов [24]. Комбинация фосфомицина с тобрамицином оказалась высокоэффективной в достижении эрадикации *Pseudomonas sp.* и MRSA (метициллин-резистентный золотистый стафилококк) у пациентов с МВ [24]. Недавно в исследовании I фазы была доказана высокая без-

опасность комбинации фосфомицина и амикацина у больных БАП, кроме того, продемонстрирована возможность достижения высоких концентраций антибиотиков в трахеальных аспиратах при их низких концентрациях в плазме крови [25].

Побочные эффекты аэрозольных антибиотиков

При проведении терапии ААБ большинство НЯ связано с прямым токсическим действием антибиотиков на ДП и легочную паренхиму (раздражение слизистых оболочек), и в то же время отсутствуют НЯ, связанные с системным действием антибиотиков [в том числе нефротоксические эффекты аминокликозидов и колистиметата натрия (Колестины*)] [16]. Среди наиболее частых НЯ можно отметить кашель, среди наиболее опасных - развитие бронхоспазма, особенно при аэрозольном использовании препаратов, созданных для внутривенного введения. Для предотвращения бронхоспазма рекомендовано перед ААБ проведение ингаляций с бронхолитиками (например, с сальбутамолом). При уже развившемся

бронхоспазме рекомендованы немедленное прекращение ААБ и назначение ингаляций с β_2 -агонистами [26]. Повторное возобновление той же ААБ после эпизода бронхоспазма строго противопоказано. Еще одно опасное НЯ при проведении ААБ - обструкция экспираторного фильтра контура респиратора, в литературе есть описание случая остановки дыхания при развитии таких событий [27].

Легальные аспекты терапии аэрозольными антибиотиками

В реальной клинической практике для аэрозольной терапии достаточно часто используются препараты, предназначенные для внутривенного введения. Несмотря на то что в различных опубликованных клинических исследованиях была изучена возможность ингаляций многих антибактериальных препаратов, для аэрозольного использования в настоящее время в большинстве стран мира и в России одобрены только тобрамицин, коли-стиметат натрия (Колистин*), Азтреонам[®] (только в США), и основным показанием для их применения пока является МБ [3]. Все остальные варианты использования аэрозольных антибиотиков являются off-label. Более того, в силу своих физико-химических свойств (низкий уровень pH, переменная осмолярность, наличие таких стабилизаторов, как фенол и бисульфиты) данные препараты, вводимые в виде аэрозоля, могут привести к раздражению слизистых оболочек ДП, бронхоспазму, кашлю, заложенности в грудной клетке и болевым ощущениям, что значительно отражается на переносимости больными такой терапии [16].

Вентилятор-ассоциированная пневмония

Вентилятор-ассоциированная пневмония - одна из наиболее сложных проблем медицины критических состояний [28]. Согласно данным недавно проведенных эпидемиологических исследований, общая распространенность ВАП в последние десятилетия существенно не меняется и составляет в среднем около 10% всех пациентов, находящихся на ИВЛ [29]. Приблизительно 50% всех антибактериальных препаратов, используемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), назначаются по поводу ВАП [30]. По данным метаанализа Melsen и соавт., атрибутивная летальность ВАП в среднем составляет около 13%, однако у некоторых пациентов хирургического профиля она достигает 69% [31].

Эффективность традиционно используемых парентеральных антибиотиков при ВАП не превышает 60% [32]. Глобальное распространение МРБ, особенно ESCAPE-патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), значительно осложняет выбор терапии ВАП [33] и приводит к более высокому риску летальности от нее [34]. Для борьбы с инфекциями, вызванными МРБ, у пациентов с критическими состояниями необходим поиск новых подходов и новых антибактериальных препаратов [35]. В связи с тем что появление новых антибиотиков в настоящее время является очень редким событием, большой интерес вызывает ингаляционный путь введения антибактериальных препаратов у пациентов с ВАП. Предпосылками использования ААБ при ВАП является возможность достижения высоких концентраций антибактериальных препаратов в очаге инфекции при значительном уменьшении их системных концентраций и, следовательно, снижении риска их токсичности (например, нефротоксичности при использовании аминогликозидов и полимиксинов).

Эффективность терапии ААБ в дополнение к внутривенным для профилактики и лечения ВАП и нозокомиальной пневмонии подтверждена в нескольких

систематических обзорах и упоминается в соответствующих клинических рекомендациях IDSA/ATS [28], ERS/ESICM/ESC-MID/ALAT [36], Российских национальных рекомендациях [37].

Клинические исследования по изучению эффективности аэрозольных антибиотиков для лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии

Ингаляционная терапия антибиотиками для предотвращения или лечения нозокомиальной пневмонии используется уже достаточно давно. В 1963 г. Pino и соавт. представили свой первый успешный опыт аэрозольной терапии колимицином при «нагноительных» заболеваниях легких [38].

К сожалению, работ, посвященных терапии ААБ при нозокомиальной пневмонии и ВАП, пока относительно немного [12, 38-46]. В одном из первых рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Le Conte и соавт., включавшем 38 больных ВАП, проводилось сравнение комбинации аэрозольного тобрамицина и системных антибиотиков и комбинации аэрозольного плацебо (изотонический раствор натрия хлорида) и системных антибиотиков [39]. В группе аэрозольного тобрамицина к 10-му дню терапии было экстубировано 35% больных, а в группе сравнения - 18%.

Lu и соавт. представили результаты исследования, посвященного эффективности высоких доз коллистиметата натрия (Колистин*) (5 млн ЕД каждые 8 ч) с помощью mesh-небулайзера у пациентов ВАП, вызванной *P. aeruginosa* или *A. baumannii* [40]. Аэрозольный коллистиметат натрия (Колистин*) назначали либо в режиме монотерапии ($n=28$), либо в комбинации с 3-дневным курсом внутривенных аминогликозидов ($n=15$). В качестве контрольной группы были выбраны 122 пациента с ВАП, вызванной чувствительными бактериями и получавшими терапию внутривенными антибиотиками в течение 14 дней. Показатели клинического излечения в основной и контрольной группах (67 vs 66% соответственно) и показатели летальности (16 vs 23% соответственно) оказались сходными. Среди 16 пациентов с персистирующей или рецидивирующей инфекцией *P. aeruginosa* на фоне терапии аэрозольного коллистиметата натрия (Колистин*) у 2 больных отмечено повышение минимальных подавляющих концентраций.

В РКИ Rattanaumtrawan и соавт. провели сравнение эффективности комбинации аэрозольного коллистиметата натрия (Колистин*) и аэрозольного плацебо, добавленных к внутривенной терапии коллистиметатом натрия (Колистином*) у 100 больных ВАП, вызванной МРБ *A. baumannii* и/или *P. aeruginosa*, чувствительными только к коллистиметату натрия (Колистин*) [41]. У пациентов, получавших аэрозольный коллистиметат натрия (Колистин*), был отмечен достоверно лучший бактериологический ответ по сравнению с контрольной группой (60,9 vs 38,2%, $p=0,03$). Бронхоспазм наблюдался в 7,8% случаев в группе ААБ и в 2,0% - у пациентов контрольной группы ($p=0,36$). Нарушение функции почек отмечено одинаково часто в группах ААБ и плацебо (25,5 и 22,4% пациентов соответственно) ($p=0,82$).

В исследовании, посвященном изучению эффективности аэрозольного амикацина с помощью нового ингаляционного устройства PDDS у больных ВАП, Niederman и соавт. продемонстрировали, что ААБ хорошо переносится пациентами и не сопровождается тяжелыми НЯ [12]. Целевые концентрации амикацина в трахеальном аспирате ($\geq 6,400$ мкг/мл) были достигнуты у 50% пациентов при использовании аэрозольного амикацина дважды в сутки по сравнению с 17% - при ингаляции амикацина 1 раз в сутки ($p=0,102$). Больные, получавшие аэрозольный амикацин в дозе 400 мг дважды в сутки по сравнению с группой ингаляционного плацебо достоверно реже нуждались в назначении дополнительных системных антибиотиков: 0,9 vs 1,9 на одного пациента соответственно; $p=0,02$).

Мороз и соавт. описали опыт успешного применения ингаляционного тобрамицина у больных тяжелой ВАП [44]. В данном исследовании больные ВАП, при условии неэффективности предшествующей системной антибактериальной терапии, были рандомизированы на две группы: 1) лечение аэрозольным тобрамицином в дозе 200 мг дважды в сутки ($n=10$); 2) коррекция режима системной антибиотикотерапии ($n=10$). Более быстрое уменьшение признаков системного воспаления и ОДН было отмечено в группе ААБ - $2,3\pm 1,2$ vs $5,2\pm 1,5$ сут в контрольной группе. По данным микробиологических исследований бронхоальвеолярного лаважа снижение титра патогенных микроорганизмов отмечалось у 100% больных в группе терапии ААБ и у 6 пациентов (60%) в контрольной группе.

В рандомизированное исследование Abdellatif и соавт. были включены 149 больных ВАП, вызванной МРБ (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Enterobacteria*) [42]. Пациенты были рандомизированы в две группы терапии: 1) аэрозольная терапия колисти-метатом натрия (Колистином*) в дозе 4 млн МЕ 3 раза в сутки ($n=73$) и 2) терапия внутривенным колестиметатом натрия (Колистином*) в дозе 4 млн МЕ 3 раза в сутки ($n=76$). Клиническое излечение было сходным в группах аэрозольной и внутривенной терапии колестиметата натрия (Колистином*): 67,1 и 72% ($p=0,59$). Однако в группе аэрозольной терапии были отмечены достоверно меньшее число эпизодов ОДН (17,8 vs 39,4%, $p=0,004$), более значимое улучшение P_aO_2/FiO_2 на 14-й день терапии (349 vs 316 мм рт.ст., $p=0,012$), более быстрая бактериальная эрадикация (9,89 vs 11,26 дней, $p=0,023$) и более быстрое отлучение от респиратора (различие около 5 дней). Между группами не было различий по длительности госпитализации (25,9 vs 26,07 дня, $p=0,9$) и 28-дневной летальности (27,4 vs 23,7%, $p=0,7$). Таким образом, аэрозольная терапия колестиметатом натрия (Колистином*) продемонстрировала преимущество перед системным введением препарата.

Таблица 17.1. Основные рандомизированные контролируемые исследования по использованию аэрозольных антибиотиков для лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии

Источники	Дизайн исследования	Количество больных	Терапия	Результат (ААБ vs контроля)
Le Conte et al., 2000	Проспективное РКИ	38	Добавление аэрозольных тобрамицина или плацебо к системным антибиотикам	Экстубация к 10-му дню: 35 vs 18%
Hallal et al., 2007	Проспективное РКИ	10	Добавление аэрозольного или внутривенного тобрамицина к системным антибиотикам	Клиническое разрешение: 100 vs 60%; число дней, свободных от ИВЛ: 24 ± 3 vs 14 ± 13
Rattanaumpawan et al., 2010	Проспективное РКИ	100	Добавление аэрозольных колестиметата натрия или плацебо к системным антибиотикам	Бактериологический ответ: 60,9 vs 38,2%
Lu et al., 2012	Проспективное РКИ	40	Добавление аэрозольных цефтазида и амикацина по сравнению с цефтазидимом и амикацином, вводимыми внутривенно	Успех: 70 vs 55%; суперинфекция: 15 vs 15%; 28-дневная летальность: 10 vs 5%

Niederman et al., 2012	Двойное слепое РКИ	69	Добавление аэрозольного амикацина (2 раза или 1 раз в сутки) или плацебо к внутривенным антибиотикам	Таргетные концентрации: 50 vs 17%; клиническое излечение: 94 vs 75 vs 88%
Мороз и соавт., 2012	Проспективное РКИ	20	Аэрозольный тобрамицин + внутривенные антибиотики vs внутривенные антибиотики	Уменьшение признаков системного воспаления и ОДН: 2,3 vs 5,2 сут; снижение титра патогенных микроорганизмов: 100 vs 60%

Окончание табл. 17.1

Источники	Дизайн исследования	Количество больных	Терапия	Результат (ААБ vs контроля)
Abdellatif et al., 2016	Проспективное РКИ	149	Аэрозольный колистиметат натрия vs внутривенный колистиметат натрия	Клиническое излечение: 67,1 vs 72%; число эпизодов ОДН: 17,8 vs 39,4; P ₅₀ /FiO ₂ на 14-й день: 349 vs 316 мм рт.ст.; бактериальная эрадикация: 9,9 vs 11,3 дня
Ярошецкий и соавт., 2018	Сравнительное исследование с ретроспективным контролем	50	Добавление аэрозольного амикацина к внутривенным антибиотикам	Клиническое излечение: 84 vs 29%; рецидив ВАП/ВАТ: 12,5 vs 29%; эрадикация бактерий: 52 vs 4%
Hassan et al., 2018	Проспективное РКИ	133	Аэрозольный амикацин vs внутривенный амикацин	Пребывание в ОРИТ: 6 (3-12) vs 9 (5-13) дней; дни до клинического излечения: 10 (7-11) vs 11 (5-12) дней; длительность ИВЛ: 3 (2-6) vs 7 (3-11) дней; длительность терапии амикацином: 7 (5-9) vs 8 (7-10) дней; повышение креатинина: 0,1 (0-0,2) vs 0,4 (0,2-0,6) мг/дл

Примечание: ААБ - аэрозольные антибиотики; ВАП - вентилятор-ассоциированная пневмония; ВАТ - вентилятор-ассоциированный трахеобронхит; ИВЛ - искусственная вентиляция легких; РКИ - рандомизированное контролируемое исследование; ОДН - острая дыхательная недостаточность.

В недавно опубликованном исследовании Ярошецкого и соавт. проведена сравнительная оценка клинической и микробиологической эффективности добавления ингаляционной терапии амикацином (в дозе 500 мг каждые 12 ч) к комбинированной внутривенной терапии у больных БАП и вентилятор-ассоциированным трахеобронхитом (БАТ) [45]. В группе ААБ клиническое выздоровление от БАП/БАТ было отмечено у 84% пациентов, в группе сравнения - у 29% пациентов ($p < 0,001$). Клинические рецидивы БАП/БАТ отмечены у 29% в группе ААБ и у 12,5% - в группе сравнения ($p = 0,008$). Микробиологическая эрадикация была достигнута в 52% случаев в группе ААБ и лишь в 4% - в группе сравнения. Ингаляция амикацина не приводила к развитию дополнительных побочных эффектов.

Обобщенные результаты недавно проведенных РКИ по использованию ААБ для лечения БАП представлены в табл. 17.1.

Определенное опасение вызывает возможность развития резистентности микроорганизмов при ингаляционном введении антибиотиков. *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas* spp. обладают высоким потенциалом для развития резистентности, особенно после экспозиции к субтерапевтическим уровням антибиотиков. Однако в настоящее время доказательств развития резистентности патогенов после аэрозольной антибактериальной терапии пока нет: во всех известных исследованиях, где больным БАП назначались ААБ, не было отмечено индукции резистентности микроорганизмов [16].

Ингаляционная антибактериальная терапия при бронхоэктазах

Бронхоэктазы определяются как перманентное расширение ДП, ассоциированное с хроническими респираторными симптомами, такими как хронический кашель, избыточная продукция мокроты и рецидивирующие легочные инфекции [47]. Причины БЭ многообразны, среди них важное место занимают аутоиммунные заболевания (например, ревматоидный артрит), нарушение клиренса бронхиального секрета (например, первичная цилиарная дискинезия), иммунодефицитные состояния (например, общий переменный иммунодефицит), предшествующие респираторные инфекции (например, *Mycobacterium tuberculosis*), хронические респираторные заболевания (например, ХОБЛ) и др. [48]. Несмотря на то что БЭ раньше рассматривались как орфанное заболевание, в настоящее время отмечается значительный рост заболеваемости и распространенности БЭ [49]. Данное обстоятельство может быть связано с улучшением диагностики (в первую очередь широкое внедрение в практику КТ) и с другими факторами (назначение антибиотиков), кроме того, определенную роль играют внешнесредовые и географические факторы [50, 51]. Распространенность БЭ варьирует от 500 до 1100 пациентов на 100 тыс. населения, заболевание чаще встречается среди женщин и пожилых [52-54].

Патофизиология БЭ достаточно хорошо изучена. У предрасположенного индивидуума начальное повреждение ДП (инфекция или воспаление) может привести к перманентной дилатации бронхов. Следствием этих изменений архитектоники ДП могут стать нарушения клиренса бронхиального секрета. Аккумуляция секрета, в свою очередь, предрасполагает к развитию инфекций, что еще больше усиливает воспаление и деформацию ДП. Данная концепция получила название «порочный круг» БЭ [48]. Таким образом, легочные инфекции играют ключевую роль в развитии и прогрессировании БЭ, и борьба с инфекцией ДП является важнейшей составляющей терапии БЭ.

Наиболее частыми патогенами, выявляемыми при БЭ, являются *H. influenza* (55-29%) и *P. aeruginosa* (28-12%), и приблизительно в 20% случаев патоген не выявляют [55-58]. К другим патогенам, которые могут быть выделены при БЭ, при использовании культуральных методов, полимеразной цепной реакции или секвенирования рибосомальных генов, относят *S. maltophilia*, *B. cepacia* complex, *M. catarrhalis*, *S. aureus* и различные виды *Prevotella* и *Veillonella* [56-58]. Относительно недавно были представлены данные регистра США (Bronchiectasis Research Registry, *n*=1826), согласно которым у 63% пациентов с БЭ были выделены нетуберкулезные микобактерии (NTM) [59]. Наиболее частыми NTM были *M. avium* complex и *M. abscessus/chelonae*. В данный регистр больные направлялись из крупных центров, в

которых также наблюдались пациенты с инфекциями NTM, возможно, этим фактом можно объяснить относительно высокую долю NTM среди пациентов с БЭ в США [59].

От вида выделенных микроорганизмов при БЭ зависит течение заболевания. Пациенты с БЭ с положительной культурой *P. aeruginosa* имеют худшие исходы по сравнению с другими пациентами [60-63]. В ретроспективном исследовании, включавшем 539 пациентов с БЭ, положительная культура *P. aeruginosa* обнаруживалась у пациентов со значительным снижением легочной функции [60]. Сходные данные были получены в проспективном исследовании, включавшем 142 пациента с БЭ, где у пациентов с положительной культурой на *P. aeruginosa* были более низкие показатели ОФВ₁ и DLCO (диффузионной способности легких по окиси углерода) по сравнению с пациентами, у которых высевались другие микроорганизмы [61]. В исследовании испанских авторов при оценке темпов прогрессирования заболевания у 76 пациентов с БЭ было выявлено, что хроническая колонизация *P. aeruginosa* являлась фактором риска ускоренной потери легочной функции (ОШ 30,4; 95% ДИ 3,8-39,4; $p=0,005$) [62]. В долгосрочном ретроспективном когортном исследовании 155 пациентов с БЭ пациенты с инфекцией *P. aeruginosa* характеризовались более высокой частотой госпитализаций по сравнению с пациентами с инфекцией *H. influenza* (1,3 vs 0,7 госпитализаций в год, $p=0,035$) [63]. Более того, наличие *P. aeruginosa* было связано со значительным снижением качества жизни пациентов и более высоким риском тяжелых обострений [64, 65]. Пациенты с БЭ и инфекцией *P. aeruginosa* имеют самую высокую летальность [65, 66]. Используя фенотипический кластерный анализ, основанный на микробиологическом исследовании и характеристиках мокроты, Aliberti и со-авт. показали, что пациенты с хронической инфекцией *P. aeruginosa* имеют более высокий риск обострений, низкие функциональные легочные показатели, низкое качество жизни и повышенный уровень маркеров воспаления [67]. Среди причин того, что *P. aeruginosa* оказывает такой выраженный эффект на течение БЭ, основное значение придают факторам вирулентности этого микроорганизма. Данный патоген может выживать при широких диапазонах колебаний pH, недостатке питательных элементов и резистентен к большинству классов антибиотиков [68, 69]. Ключевая характеристика *P. aeruginosa* - способность формировать биопленки, которые защищают микроорганизм от антибактериальных препаратов [68, 69]. С учетом данных причин всем пациентам с БЭ показано проведение посевов мокроты не только в период обострений, но и при плановых визитах, так как результаты культуральных исследований позволяют не только оптимизировать терапию, но и выявить группы пациентов с риском неблагоприятных исходов [47]. Антибактериальная терапия играет центральную роль в терапии пациентов с БЭ, как при обострениях, так и в качестве длительной поддерживающей терапии. Системные антибактериальные препараты, как правило, назначаются внутривенно и нередко имеют значительные нежелательные эффекты. Ингаляционные антибиотики - привлекательная альтернатива для пациентов с легочными инфекциями. Задача ингаляционных антибиотиков - достижение высоких концентраций в месте инфекции без повышения риска системных побочных эффектов. При БЭ были изучены несколько различных ингаляционных антибактериальных препаратов, однако ни один из них пока официально не зарегистрирован по показанию «бронхоэктазы».

Тобрамицин

Эффективность ингаляционного тобрамицина, доказанная для пациентов с МБ и инфекцией *P. aeruginosa*, стала основанием для проведения исследований у пациентов с БЭ (табл. 17.2).

Б мультицентровое плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности ингаляционного тобрамицина было включено 74 пациента с БЭ и инфекцией *P. aeruginosa* [70].

Терапия ингаляционным тобрамици-ном ($n=37$) привела к значительному снижению бактериальной нагрузки *P. aeruginosa* в мокроте, в то время как в группе плацебо ($n=37$) никаких изменений отмечено не было. Кроме того, в группе ингаляционной терапии эрадикация *P. aeruginosa* была достигнута у 35% пациентов, что сопровождалось выраженным улучшением клинических симптомов. Не было отмечено различий между группами терапии по функциональным легочным показателям и по развитию тобрамицин-резистентных микроорганизмов. В группе ингаляционной терапии тобрамицином по сравнению с группой плацебо чаще регистрировали одышку (32 vs 8%), кашель (41 vs 24%), свистящие хрипы (16 vs 0%) и дискомфорт в грудной клетке (19 vs 0%), однако нежелательные явления не приводили к прекращению терапии.

В последующем исследовании терапия ингаляционным тобрамици-ном проводилась в виде трех циклов (14 дней - терапия, затем 14 дней - перерыв) у 41 пациента с БЭ и анамнезом выделения *P. aeruginosa* [71]. Терапия привела к уменьшению тяжести респираторных симптомов (снижение на 1,5 ед. по совокупной шкале, $p=0,006$) и числа баллов по шкале SGRQ (на 9,8 ед., $p < 0,001$) [71]. У 22% пациентов ингаляционная терапия была прекращена из-за побочных эффектов: кашля (43,9%), одышки (34,1%) и повышенной продукции мокроты (29,3%).

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 30 пациентов с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa*, была использована другая схема терапии ингаляционным тобрамицином - 300 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес, затем в течение 6 мес - перерыв [72]. Несмотря на относительно малое количество пациентов, было продемонстрировано достоверное уменьшение числа госпитализаций ($0,15 \pm 0,37$ vs $0,75 \pm 1,16$, $p=0,038$) и дней в стационаре ($2,05 \pm 5,03$ vs $12,65 \pm 21,8$, $p=0,047$) по сравнению с плацебо, но не было выявлено различий между группами по числу обострений, объему антибактериальной терапии, легочной функции и качеству жизни.

Таблица 17.2. Исследования эффективности ингаляционных антибиотиков у пациентов с бронхоэктазами

Исследование (автор)	Препарат	Дозирование	Длительность	Пациенты	Основные результаты терапии
Barker (2000)	TSI	300 мг 2 раза в сутки	28 дней	$n=74$	Уменьшение бактериальной нагрузки
Scheinberg (2005)	TSI	300 мг 2 раза в сутки	14 дней терапии, 14 дней наблюдение (3 цикла)	$n=41$	Уменьшение респираторных симптомов
Drobnic (2005)	TSI	300 мг 2 раза в сутки	6 мес	$n=30$	Уменьшение числа госпитализаций и дней в стационаре
Bilton (2006)	Ципрофлоксацин для приема внутрь или ципрофлоксацин для приема внутрь + TSI	750 мг 2 раза в сутки (ципрофлоксацин), 300 мг 2 раза в сутки (TSI)	2 нед	$n=53$, обострение	Комбинированная терапия привела к более частой эрадикации микроорганизмов (недостоверно)
Wilson (2013)	CiDP	32,5 мг 2 раза в сутки	28 дней	$n=24$	Уменьшение бактериальной нагрузки
Bilton (2010)	ILC	150 или 300 мг/сут	28 дней	$n=36$	Обе дозы привели к уменьшению

					бактериальной нагрузки
Bilton (2011)	ILC	100 или 150 мг/сут	28 дней	n=96	Обе дозы привели к уменьшению бактериальной нагрузки
Serisier (2013)	ILC + CiSI	150 (ILC) + 60 мг (CiSI) в сутки	28 дней - терапия, 28 дней - перерыв (3 цикла)	n=42	Уменьшение бактериальной нагрузки и увеличение срока до первого обострения

Окончание табл. 17.2

Исследование (автор)	Препарат	Дозирование	Длительность	Пациенты	Основные результаты терапии
Haworth (2017)	ILC + CiSI	150 (ILC) + 60 мг (CiSI) в сутки	28 дней - терапия, 28 дней - перерыв (6 циклов)	n=582	Удлинение времени до первого обострения и снижение общего числа обострений
De Soyza (2018)	CiDP	32,5 мг 2 раза в сутки	14 дней - терапия, 14 дней - перерыв (12 циклов)	n=416	Удлинение времени до первого обострения
Aksamit (2018)	CiDP	32,5 мг 2 раза в сутки	28 дней - терапия, 28 дней - перерыв (6 циклов)	n=521	Снижение общего числа обострений
Murray (2011)	Гентамицин	80 мг 2 раза в сутки	12 мес	n=65	Уменьшение бактериальной нагрузки и увеличение срока до первого обострения
Barker (2014)	Азтреонам	75 мг 3 раза в сутки	28 дней	n=540	Уменьшение бактериальной нагрузки
Haworth (2014)	Колистиметат натрия	1 млн ЕД 2 раза в сутки	6 мес	n=144	Уменьшение бактериальной нагрузки и увеличение срока до первого обострения (только у комплаентных пациентов)
Taberbero Huguet (2015)	Колистиметат натрия	1 млн ЕД 2 раза в сутки	12 мес	n=39	Не отмечено снижения числа обострений

Примечание: TSI - раствор тобрамицина для ингаляций (от англ. tobramycin solution for inhalation); CiDP - [ципрофлоксацин](#) в виде дозированного порошкового ингалятора (от англ. ciprofloxacin dry powder); CiSI - раствор ципрофлоксацина для ингаляций (от англ. ciprofloxacin solution for inhalation); ILC - ингаляционный липосомальный [ципрофлоксацин](#) (от англ. inhaled liposomal ciprofloxacin).

Наиболее частым побочным эффектом был бронхоспазм (13%), который, однако, хорошо поддавался терапии бронхолитиками.

Кроме того, терапия ингаляционным тобрамицином изучалась при обострении БЭ, когда ингаляционный препарат добавляли к терапии системными антибиотиками. В мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании ингаляционный [тобрамицин](#) добавляли к терапии оральным ципрофлоксацином у 53 пациентов с обострением БЭ и анамнезом выделения *P. aeruginosa* [73]. На фоне терапии ингаляционным тобрамицином была отмечена положительная тенденция к большей эрадикации *P. aeruginosa* (37,5 vs 20%, $p=0,18$), однако количество

клинических выздоровлений и рецидивов были сходными в обеих группах. Респираторные побочные эффекты (в основном свистящие хрипы) чаще наблюдались в группе тобрамицина (50 vs 15%, $p < 0,01$).

На основе представленных данных использование ингаляционного тобрамицина пока еще не может быть рекомендовано для рутинного лечения пациентов с БЭ. Несмотря на достигнутые улучшения некоторых клинических и микробиологических параметров, во всех приведенных исследованиях принимали участие относительно немного пациентов, и время терапии было непродолжительным, к тому же нет ответа на вопрос, не приведет ли длительная ингаляционная терапия тобрамицином к индукции микробиологической резистентности. Респираторные побочные эффекты могут развиваться приблизительно у 50% пациентов, что также может быть лимитирующим фактором для использования данной терапии, особенно у пациентов с бронхиальной гиперреактивностью, например, при астме. Необходимо проведение дальнейших исследований с включением большего числа пациентов и с более продолжительными сроками терапии, что позволит точнее описать группу пациентов с БЭ, у которых терапия ингаляционным тобрамицином обладает наибольшей эффективностью.

Предварительные данные предполагают, что терапия ингаляционным порошковым тобрамицином хорошо переносится пациентами с БЭ, наиболее частым побочным эффектом является кашель (13%), но опять же необходимо проведение более крупных и продолжительных исследований для оценки эффективности и оптимальной дозы данного препарата [74].

Ципрофлоксацин

Влияние ингаляционного ципрофлоксацина в форме ДПИ [75] и в липосомальной форме [76-79] на пациентов с БЭ также изучалось (см. табл. 17.2).

В мультицентровом исследовании, включавшем 124 пациента с БЭ и положительными культурами потенциально патогенных бактерий, проводилось сравнение влияния ингаляционного ципрофлоксацина в форме ДПИ в дозе 32,5 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней и плацебо [75]. У пациентов, получавших ципрофлоксацин ($n=60$), достоверно чаще отмечались эрадикация патогенов (35 vs 8%, $p=0,001$) и уменьшение бактериальной нагрузки в мокроте по сравнению с плацебо ($n=64$). Уменьшение бактериальной нагрузки было отмечено у пациентов с инфекцией *P. aeruginosa* и *H. influenzae*, наиболее частыми патогенами при БЭ. Побочные эффекты были сравнимыми в обеих группах, включая бронхоспазм (5,0 vs 4,7%, $p=1,0$).

Липосомальная форма ципрофлоксацина имеет потенциальные преимущества, включая контролируемое и пролонгированное высвобождение лекарственного препарата в месте действия, защиту против деградации препарата, снижение системной экспозиции и повышенный захват препарата клетками [79]. Данная форма ципрофлоксацина доставляется в ДП пациентов с помощью небулайзера PARI LC Sprint и компрессора PARI TurboBOY S [80]. В исследовании II фазы, включавшем 36 пациентов с БЭ, изучалась эффективность ингаляционного ципрофлоксацина в двух разных дозах (150 и 300 мг) в течение 28 дней [81]. Обе дозы оказались эффективными для снижения бактериальной нагрузки *P. aeruginosa* в мокроте на 3,5 log ($p < 0,001$) и 4,0 log ($p < 0,001$) единиц соответственно, переносимость препарата была хорошей [76].

Сходные данные были получены в мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ORBIT-1, в котором ингаляционный липосомальный ципрофлоксацин назначался в дозах 100 и 150 мг в течение 28 дней у 96 пациентов с БЭ [77]. Обе дозы препарата приводили к снижению бактериальной нагрузки *P. aeruginosa* по сравнению с плацебо, и препарат хорошо переносился пациентами.

В последующем мультицентровом рандомизированном исследовании ORBIT-2 проводилось сравнение эффективности ингаляционного липосомального цiproфлоксацина (150 мг) и свободного цiproфлоксацина (60 мг) с плацебо у 42 пациентов с БЭ с положительной культурой *P. aeruginosa* во время скрининга и с двумя и более обострениями в предыдущий год [78]. По сравнению с плацебо ($n=22$) терапия ингаляционным цiproфлоксацином ($n=20$) привела к увеличению срока до первого обострения (134 vs 58 дней, $p=0,057$), значительно снизила концентрацию *P. aeruginosa* в мокроте ($-4,2 \pm 3,7$ vs $-0,08 \pm 3,8 \log_{10}$ КОЕ/г, $p=0,02$).

В двух идентичных исследованиях ORBIT-3 и ORBIT-4, включавших 582 пациента с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa*, сравнивались эффекты плацебо и комбинации ингаляционного цiproфлоксацина (липосомальный в дозе 150 мг и свободный - в дозе 60 мг), терапия проводилась в течение 28 дней, с последующим перерывом в течение 28 дней, всего 6 курсов (48 нед) [74]. У пациентов в группе ингаляционного цiproфлоксацина было отмечено увеличение срока до первого обострения (222 vs 157 дней, $p=0,074$) и снижение общего числа обострений [74]. Как и в предыдущих исследованиях, ингаляции липосомального цiproфлоксацина приводили к снижению бактериальной нагрузки. Ингаляционная терапия хорошо переносилась пациентами, число побочных эффектов в группах сравнения не отличалось [79].

В двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы RESPIRE проводилось изучение эффективности и безопасности ингаляционного цiproфлоксацина в виде ДПИ у пациентов с БЭ с двумя и более обострениями в предшествующий год [82, 83]. В исследовании RESPIRE I ($n=416$) было показано, что терапия ингаляционным цiproфлоксацином в режиме «2 нед - терапия, 2 нед - перерыв» в течение 48 нед приводила к достоверному увеличению срока до первого обострения (336 vs 186 дней, $p=0,005$). В исследовании RESPIRE II ($n=521$) терапия ингаляционным цiproфлоксацином в режиме «4 нед - терапия, 4 нед - перерыв» в течение 48 нед приводила к снижению числа обострений на 45% (ОР 0,55, $p=0,0014$) [82, 83].

Таким образом, результаты проведенных исследований продемонстрировали возможность ингаляционного цiproфлоксацина снижать бактериальную нагрузку и улучшать клинические параметры у пациентов с БЭ.

Ингаляционный [цiproфлоксацин](#) может быть эффективной терапией для пациентов с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa*.

Другие ингаляционные антибиотики

Кроме тобрамицина и цiproфлоксацина, при БЭ исследовались и другие ингаляционные антибактериальные препараты. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность небулизированного гентамицина в дозе 80 мг 2 раза в сутки в течение 12 мес у 65 пациентов с БЭ [84]. Критериями включения в исследование были положительная культура мокроты, наличие двух и более обострений в предшествующий год и отсутствие терапии другими антибиотиками [84]. Для ингаляций использовался обычный (внутривенный) [гентамицин](#), разбавленный изотоническим раствором натрия хлорида, и небулайзер Porta-Neb Ventstream. К концу исследования у пациентов группы гентамицина достоверно чаще была достигнута эрадикация *P. aeruginosa* и других патогенов по сравнению с группой плацебо (30,8 vs 8,7 и 92,8 vs 38,5%, $p < 0,001$). Кроме того, ингаляционная терапия гентамицином привела к уменьшению числа обострений, увеличению срока до первого обострения и улучшению клинических симптомов. Однако достигнутые положительные результаты не поддерживались после отмены терапии [84].

Ингаляционный [азтреонам](#) доказал свою высокую эффективность у пациентов с МВ [85]. С учетом этих данных были спланированы два идентичных мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследования III фазы - AIR-BX1 и AIR-BX2 для изучения эффективности ингаляционного азтреонама у пациентов с БЭ [86]. Для ингаляций антибиотика использовался небулайзер eFlow, препарат применялся в дозе 75 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед. В исследование были включены 540 пациентов с БЭ с положительной культурой мокроты на грамотрицательные бактерии. Ингаляционная терапия к концу исследования привела к снижению бактериальной нагрузки, однако не было отмечено улучшения симптомов и времени до первого обострения. Побочные эффекты достоверно чаще встречались в группе азтреонама по сравнению с группой плацебо: одышка (46 vs 35%, $p < 0,01$) и утомляемость (30 vs 20, $p < 0,01$). Неубедительные результаты исследований AIR-BX1 и AIR-BX2 могут быть связаны с неоптимальной схемой терапии и, возможно, очень гетерогенной группой включенных пациентов.

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность ингаляционного колестиметата натрия (в дозе 1 млн ЕД 2 раза в сутки в течение 6 мес) у 144 пациентов с БЭ и хронической инфекцией *P.*

aeruginosa [87]. [Колестиметат натрия](#) (Колистин*) назначали с помощью адаптивного небулайзера I-Neb, который мониторирует время и пиковый поток вдохов пациента и доставляет препарат только в первую часть вдоха. Среднее время ингаляции с помощью данного устройства составляет около 3 мин [88]. Терапия ингаляционным колестиметатом натрия (Колистин*) не привела к достоверному увеличению срока до первого обострения (165 vs 111 дней, $p=0,11$) [87]. В последующем post hoc-анализе достоверные положительные результаты при ингаляционной терапии колестиметатом натрия (Колистином*) были получены у комплаентных пациентов - увеличение срока до первого обострения (168 vs 103 дней, $p=0,038$) и улучшение респираторных симптомов. Побочные эффекты были схожими в группах колестиметата натрия (Колистин*) и плацебо (64 vs 54%, $p=0,25$) [87].

В другом исследовании терапию колестиметатом натрия (Колистин*) (в дозе 1 млн ЕД 2 раза в сутки в течение 12 мес) сравнивали с обычной терапией у 39 пациентов с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa* [89]. В исследовании также не было отмечено снижения числа обострений. Однако 25% пациентов были вынуждены прекратить ингаляционную терапию колестиметатом натрия (Колистином*) из-за развившихся побочных эффектов. Различия по переносимости колестиметата натрия (Колистина*) в двух представленных исследованиях могут быть связаны с различным возрастом пациентов (средний возраст 59,2 vs 77,7 года) и длительностью терапии (6 vs 12 мес) [87, 89].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для изучения эффективности ингаляционных гентамицина, азтреонама и колестиметата натрия (Колистина*) у пациентов с БЭ. На основе опубликованных исследований пока нельзя рекомендовать использование ингаляционных антибактериальных препаратов для рутинной терапии БЭ.

Ингаляционная терапия антибиотиками у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Согласно результатам современных исследований, около 50% всех обострений ХОБЛ связаны с бактериальными инфекциями [90, 91], среди которых наибольшее значение имеют такие потенциально патогенные микроорганизмы, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [92], а у пациентов с ХОБЛ с низкими функциональными показателями - также *Pseudomonas aeruginosa* (около 8-13%) [93, 94]. Наличие инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с ХОБЛ чаще всего связано с

такими факторами риска, как предшествующие госпитализации, прием системных ГКС или антибиотиков, а также наличие БЭ [95-98]. Выделение культуры *P. aeruginosa* из ДП пациента с ХОБЛ является независимым фактором риска более высокой летальности пациентов с ХОБЛ [99]. Инфекция *P. aeruginosa* у пациентов с ХОБЛ может носить спорадический или интермиттирующий характер [100, 101], а также, как показали исследования с использованием метода гель-электрофореза, являться хронической инфекцией с персистирующими клонами микроорганизмов, что обычно выявляют у пациентов с МВ [98, 102, 103]. Однако в отличие от ситуации с МВ, где для терапии хронической инфекции *P. aeruginosa* применяется длительная терапия ингаляционными антибиотиками, подобная терапия при ХОБЛ пока изучена очень плохо.

К настоящему времени опубликовано лишь несколько исследований, посвященных эффективности ингаляционных антибиотиков у пациентов с ХОБЛ. Dal Negro и соавт. изучали эффекты небулизированного тобрамицина в течение 6 мес у 13 тяжелых пациентов с ХОБЛ с хронической инфекцией мультирезистентными *P. aeruginosa* [104]. Ингаляционная терапия привела к уменьшению выраженности локального воспаления и снижению бактериальной нагрузки (и даже эрадикации у некоторых пациентов) и в конечном итоге к снижению числа обострений на 42%.

Steinfort и соавт. изучали эффекты небулизированного колистиметата натрия (Колистин*) в течение 18 мес у пациентов с хронической инфекцией грамотрицательными бактериями (14 пациентов - с идиопатическими БЭ и 4 пациента - с тяжелой с ХОБЛ) [105]. В ходе исследования было отмечено значительное замедление снижения показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ, а также улучшение качества жизни пациентов [105].

Несмотря на то что представленные исследования имеют много ограничений, включая открытый дизайн и небольшую выборку пациентов, во всех показаны положительные эффекты ингаляционной терапии антибиотиками у пациентов с ХОБЛ. Однако в исследовании II фазы, изучавшем эффективность МР-376 (раствор левофлоксацина для ингаляций) у пациентов с ХОБЛ с высоким риском обострений, не удалось продемонстрировать значительного уменьшения обострений и увеличения времени до следующего обострения по сравнению с плацебо [106]. Возможно причиной небольшой эффективности ингаляционной терапии явился субоптимальный режим дозирования антибиотиков (5 дней подряд каждые 28 дней) у пациентов с хронической респираторной инфекцией [107].

В открытое проспективное исследование Bruguera-Avila и соавт. было включено 36 пациентов с ХОБЛ с хронической инфекцией *P. aeruginosa*, которые длительное время в домашних условиях получали терапию небулизированным колистиметатом натрия (Колестином*) [108]. Пациенты принимали **колистиметат натрия** (Колестин*) в дозе 1 млн МЕ 2 раза в сутки с помощью адаптивного устройства доставки I-Neb. В анализ были включены 36 пациентов с ХОБЛ, принимавших коли-стиметат натрия (Колестин*) не менее 3 мес. При проведении КТ БЭ были выявлены у 27 из 36 пациентов (75%). Больные с ХОБЛ с БЭ и без них практически не отличались между собой, за исключением более низких значений ОФВ₁ у пациентов с БЭ. Общая продолжительность ингаляционной терапии составила 10,7±4,2 мес. В общей сложности 6 пациентов (16,6%) прекратили терапию колистиметатом натрия (Колестином*), самая частая причина - бронхоспазм (11,1%). У пациентов с ХОБЛ не было выявлено мультирезистентных штаммов

P. aeruginosa. Эрадикация *P. aeruginosa* была достигнута у 14 пациентов (38,9%). На фоне терапии колистиметатом натрия (Колестином*) число обращений за медицинской помощью снизилось от 2,0 до 0,9 пациента в год ($p=0,0007$), а также

уменьшилась продолжительность госпитализаций (от 23,3 до 10,9 дня, $p=0,00005$). Данные результаты не зависели от наличия или отсутствия у пациентов БЭ.

Таким образом, длительная терапия небулизированным колистиме-татом натрия (Колистином[®]) пациентов с ХОБЛ с хронической инфекцией *P. aeruginosa* приводит к снижению числа и продолжительности госпитализаций. Для подтверждения данных результатов необходимо проведение более крупных клинических исследований.

Аэрозольные антибиотики в посттрансплантационный период

Аэрозольные антибиотики в течение нескольких десятилетий используются off-label для профилактики и лечения бактериальных и грибковых инфекций после трансплантации легких, однако в данной области пока не было выполнено ни одного РКИ. Несмотря на обязательную профилактику системными антибиотиками широкого спектра действия, в первые 30 дней после трансплантации риск развития пневмонии составляет около 10-20% и даже выше - у пациентов с МВ [109, 110].

Таблица 17.3. Аэрозольные антибиотики при посттрансплантационных респираторных инфекциях

Препарат	Потенциальные показания	Примечания
Амфотерицин В	Рутинная противогрибковая профилактика в посттрансплантационный период для предотвращения инвазивного аспергиллеза	Липосомальные формы сравнимы по эффективности, но лучше переносятся. Изучены недостаточно
	Дополнительная терапия инфекций <i>Aspergillus sp.</i> в посттрансплантационный период	
	Дополнительная терапия для лечения инфекций анастомозов, вызванных <i>Aspergillus sp.</i> или <i>Candida sp.</i>	
Колистиметат натрия	Посттрансплантационная профилактика у пациентов с мультирезистентными инфекциями (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> или <i>Burkholderia cepacia</i>)	Изучен недостаточно. Обычно используются в первые 3 мес после трансплантации
Тобрамицин	Посттрансплантационная профилактика у пациентов с мультирезистентными инфекциями (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> или <i>Burkholderia cepacia</i>)	Изучен недостаточно. Обычно используются в первые 3 мес после трансплантации

Аэрозольные антибиотики, такие как колистиметат натрия (Колестин[®]) или аминогликозиды, обычно используются в первые месяцы посттрансплантационного периода у пациентов, у которых до трансплантации легких имелись хронические респираторные инфекции, вызванные МРБ (*Pseudomonas aeruginosa* или *Burkholderia cepacia*) [111]. Кроме того, для профилактики инвазивного аспергиллеза в посттрансплантационный период или в качестве дополнительной терапии инфекций *Aspergillus sp.* достаточно часто используется аэрозольная терапия амфотерицина (табл. 17.3) [112].

Список литературы

1. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 23-30.
2. Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare

- Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010 // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2013. Vol. 34.P. 1-14.
3. Conrad D.J. The clinical use of aerosolized antibiotics // *Clin. Pulm. Med.* 2003. Vol. 10. P. 201-207.
 4. Boselli E., Breilh D., Djabarouti S. et al. Reliability of mini-bronchoalveolar lavage for the measurement of epithelial lining fluid concentrations of tobramycin in critically ill patients // *Intensive Care Med.* 2007. Vol. 33. P. 519-523.
 5. Badia J.R., Soy D., Adrover M. et al. Disposition of instilled versus nebulized tobramycin and imipenem in ventilated intensive care unit (ICU) patients // *J. Antimicrob. Chemother.* 2004. Vol. 54. P. 508-514.
 6. Goldstein I., Wallet F., Nicolas-Robin A. et al. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 166. P. 1375-1381.
 7. Palmer L.B. Aerosolized antibiotics in critically ill ventilated patients // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2009. Vol. 15. P. 413-418.
 8. Solé-Lleonart C., Roberts J.A., Chastre J., Poulakou G. et al.; ESGCIP Investigators. Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: a call for international guidelines // *Clin. Microbiol. Infect.* 2016. Vol. 22, N 4. P. 359-364. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.016.
 9. Luyt C.E., Clavel M., Guntupalli K. et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia // *Crit. Care.* 2009. Vol. 13. P. R200.
 10. Wenzler E., Fraidenburg D.R., Scardina T. et al. Inhaled antibiotics for Gram-negative respiratory infections // *Clin. Microbiol. Rev.* 2016. Vol. 29. P. 581-632.
 11. Palmer L.B., Smaldone G.C. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol. 189. P. 1225-1233.
 12. Niederman M.S., Chastre J., Corkery K. et al. Bay41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia // *Intensive Care Med.* 2012. Vol. 38.P. 263-271.
 13. Le Conte P., Potel G., Peltier P. et al. Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. Vol. 147. P. 1279-1282.
 14. Luyt C.E. et al. NKTR-061 (inhaled amikacin) BID achieves high epithelial lining fluid concentrations in pneumonic portions of lung // Poster 516. American Thoracic Society International Conference, May 19, 2008.
 15. Luyt C.E., Eldon M.A., Stass H., Gribben D. et al. Pharmacokinetics and tolerability of amikacin administered as BAY41-6551 aerosol in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia and acute renal failure // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2011. Vol. 24. P. 183-190.
 16. Kollef M.H., Hamilton C.W., Montgomery A.B. Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 26. P. 538-544.
 17. McCoy K.S. Compounded colistimethate as possible cause of fatal acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 2310-2311.
 18. Coulthard K. Maximizing the efficacy and safety of colistimethate therapy // *Pediatr. Pulmonol.* 2008. Vol. 43. P. 193-195.

19. Falagas M.E., Kasiakou S.K., Tsiodras S. et al. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature // *Clin. Med. Res.* 2006. Vol. 4. P. 138-146.

20. Oermann C.M., Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L. et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 2010. Vol. 45. P. 1121-1134.

21. Lu Q., Yang J., Liu Z. et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 184. P. 106-115.

22. Palmer L.B., Smaldone G.C., Chen J.J. et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit // *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36. P. 2008-2013.

23. Zarrilli G.M., Monteforte M., Baram D., Daroowalla F. et al. Systemic versus aerosolized delivery of vancomycin for MRSA: concentrations in lungs and serum // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. Abstr. A286.

24. Trapnell B.C., McColley S.A., Kissner D.G. et al. Fosfomycin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas* airway infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 185. P. 171-178.

25. Bassetti M., Luyt C.E., Nicolau D.P. et al. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient // *Ann. Intensive Care.* 2016. Vol. 6. P. 35.

26. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2008. Vol. 21. P. 45-60.

27. Luyt C.-E., Bréchet N., Combes A., Trouillet J.-L. et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia: an update // *Expert Rev. Anti Infect Ther.* 2013. Vol. 11. P. 511-521.

28. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society // *Clin. Infect. Dis.* 2016. Vol. 63. P. e61-e111.

29. Metersky M.L., Wang Y., Klompas M. et al. Trend in ventilator-associated pneumonia rates between 2005 and 2013 // *JAMA.* 2016. Vol. 316. P. 2427-2429.

30. Kalanuria A.A., Zai W., Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU // *Crit. Care.* 2014. Vol. 18. P. 208.

31. Melsen W.G., Rovers M.M., Groenwold R.H., Bergmans D.C. et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies // *Lancet Infect. Dis.* 2013. Vol. 13. P. 665-671.

32. Awad S.S., Rodriguez A.H., Chuang Y.C. et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia // *Clin. Infect. Dis.* 2014. Vol. 59. P. 51-61.

33. Luna C., Aruj P., Niederman M. et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. P. 158-164.

34. Boucher H., Talbot G., Bradley J. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 48. P. 1-12.

35. Bassetti M., De Waele J.J., Eggimann P. et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria // *Intensive Care Med.* 2015. Vol. 41. P. 776-795.
36. Torres A., Niederman M.S., Chastre J. et al. International ERS/ESICM/ ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 50. Article ID 1700582.
37. Нозокомиальная пневмония у взрослых : Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Б.П. Гельфанда. М. : Медицинское информационное агентство, 2016. 176 с.
38. Pino G., Conterno G., Colongo P.G. Clinical observations on the activity of aerosol colimycin and of endobronchial instillations of colimycin in patients with pulmonary suppurations // *Minerva Med.* 1963. Vol. 54. P. 2117-2122.
39. Le Conte P., Potel G., Clementi E. et al. Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: a preliminary study // *Presse Med.* 2000. Vol. 29. P. 76-78.
40. Lu Q., Luo R., Bodin L., Yang J. et al.; the Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* // *Anesthesiology.* 2012. Vol. 117. P. 1335-1347.
41. Rattanaumpawan P., Lorsutthitham J., Ungprasert P., Angkasekwinai N. et al. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria // *J. Antimicrob. Chemother.* 2010. Vol. 65. P. 2645-2649.
42. Abdellatif S., Trifi A., Daly F., Mahjoub K. et al. Efficacy and toxicity of aerosolized colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial // *Ann. Intensive Care.* 2016. Vol. 6. P. 26.
43. Hallal A., Cohn S.M., Namias N. et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study // *Surg. Infect. (Larchmt.).* 2007. Vol. 8. P. 73-82.
44. Мороз Б.Б., Кузовлев А.Н., Половников С.Г., Стец Б.Б. и др. Ингаляционный тобрамицин в лечении тяжелых нозокомиальных пневмоний // *Общ. реаниматол.* 2012. № 2. С. 5-10.
45. Ярошецкий А.И., Резепов Н.А., Мандель И.А., Колоярцева Н.Б. и др. Влияние ингаляции амикацина на эффективность лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии и вентилятор-ассоциированного трахеобронхита, вызванных полирезистентной грамотрицательной флорой. Сравнительное исследование // *Анест. и реаниматол.* 2018. Т. 63, № 1. С. 61-68.
46. Hassan N.A., Awdallah F.F., Abbassi M.M., Sabry N.A. Nebulized versus IV amikacin as adjunctive antibiotic for hospital and ventilator-acquired pneumonia postcardiac surgeries: a randomized controlled trial // *Crit. Care Med.* 2018. Vol. 46. P. 45-52.
47. Pasteur M., Bilton D., Hill A.T. British thoracic society guideline for non-CF bronchiectasis // *Thorax.* 2010. Vol. 65. P. 577.
48. Barker A.F. Bronchiectasis // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 1383-1393.
49. Seitz A.E., Olivier K.N., Adjemian J., Holland S.M. et al. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007 // *Chest.* 2012. Vol. 142. P. 432-439.

50. Kang E.Y., Miller R.R., Müller N.L. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens // *Radiology*. 1995. Vol. 195. P. 649-654.
51. Grenier P., Maurice F., Musset D., Menu Y. et al. Bronchiectasis: assessment by thin-section CT // *Radiology*. 1986. Vol. 161. P. 95-99.
52. Weycker D., Edelsberg J., Oster G., Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis // *Clin. Pulm. Med.* 2005. Vol. 12. P. 205-209.
53. Quint J.K., Millett E.R., Joshi M., Navaratnam V. et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol. 47. P. 186-193.
54. Seitz A.E., Olivier K.N., Steiner C.A., Montes de Oca R. et al. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006 // *Chest*. 2010. Vol. 138. P. 944-949.
55. King P.T., Holdsworth S.R., Freezer N.J., Villanueva E. et al. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101. P. 1633-1638.
56. Rogers G.B., Zain N.M., Bruce K.D., Burr L.D. et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014. Vol. 11. P. 496-503.
57. Tunney M.M., Einarsson G.G., Wei L., Drain M. et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. P. 1118-1126.
58. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases // *Lancet*. 2014. Vol. 384. P. 691-702.
59. Aksamit T.R., O'Donnell A.E., Barker A., Olivier K.N. et al. Adult bronchiectasis patients: a first look at the United States Bronchiectasis Research Registry // *Chest*. 2017. Vol. 151. P. 982-992.
60. Goeminne P.C., Scheers H., Decraene A., Seys S. et al. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients // *Respir. Res.* 2012. Vol. 13. P. 21.
61. Guan W.J., Gao Y.H., Xu G., Lin Z.Y. et al. Characterization of lung function impairment in adults with bronchiectasis // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. Article ID e113373.
62. Martínez-García M.A., Soler-Cataluña J., Perpiñá-Tordera M., Román-Sánchez P. et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Chest*. 2007. Vol. 132. P. 1565-1572.
63. McDonnell M.J., Jary H.R., Perry A., MacFarlane J.G. et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: A longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance // *Respir. Med.* 2015. Vol. 109. P. 716-726.
64. Wilson C.B., Jones P.W., O'Leary C.J., Hansell D.M. et al. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P. 1754-1760.
65. Chalmers J.D., Goeminne P., Aliberti S., McDonnell M.J. et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2014. Vol. 189. P. 576-585.

66. Loebinger M.R., Wells A.U., Hansell D.M., Chinyanganya N. et al. Mortality in bronchiectasis: A long-term study assessing the factors influencing survival // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34. P. 843-849.
67. Aliberti S., Lonni S., Dore S., McDonnell M.J. et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol. 47. P. 1113-1122.
68. Williams B.J., Dehnbostel J., Blackwell T.S. *Pseudomonas aeruginosa*: host defence in lung diseases // *Respirology*. 2010. Vol. 15. P. 1037-1056.
69. Gellatly S.L., Hancock R.E. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses // *Pathog. Dis.* 2013. Vol. 67. P. 159-173.
70. Barker A.F., Couch L., Fiel S.B., Gotfried M.H. et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162. P. 481-485.
71. Scheinberg P., Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis // *Chest*. 2005. Vol. 127. P. 1420-1426.
72. Drobic M.E., Suñé P., Montoro J.B., Ferrer A. et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa* // *Ann. Pharmacother.* 2005. Vol. 39. P. 39-44.
73. Bilton D., Henig N., Morrissey B., Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis // *Chest*. 2006. Vol. 130. P. 1503-1510.
74. Hoppentocht M., Akkerman O.W., Hagedoorn P., Alffenaar J.W. et al. Tolerability and pharmacokinetic evaluation of inhaled dry powder tobramycin free base in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. Article ID e0149768.
75. Wilson R., Welte T., Polverino E., De Soyza A. et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 41. P. 1107-1115.
76. Bilton D., De Soyza A., Hayward C., Bruinenberg P. Effect of a 28-day course of two different doses of once a day liposomal ciprofloxacin for inhalation on sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in non-CF bronchiectasis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181. Abstr. A3191.
77. Bilton D., Serisier D., De Soyza A., Wolfe R., Bruinenberg P. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ORBIT 1) to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of once daily ciprofloxacin for inhalation in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 38. P. 1925.
78. Serisier D.J., Bilton D., De Soyza A., Thompson P.J. et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Thorax*. 2013. Vol. 68. P. 812-817.
79. Haworth C.S., Bilton D., Chalmers J.D., Davis A.M. et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* 2019. Vol. 7. P. 213-226.
80. Bruinenberg P., Blanchard J.D., Cipolla D.C., Dayton F. et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin: once a day management of respiratory infections // *Respir. Drug Deliv.* 2010. Vol. 1. P. 73-81.

81. Chono S., Tanino T., Seki T., Morimoto K. Efficient drug delivery to alveolar macrophages and lung epithelial lining fluid following pulmonary administration of liposomal ciprofloxacin in rats with pneumonia and estimation of its antibacterial effects // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2008. Vol. 34. P. 1090-1096.
82. De Soyza A., Aksamit T., Bandel T.J. et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol. 51. Article ID1702052.
83. Aksamit T., De Soyza A., Bandel T.J. et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol. 51. Article ID1702053.
84. Murray M.P., Govan J.R., Doherty C.J., Simpson A.J. et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 183. P. 491-499.
85. Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L., Gibson R.L., Oermann C.M. et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway Pseudomonas in cystic fibrosis // *Chest.* 2009. Vol. 135. P. 1223-1232.
86. Barker A.F., O'Donnell A.E., Flume P., Thompson P.J. et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): Two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials // *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol. 2. P. 738-749.
87. Haworth C.S., Foweraker J.E., Wilkinson P., Kenyon R.F. et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic Pseudomonas aeruginosa infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol. 189. P. 975-982.
88. Denyer J., Dyche T. The Adaptive Aerosol Delivery (AAD) technology: past, present, and future // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010. Vol. 23, suppl. S1. P. S1-S10.
89. Tabertero Huguet E., Gil Alaña P., Alkiza Basañez R., Hernández Gil A. et al. Inhaled colistin in elderly patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic Pseudomonas aeruginosa bronchial infection // *Rev. Esp. Geri-atr. Gerontol.* 2015. Vol. 50. P. 111-115.
90. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis // *Chest.* 2000. Vol. 117. P. 380S-385S.
91. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their bio-markers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 184. P. 662-671.
92. Rosell A., Monso E., Soler N. et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 891-897.
93. Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M. et al. Infective exacerbation of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function // *Chest.* 1998. Vol. 113. P. 1542-1548.
94. Lieberman D., Lieberman D. Pseudomonal infections in patients with COPD: epidemiology and management // *Am. J. Respir. Med.* 2003. Vol. 2, N 6. P. 459-468.
95. Lode H., Allewelt M., Balk S. et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD // *Infection.* 2007. Vol. 35. P. 143-149.
96. García-Vidal C., Almagro P., Román V. et al. Pseudomonas aeruginosa in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34. P. 1072-1078.

97. Martínez-García M.A., Soler-Cataluña J.J., Donat Y. et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD // *Chest*. 2011. Vol. 140. P. 1130-1137.
98. Gallego M., Pomares X., Espasa M. et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors // *BMC Pulm. Med*. 2014. Vol. 14. P. 103.
99. Almagro P., Salvadó M., Garcia-Vidal C. et al. *Pseudomonas aeruginosa* and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease // *Respiration*. 2012. Vol. 84, N 1. P. 36-43.
100. Murphy T.F. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2009. Vol. 15, N 2. P. 138-142.
101. Rakhimova E., Wiehlmann L., Brauer A.L., Sethi S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* population biology in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Infect. Dis*. 2009. Vol. 200. P. 1928-1935.
102. Martínez-Solano L., Macia M.D., Fajardo A., Oliver A. et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Infect. Dis*. 2008. Vol. 47. P. 1526-1533.
103. Valderrey A.D., Pozuelo M.J., Jiménez P.A., Maciá M.D. et al. Chronic colonization by *Pseudomonas aeruginosa* of patients with obstructive lung disease: cystic fibrosis, bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 2010. Vol. 68. P. 20-27.
104. Dal Negro R., Micheletto C., Tognella S. et al. Tobramycin Nebulizer Solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: effects on bronchial inflammation // *Adv. Ther*. 2008. Vol. 25. P. 1019-1030.
105. Steinfurt D.P., Steinfurt C. Effect of long-term nebulised colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis // *Intern. Med. J*. 2007. Vol. 37. P. 495-498.
106. Sethi S., Rennard S.I., Miravittles M. et al. A Phase 2 study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of levofloxacin inhalation solution (MP-376) administered for 5 days every 28 days to prevent acute exacerbations in high risk COPD patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012. Vol. 185. Abstr. A3037.
107. Azoicai D., Antoniu S. MP-376 (Aeroquin) for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2013. Vol. 22. P. 267-276.
108. Bruguera-Avila N., Marin A., Garcia-Olive I., Radua J. et al. Effectiveness of treatment with nebulized colistin in patients with COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017. Vol. 12. P. 2909-2915.
109. Nunley D.R., Grgurich W., Iacono A.T., Yousem S. et al. Allograft colonization and infections with *Pseudomonas* in cystic fibrosis lung transplant recipients // *Chest*. 1998. Vol. 113. P. 1235-1243.
110. Ruiz I., Gavaldà J., Monforte V., Len O, Román A. et al. Donor-to-host transmission of bacterial and fungal infections in lung transplantation // *Am. J. Transplant*. 2006. Vol. 6. P. 178-182.
111. Suhling H., Rademacher J., Greer M., Haverich A. et al. Inhaled colistin following lung transplantation in colonised cystic fibrosis patients // *Eur. Respir. J*. 2013. Vol. 42. P. 542-544.
112. Quon B.S., Goss C.H., Ramsey B.W. Inhaled antibiotics for lower airway infections // *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2014. Vol. 11. P. 425-434.

Глава 18. ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ МУКОВИСЦИДОЗА (Е.Л. АМЕЛИНА, С.А. КРАСОВСКИЙ)

Введение

Муковисцидоз - это моногенное заболевание, главным патогенетическим фактором которого является повышение вязкости секрета экзокринных желез. Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине МВ, определяя ее прогноз у 95% больных [1].

В результате дефекта работы белка трансмембранного регулятора МВ CFTR нарушается транспорт ионов хлора через клеточную мембрану, увеличиваются абсорбция ионов натрия и поступление в клетку воды, что вызывает дегидратацию слизи на поверхности бронхиального эпителия. Вырабатываемый в бронхах секрет обезвоживается и становится более густым и вязким, тогда как уровень очистки (клиренса) на поверхности реснитчатого эпителия резко снижается. Обезвоженный бронхиальный секрет - благоприятная среда для патогенных бактерий, которые инфицируют респираторную систему больных с раннего возраста [2].

Присоединение респираторной инфекции запускает порочный круг «бронхиальная обструкция - респираторная инфекция - нейтрофильное воспаление - бронхиальная обструкция» и прогрессирующее гнойное поражение легких определяет тяжесть состояния большинства пациентов. Основными возбудителями инфекции легких у больных МВ, являются *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [3, 4]. В первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка. Хроническое инфицирование ДП *Pseudomonas aeruginosa* приводит к ухудшению клинического состояния больного, снижению респираторной функции, повышает риск смерти от МВ [5, 6].

Характерной особенностью инфекционно-воспалительного процесса в легких больных МВ является его непрерывно-рецидивирующее течение на фоне стойких изменений бронхиальной стенки с формированием множественных БЭ [7]. Накопление вязкого инфицированного секрета усиливает бронхиальную обструкцию и воспалительную реакцию, ведет к дальнейшему повреждению ДП и неуклонному ухудшению респираторной функции. Бронхиальная обструкция - главное функциональное проявление болезни легких при МВ. Снижение бронхиальной проходимости вызвано утолщением слизистой оболочки в результате активного нейтрофильного воспаления, скоплением гнойного и вязкого бронхиального секрета, также у многих пациентов имеет место бронхоспазм.

Бронхиальную обструкцию при МВ можно снизить с помощью бронходилататоров и муколитиков в сочетании с приемами кинезите-рапии, а также активной антибактериальной терапии. Препараты всех этих групп имеют ингаляционную форму и включены в программу базисной терапии МВ. Ингаляционная терапия обеспечивает доставку лекарственных препаратов непосредственно в просвет бронхов, создавая в бронхиальном секрете высокие концентрации препарата при низком их уровне в сыворотке крови [8-10], что позволяет назначать ингаляционную терапию длительно, значительно снижая риск системного токсического воздействия.

Муколитическая ингаляционная терапия

Муколитики - обязательная, патофизиологически обусловленная составляющая лечения МВ, обеспечивающая разжижение патологически вязкой мокроты больного и очищение бронхиального дерева. При МВ оправдано сочетанное применение различных групп муколитических препаратов, особенно при тяжелом течении заболевания.

Дорназа альфа - препарат, созданный специально для муколитической терапии МВ. Это генно-инженерный муколитик ДНКазы, который фрагментирует длинные цепи ДНК, высвобождающиеся из разрушенных ядер нейтрофилов, накапливающиеся в бронхиальном секрете, и таким образом улучшает реологические свойства мокроты [11]. Высокая концентрация ДНК, в основном нейтрофильной, является одним из основных факторов вязкости патологического инфицированного секрета бронхов. Дорназа альфа вызывает гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных, что значительно снижает ее вязко-эластические свойства и улучшает МЦК. Доза - 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержимому 1 ампулы - 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) 1 раз в сутки. С 1992 г. в мире проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности этого рекомбинантного фермента у больных МВ [12-14]. Показано, что длительное лечение дорназой альфа (от 2 до 4 лет) снижает частоту обострений бронхолегочного процесса, значительно замедляет регресс ОФБ₁ у больных МВ, а также улучшает нутритивный статус. В группе взрослых больных аналогичные результаты были получены Hodson [15]: снижение частоты обострения на 28% при однократной ингаляции в сутки и на 37% при двукратной ингаляции в сутки. Противовоспалительное действие дорназы альфа доказано снижением концентрации нейтрофильной эластазы и IL-8 в мокроте, отмечено также уменьшение процентного содержания нейтрофилов, концентрации нейтрофильной эластазы и IL-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Опосредованное антибактериальное действие дорназы альфа связано с повреждающим воздействием на биофильм мукоидной синегнойной палочки [16]. Из побочных эффектов терапии дорназой альфа отмечены фарингит, ларингит, ринорея, бронхоспазм и гипертермия. Побочные эффекты имеют преходящий характер и редко требуют отмены лечения [14].

Ингаляции 7% раствором натрия хлорида повышают концентрацию соли в бронхиальном секрете, что благодаря осмотическому эффекту приводит к его активному увлажнению и улучшению функции мукоцилиарного транспорта, снижает частоту обострений бронхолегочного процесса и риск инфицирования [17]. По данным проведенных исследований, ингаляционное введение гипертонического раствора приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта и функции легких больных по сравнению с контрольной группой. Отмечая положительную динамику ОФБ₁ у пациентов, получавших лечение гипертоническим раствором, авторы указывают на высокую вариабельность результатов и значительную (до 30%) частоту побочных эффектов в виде кашля и бронхоспазма [18-20].

Добавление 0,1% раствора гиалуроновой кислоты (Гианеб*) обеспечивает защиту слизистой оболочки ДП от раздражающего действия соли в высокой концентрации, а также увеличивает увлажняющие свойства раствора [21].

Сухой порошок маннитола для ингаляций также обладает осмотическим действием и задерживает жидкость в секрете, покрывающем слизистую оболочку бронхов. После ингаляций маннитол остается на поверхности ДП и создает осмотический градиент, способствующий движению воды в просвет ДП [22]. Изначально сухой порошок маннитола использовался в качестве диагностического теста по определению бронхиальной гиперреактивности при БА. Австралийские ученые доказали, что маннитол также усиливает МЦК у пациентов с астмой и у здоровых людей [23, 24].

Способность маннитола улучшать дренаж ДП привела к его использованию в качестве терапевтического средства для лечения больных МВ [25]. Международные

исследования по оценке эффекта от ингаляции сухого порошка маннитола на функцию легких при МВ показали устойчивый клинический эффект [26, 27]. Перед началом терапии больные МВ проходят тест на переносимость маннитола с постепенным увеличением дозы от 40 до 400 мг. Рекомендуется также ингаляция бронходилататоров перед применением маннитола из-за риска возникновения бронхоспазма [28].

Эффективность муколитической терапии во многом зависит от качества проводимой кинезитерапии. Кинезитерапия - комплекс мероприятий, направленных на мобилизацию и эвакуацию мокроты из бронхиального дерева. Традиционные методики - перкуссионный массаж и постуральный дренаж - много лет являлись основой дренажных процедур при МВ [29, 30]. Однако с возрастом пациентов растет их потребность в независимости, в том числе возможности проводить ки-незитерапию без посторонней помощи. В связи с этим разработаны методики самостоятельных упражнений: аутогенный дренаж, цикл активного дыхания, хаффинг. Используется также флаттер, усиливающий вибрацию бронхиальной стенки, и PEP-система (positive expiratory pressure) для создания положительного давления на выдохе и предотвращения экспираторного коллапса. Существуют работы, показывающие преимущество последней методики (PEP-система) перед традиционными методиками [31] и флаттер-терапией [32] по критерию стабилизации респираторной функции.

Ингаляционные муколитики, применяемые при лечении острых и хронических бронхитов (N-ацетилцистеин, [амброксол](#) и их аналоги), назначаются и при лечении МВ. Действие N-ацетилцистеина связано со способностью его сульфгидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи. При ингаляционном введении он способствует снижению вязкости секрета. Мультицентровые исследования по применению ингаляционного N-ацетилцистеина не проводились, препарат в рекомендации европейского консенсуса не включен. Однако в моноцентровом исследовании с участием 253 пациентов выявлены хорошая переносимость препарата и достоверное снижение деградации респираторной функции в основной группе [33]. Отмечен не только муколитический эффект N-ацетилцистеина: его применение значительно улучшило проникновение молекул-носителей гена *CFTR* сквозь мокроту к клеткам бронхиального эпителия больных МВ [34].

[Амброксол](#) при лечении МВ используется как муколитическое средство и как стимулятор синтеза сурфактанта [35]. Результатов контролируемых исследований об эффективности препарата у больных МВ в настоящее время не опубликовано.

Ингаляционная антибактериальная терапия

Ингаляционная антибактериальная терапия назначается как самостоятельно, так и в дополнение к парентеральной антибактериальной терапии и терапии, назначаемой внутрь, при МВ для достижения более высокой концентрации препаратов в бронхиальном секрете. Тактика ингаляционной антибактериальной терапии при МВ описана в консенсусах [36] и ряде литературных обзоров [37-40]. Разработаны специальные ингаляционные формы (растворы и порошки для ингаляций) для тобрамицина, колистиметата натрия, Азтреонама лизина^р, амика-цина, фосфомицина, левофлоксацина, цiproфлоксацина.

В России в настоящее время широко используются ингаляционные формы тобрамицина и колистиметата натрия. Для ингаляции антибиотиков в форме раствора рекомендуется использовать компрессорные ингаляторы, а также электронные небулайзеры, распыляющие жидкости методом просеивания через мельчайшие отверстия в металлической мембране [mesh (сито)-технология] [41]. Для тобрамицина

и колистиметата натрия разработана и зарегистрирована также порошковая ингаляционная форма.

Тобрамицин эффективен в отношении синегнойной палочки и других грамотрицательных бактерий, за исключением штаммов *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* spp., также он действует на штаммы *Enterococcus* и *Staphylococcus*. Раствор тобрамицина для ингаляций хорошо переносится, в клинических исследованиях не отмечено неф-ротоксичности и значительной ототоксичности, однако слабый или умеренный преходящий шум в ушах возникал чаще у пациентов, получавших раствор тобрамицина для ингаляций, чем в группе плацебо [42]. Применение раствора тобрамицина для ингаляций рекомендовано национальными и международными руководствами по лечению инфекции легких, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Терапия в дозе 300 мг дважды в сутки курсами по 4 нед с 4-недельными перерывами рекомендуется пациентам с МВ, у которых имеет место хроническая инфекция ДП, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*. Результаты РКИ показали, что у таких пациентов регулярные ингаляции тобрамицина приводят к увеличению ОФВ₁, массы тела, снижению частоты госпитализаций и парентерального применения других антисинегнойных антибиотиков, временной нетрудоспособности и улучшению качества жизни. Результаты ретроспективного анализа большой группы пациентов с МВ, включенных в американский регистр, выявили, что ингаляционная терапия тобрамицином приводит также к снижению смертности больных [43-46].

Тобрамицин в сухом порошке для ингаляций состоит из частиц, содержащих действующее вещество (ПульмоСферы). ПульмоСферы упакованы в капсулы и распыляются из активируемого дыханием портативного порошкового ингалятора. Каждая капсула с сухим порошком тобрамицина содержит 28 мг активного вещества. Время, необходимое для ингаляции одной дозы (4 капсулы), составляет 6 мин, что на 14 мин меньше, чем для ингаляции раствора [47-51]. Порошковый тобрамицин и раствор тобрамицина для ингаляций имеют сходную фармако-кинетику, что было доказано в многоцентровом рандомизированном открытом когортном исследовании. [52]. Простота использования, сокращение времени на лечение и минимальный уход за устройством доставки препарата увеличивают приверженность больных к лечению. К сдерживающим факторам для эффективного использования порошкового ингалятора можно отнести зависимость от инспираторного потока пациента, в связи с чем назначение данного вида ингаляторов имеет ряд ограничений у детей (назначается согласно инструкции после 6 лет) и у ослабленных пациентов [49, 53].

Колистиметат натрия в ингаляциях применяется у больных МВ для лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, более 20 лет, однако контролируемых исследований мало. Исследование 40 пациентов с МВ показало, что ингаляция колистиметата натрия уменьшает симптоматику и замедляет деградацию показателей респираторной функции. В сочетании с приемом ципрофлоксацина внутрь ингаляционный колистиметат натрия приводил к эффективной эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* на 24 мес у более чем 80% пациентов с МВ, получавших эрадикационную терапию [54]. При сравнении колистиметата натрия с тобрамицином в форме раствора для ингаляций последний показал большую эффективность по улучшению респираторной функции, хотя все препараты достоверно уменьшали степень инфицирования мокроты *Pseudomonas aeruginosa* [55, 56]. Больные МВ в целом хорошо переносят колистиметат натрия, однако возможна бронхоконстрикция, особенно у больных астмой или гиперреактивностью ДП [57, 58]. В 2013 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого исследования по безопасности применения новой формы колистиметата натрия в виде порошка, применяемого через порошковый ингалятор [59].

Следует отметить ингаляционный азтреонам (Азтреонама лизин[®]) - это не зарегистрированная в России, но применяемая в единичных случаях лекарственная форма для ингаляционной терапии синегнойной инфекции у больных МБ. Азтреонам - синтетический антибиотик мо-нобактамного ряда (моноциклический β-лактам), активный в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, устойчивый к действию большинства β-лактамаз. Азтреонам лизин[®] безопасен при ингаляции, в то время как азтреонама с L-аргинином, используемый для внутривенного введения, может вызывать воспаление ДП при длительной ингаляционной терапии [60]. В двойном слепом рандомизированном исследовании азтреонама в дозе 75 мг 3 раза в сутки в лечении больных МБ сравнивался с плацебо. Быявлено значительное улучшение клинических симптомов, функциональных показателей (ОФБ₁) и степени инфицированности ДП *Pseudomonas aeruginosa*. Количество нежелательных явлений было сопоставимо в обеих группах [61]. Доказана также безопасность и эффективность ингаляционного азтреонама при 18-месячном применении у детей с МБ [62]. Назначение троекратной ингаляции препарата в течение дня может снизить комплаенс, однако объем препарата составляет 1 мл, и время ингаляции через электронный небулайзер eFlow составляет ~1 мин, значительно меньшее время, чем привычные ингаляции 4-5 мл препарата через компрессорный ингалятор.

Ежедневная муколитическая и антибактериальная ингаляционная терапия больного МБ строится следующим образом: процедуры начинаются с ингаляции бронходилататора, если это показано, затем - ингаляции муколитика, затем через 10-15 мин - кинезитерапия и откашливание, после паузы - ингаляция антибиотика. Этот комплекс ингаляций и упражнений следует проводить не менее 2 раз в сутки в составе постоянной базисной терапии.

Заключение

Таким образом, ингаляционная муколитическая и антибактериальная терапия занимает существенное место в ежедневной терапии больных муковисцидозом, имеет доказательную базу и улучшает прогноз.

Список литературы

1. Dodge J.A. A millennial view of cystic fibrosis // Dev. Period Med. 2015. Vol. 19, N 1. P. 9-13.
2. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачёва М.В., Крылова Н.А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 2. С. 298-301.
3. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом // Журн. микробиол. 2010. № 1. С. 15-20.
4. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Microbes and outcomes in cystic fibrosis // Clin. Microbiol. Rev. 2011. Vol. 24. P. S1-S70.
5. Al-Aloul M., Crawley J., Winstanley C., Hart C.A. et al. Increased morbidity associated with chronic infection by an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain in CF patients // Thorax. 2004. Vol. 59. P. 334-336.
6. Pressler T., Bohmova C., Conway S. et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report // J. Cyst. Fibros. 2011. Vol. 10, suppl. 2. P. S75-S78.

7. Hilliard T.N., Regime N., Shute J.K. et al. Airway remodeling in children with cystic fibrosis // *Thorax*. 2007. Vol. 62, N 12. P. 1074-1080.
8. Smith A.L., Ramsey B.W., Hedges D.L. et al. Safety of aerosol tobramycin administration for 3 month to patients with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 1989. Vol. 7. P. 265-271.
9. Le Conte P., Potel G., Peltier P. et al. Lung distribution and pharmaco-kinetics of aerosoled tobramycin // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. Vol. 147.P. 1279-1282.
10. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Толстова В.Д. и др. Особенности бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе - этиопатогенез и терапия // *РМЖ*. 2007. Т. 15, № 4. С. 1-6.
11. Волков И.К. Возможности использования дорназы альфа (пульмо-зим) в детской пульмонологии // *Пульмонология*. 2004. № 4. С. 113117.
12. Amelina E., Cherniak A., Voznesenskiy N. et al. The effect of daily inhaled DNase in adult patients with cystic fibrosis // *Neth. J. Med.* 1999. Vol. 54,suppl. s81. P. 228.
13. Dentice R., Elkins M. Timing of Dornase alfa Inhalation for Cystic Fibrosis. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group*. May 2011. doi: 10.1002/14651858.CD007923.pub2.
14. McKenzie S.G., Chowdhury S., Strandvik B., Hodson M.E. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis // *Pediatr.Pulmonol.* 2007. Vol. 42, N 10. P. 928-937.
15. Hodson M.E., Shah P.L. DNase trials in cystic fibrosis // *Eur. Respir. J.* 1995.Vol. 8. P. 1786-1791.
16. Капранов Н.И., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А. и др. Клиническое значение рекомбинантной человеческой ДНКазы (Пульмозим) в комплексной терапии больных муковисцидозом // *Рос. педиатр. журн.* 2001. № 3. С. 26-31.
17. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline // *N. Engl. J. Med.* 2006.Vol. 354, N 3. P. 241-250.
18. Elkins M.R., Robinson M., Rose B. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 2006. 354, N 3. P. 229-240. doi: 10.1056/NEJMoa043900.
19. Rosenfeld M., Davis S., Runback L. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: short-term tolerability, adherence, and safety // *Pediatr. Pulmonol.* 2011. Vol. 46, N 7. P. 666-671.
20. Dellon E.P., Donaldson S.H., Johnson R., Davis S.D. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 2008. Vol. 43, N 11. P. 1100-1106.
21. Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. Ингаляция комбинированного препарата 7% гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1% гиалуроновой кислоты в составе комплексной терапии больных муковисцидозом: результаты российского наблюдательного исследования // *Пульмонология*. 2018. Т. 28, № 4. С. 436-445.
22. Clunes M.T., Boucher R.C. Front-runners for pharmacotherapeutic correction of the airway ion transport defect in cystic fibrosis // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008. Vol. 8, N 3. P. 292-299.
23. Anderson S.D., Brannan J., Spring J. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol. 156. P. 758-765.

24. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D. et al. Inhalation of dry powder mannitol increases mucociliary clearance // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10.P. 2449-2454.
25. Jaques A., Daviskas E., Turton J. A. et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis // *Chest.* 2008. Vol. 133, N 6. P. 1388-1396.
26. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 38, N 5.P. 1071-1080.
27. Amelina E., Flume P., Krasko V. et al. Phase 3 randomised controlled study of the efficacy and safety of inhaled mannitol in adults with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* 2018. Vol. 17. P. S25.
28. Горина Ю.В., Красовский С.А., Симонова О.И., Амелина Е.Л. Ингаляционный маннитол - новый муколитический препарат для лечения муковисцидоза // *Пульмонология.* 2016. Т. 26, № 6. С. 760-765.
29. Desmond K.J., Schwenk W.F., Thomas E. et al. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis // *J. Pediatr.* 1983. Vol. 103. P. 538-542.
30. Reisman J.J., Rivington-Law B., Corey M. et al. Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis // *J. Pediatr.* 1988. Vol. 113. P. 632-636.
31. McIlwaine P.M., Wong L.T., Peacock D. et al. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis // *J. Pediatr.* 1997.Vol. 131. P. 570-574.
32. McIlwaine P.M., Wong L.T., Peacock D. et al. Long-term comparative trial of positive expiratory pressure versus oscillating positive expiratory pressure (flutter) physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis // *J. Pediatr.* 2001.Vol. 138. P. 845-850.
33. Laguna T.A., McNamara J., Zhang L., Demirel N. The effect of long term use of inhaled N-acetylcysteine on cystic fibrosis lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195. Abstr. A6142.
34. Suk J.S., Boylan N.J., Trehan K., Tang B.C. et al. N-acetylcysteine enhances cystic fibrosis sputum penetration and airway gene transfer by highly compacted DNA nanoparticles // *Mol. Ther.* 2011. Vol. 19, N 11. P. 1981-1989.
35. Ratjen F., Wonne R., Posselt H.G. et al. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis // *Eur. J. Pediatr.* 1985. Vol. 144. P. 374-378.
36. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия» // *Педиатрия.* 2014. Т. 93, № 4.
37. Campbell P.W. III, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis // *Chest.* 1999. Vol. 116. P. 775-788.
38. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A., Mueller G. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187.P. 680-689.
39. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. Review. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: best practice guidelines // *J. Cyst. Fibros.* 2014.Vol. 13. P. 23-42.
40. Doring G., Flume P., Heijerman H., Elborn J.S. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies // *J. Cyst. Fibros.* 2012. Vol. 11. P. 461-479.
41. Heijerman H.G., Westerman E., Conway S.P., Touw D.J. et al.; and the Consensus Working Group. Inhaled medication and inhalation devices for lung diseases in patients with cystic fibrosis: a European consensus // *J. Cyst. Fibros.* 2009. Vol. 8, N 5. P. 295-315.

42. Ramsey B.W., Pepe M., Quan J., Otto K. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340, N 1. P. 23-30.
43. Sawicki G.S., Signorovitch J.E., Zhang J., Latremouille-Viau D. et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution // *Pediatr. Pulmonol.* 2012. Vol. 47, N 1. P. 44-52. doi: 10.1002/ppul.21521.
44. Parkins M.D., Elborn J.S. Tobramycin Inhalation Powder: a novel drug delivery system for treating chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis // *Expert Rev. Respir. Med.* 2011. Vol. 5, N 5. P. 609-622.
45. Mazurek H., Chiron R., Varoli G. et al. Efficacy on lung function and safety of multiple courses of tobramycin 300mg/4mL nebulizer solution (Bramitob®) in patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: results from a 48-week follow-on phase // *J. Cyst. FibrOs.* 2012. Vol. 11. P. S74.
46. Gibson R.L., Emerson J., Mayer-Hamblett N., Burns J.L. et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 2007. Vol. 42. P. 610-623.
47. Geller D.E., Weers J., Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere² technology // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2011. Vol. 24, N 4. P. 175-182.
48. Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial // *J. Cyst. Fibros.* 2011. Vol. 10, N 1. P. 54-61.
49. Konstan M.W., Geller D.E., Minic P. et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial // *Pediatr. Pulmonol.* 2011. Vol. 46, N 3. P. 230-238.
50. Tiddens H.A.W.M., Standaert T.E., Challoner P. et al. Effect of dry powder inhaler resistance on the inspiratory flow rates and volumes of cystic fibrosis patients of six years and older // *J. Aerosol Med.* 2006. Vol. 19, N 4. P. 456-465.
51. Geller D.E., Konstan M.W., Smith J. et al. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety // *Pediatr. Pulmonol.* 2007. Vol. 42, N 4. P. 307-313.
52. Chuchalin A., Amelina E., Bianco F. Tobramycin for inhalation in cystic fibrosis: beyond respiratory improvements // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 22, N 6. P. 526-532. doi: 10.1016/j.pupt.2009.06.001.
53. Geller D.E., Weers J., Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere² technology // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2011. Vol. 24, N 4. P. 175-182.
54. Jensen T., Pedersen S.S., Garne S. et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection // *J. Antimicrob. Chemother.* 1987. Vol. 19. P. 831-838.
55. Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R.W. A randomized clinical trial of nebulized tobramycin or colistin in cystic fibrosis // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20. P. 658-664.
56. Adeboyeke D., Scott S., Hodson M.E. Open follow-up study of tobramycin nebulizer solution and colistin in patients with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* 2006. Vol. 5. P. 261-263.
57. Althman G.A., Ho B., Alsaadi M.M., Ho S.L. et al. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis // *Chest.* 2005. Vol. 127. P. 522-529.

58. Cunningham S., Prasad A., Collyer L., Carr S. et al. Bronchoconstriction following nebulized colistin in cystic fibrosis // Arch. Dis. Child. 2001. Vol. 84.P. 432-433.
59. Schuster A., Haliburn C., Doring G. et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study // Thorax. 2013. Vol. 68. P. 344-350.
60. McCoy K.S., Quittner A.L., Oermann C.M., Gibson R.L. et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis // Am. J. Respir. Crit Care Med. 2008. Vol. 178. P. 921-928.
61. Retsch-Bogart G.Z., Quittner A., Montgomery A.B. et al. Phase 3 trial (AIR-CF1) measuring improvement in respiratory symptoms in patients with cystic fibrosis following treatment with aztreonam lysine for inhalation // Pediatr.Pulmonol. 2007. Vol. 42, suppl. 30. P. 310.
62. Oermann C.M., Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L. et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis // Pediatr. Pulmonol. 2010. Vol. 45. P. 1121-1134.

Глава 19. НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ИЛОПРОСТОМ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (С.Н. АВДЕЕВ)

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) - относительно частое патофизиологическое и гемодинамическое состояние, которое определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (Ppa) в условиях покоя выше 20 мм рт.ст. [1, 2]. Таким образом, ЛГ является синдромом и может встречаться при многих клинических ситуациях, включающих заболевания легких и сердца. В то же время легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) определяется как *группа заболеваний*, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (PVR), что ведет к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти больных [1-3].

Современная терапия ЛАГ включает простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина-1 и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 [1, 2]. В последние годы в ведущих центрах мира для терапии больных ЛАГ используют длительное постоянное внутривенное введение простациклина, что позволяет значительно улучшить легочную гемодинамику и прогноз этих пациентов [4, 5].

Простациклин (эпопростенол) обладает мощным сосудорасширяющим действием, вазодилатация легочных сосудов достигается за счет повышения концентрации циклического 3',5'-аденозинмонофосфата в гладкомышечных клетках, взаимодействия препарата с рецепторами простациклина, открытия калиевых каналов и, возможно, антагонизма с эндотелином [6]. Простациклин также блокирует агрегацию тромбоцитов [7], обладает противовоспалительными и противоопролиферативными эффектами: уменьшает способность активированных гранулоцитов и макрофагов к адгезии, ограничивает выработку цитокинов и молекул оксидативного стресса [8], восстанавливает поврежденные эндотелиальные клетки, тормозит миграцию и пролиферацию сосудистых клеток и улучшает легочный клиренс эндотелина-1 [6].

По данным исследований, показавших снижение уровней экскретируемых метаболитов простациклина и экспрессии простациклин-синтазы в легких, можно сделать заключение, что синтез простациклина у больных ЛАГ снижен по сравнению со здоровыми людьми [9, 10], что дает основание для терапии ЛАГ простациклином и его аналогами.

Развитие резистентности к внутривенной терапии эпопростенолом и возникновение серьезных побочных эффектов диктуют необходимость поиска других возможных путей введения подобных препаратов.

Ингаляционный илопрост: основные свойства

Альтернативным способом назначения простациклина может быть его ингаляционный путь введения, для чего используется стабильный аналог простациклина - илопрост [6, 11]. Илопрост сохраняет стабильность при комнатной температуре, обычном освещении и нейтральной среде (pH 7,4) и обладает более длительным по сравнению с эндогенным простациклином периодом полужизни (20-30 vs 2-3 мин) [12]. Илопрост по сравнению с простациклином обладает более выраженным вазодилатирующим эффектом и в 10 раз более эффективно подавляет агрегацию тромбоцитов [6].

В нескольких сравнительных исследованиях было показано, что по своему эффекту легочного вазодилататора ингаляционный илопрост также превосходит ингаляционный NO [11, 13]. Илопрост имеет более длительный период полувыведения по сравнению с ингаляционным NO [14] и ингаляционным эпопростенолом, что делает возможным его дробное ингаляционное введение. В сравнительном исследовании было показано, что эквивалентные вазодилатирующие дозы ингаляционных илопроста и эпопростенола соотносятся друг к другу как 1:5 (аэрозольная доза 9-21 мкг илопроста была равна дозе 52-112 мкг эпопростенола) [11].

При небулизации илопроста образуются мелкие аэрозольные частицы (ММАД 0,5-3 мкм), которые во время спокойного дыхания пациента оседают в дистальных отделах ДП [15, 16]. Внутриацинарные легочные артерии находятся в очень тесном контакте с альвеолярной поверхностью и поэтому способны к дилатации при депозиции илопроста в альвеолах. Однако через период от 6,5 до 9,4 мин после ингаляции илопроста эффект препарата уменьшается вследствие его β -оксидации, приводящей к образованию неактивного метаболита [17, 18].

Поэтому для достижения стабильного постоянного эффекта терапии необходимо ингалировать илопрост от 6 до 12 раз в сутки с помощью специального небулайзера (I-Neb или Breelib) [19]. Для практических целей обычно рекомендуют проводить ингаляции илопроста от 6 до 9 раз в сутки. С помощью современных высокоэффективных небулайзеров возможно снизить время ингаляции препарата от 15 (при использовании обычного струйного небулайзера) до 3-4 мин (при использовании УЗили мембранного (mesh) небулайзера) [15, 20]. Обычно для одной ингаляции выбирают дозу илопроста 2,5 мкг, при хорошей переносимости терапии однократная доза препарата может быть увеличена до 5 мкг [21].

Поскольку препарат доставляется к месту действия ингаляционно, то он обладает свойством селективного легочного вазодилататора. Принцип селективной легочной вазодилатации заключается в преимущественном действии препарата на кровообращение легких без клинически значимого снижения системного АД. Кроме того, ингаляционный илопрост обладает свойствами и внутрилегочной селективности: он в первую очередь попадает в участки легких с хорошей вентиляцией и вызывает усиленное расширение сосудов в этих регионах с хорошо вентилируемыми альвеолами, в результате чего исключается шунтирование крови по внутрилегочным анастомозам и улучшается оксигенация крови. Ингаляционный илопрост оказывает свое действие непосредственно в резистивном прекапиллярном русле легких, и это обеспечивает высокоселективное действие препарата в легких [22].

Системные побочные эффекты при использовании ингаляционного илопроста выражены намного меньше по сравнению с внутривенным эпопростенолом или аналогами простациклина, назначаемыми подкожно [23]. С учетом важной роли рецепторов простациклина в патогенезе ЛАГ и его эффектов *in vivo* ингаляционный илопрост занимает заметное место в терапии ЛАГ и некоторых других форм прекапиллярной ЛГ.

Неконтролируемые исследования по изучению илопроста у больных легочной артериальной гипертензией

В одном из первых пилотных исследований при сравнении ингаляционного илопроста и внутривенного эпопростенола у 6 больных с тяжелой ЛАГ было показано, что оба препарата приводили к значительному снижению PVR, однако, благодаря легочной

селективности, илопрост имел преимущество перед внутривенным простаглицлином в виде улучшения насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2) (рис. 19.1). Несмотря на сходное положительное влияние на легочную гемодинамику двух сравниваемых препаратов, авторы исследования отметили более длительный вазодилатирующий эффект у илопроста - 60-120 vs 10-30 мин у эпопростенола [11].

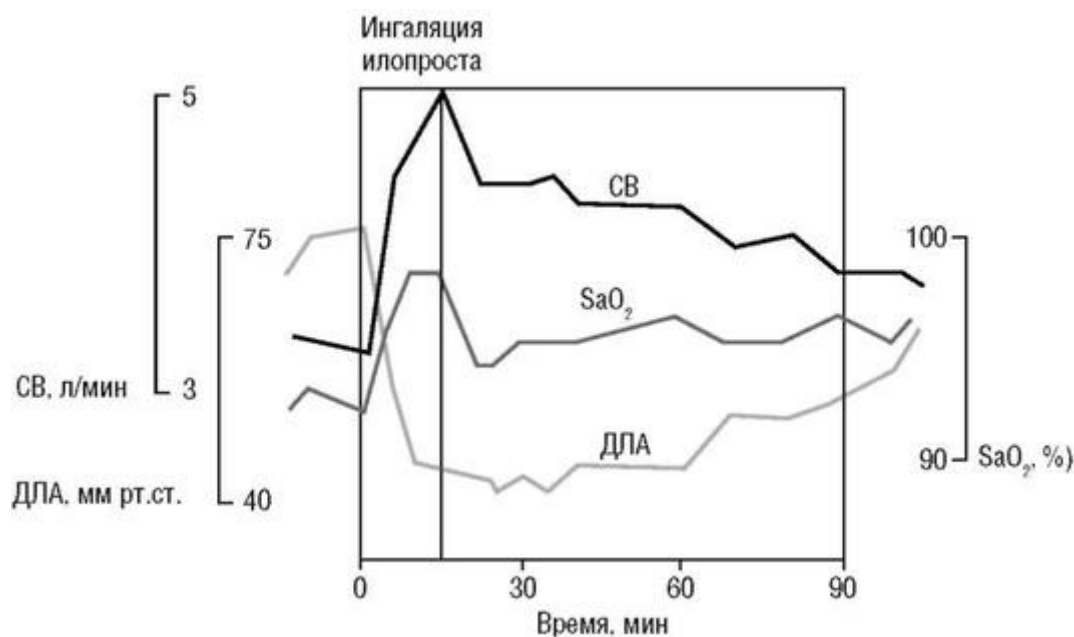


Рис. 19.1. Влияние ингаляционного илопроста на параметры гемодинамики и насыщение крови кислородом у больных легочной артериальной гипертензией (Olschewski H., Walmrath D., Schermuly R. et al., 1996): СВ - сердечный выброс; ДЛА - давление в легочной артерии; SaO_2 - истинная сатурация (уровень насыщения крови кислородом), измеренная лабораторным инвазивным методом

В исследовании German Primary Pulmonary Hypertension Study Group проведено изучение клинических эффектов терапии ингаляционным илопростом у 19 больных ЛАГ с прогрессирующей правожелудочковой недостаточностью [24]. Больным назначали илопрост в дозе 50- 200 мкг/сут за 6-12 ингаляций в течение 12 нед. Несмотря на то что летальность в этом исследовании была довольно высокой (21%), были отмечены улучшение функционального класса ЛАГ согласно New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, NYHA) от IV до III класса у 8 пациентов (42%) и прирост дистанции в тесте 6-МТ на 148 м от исходного уровня ($p=0,048$), что указывало на достижение компенсации правожелудочковой недостаточности. К концу исследования также было отмечено значительное улучшение параметров гемодинамики: снижение P_{ra} на 16 мм ($p < 0,05$) и повышение сердечного индекса (CI) на 0,77 л/мин на 1 м² ($p < 0,05$).

Долгосрочное улучшение параметров легочной гемодинамики и физической работоспособности на фоне терапии ингаляционным илопростом было также продемонстрировано в исследовании, включавшем 24 больных идиопатической ЛАГ [16]. Терапия илопростом в течение 1 года в суточных дозах 100-150 мкг привела к повышению дистанции в 6-МТ на 80 м от исходного уровня ($p < 0,001$). Среднее P_{ra} и PVR снизились соответственно на 7 мм рт.ст. ($p=0,006$) и 280 дин/с/см⁻⁵ ($p < 0,001$), а сердечный индекс повысился на 0,8 л/мин ($p=0,02$) [16].

Заслуживают упоминания случаи клинических наблюдений, в которых была показана возможность использования ингаляционного илопроста у больных ЛАГ с циркуляторным шоком. Эти больные не переносят внутривенную терапию простаглицлином, однако ингаляционный илопрост в данной ситуации не только

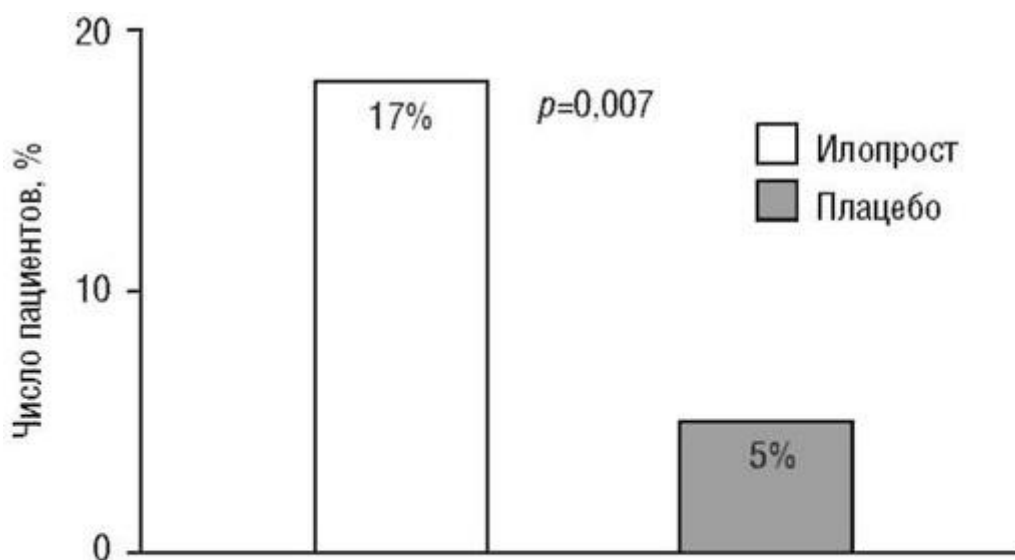
хорошо переносится, но и приводит к «драматическому улучшению» показателей гемодинамики, газообмена и клинической картины [25].

Использование илопроста при легочной артериальной гипертензии в качестве монотерапии

Исследование AIR I

Исследование AIR (Aerosolised Iloprost Randomised) имело двойной слепой рандомизированный контролируемый дизайн и включало 203 больных ЛАГ и хронической тромбоэмболической ЛГ с III и IV функциональным классом (ФК) по NYHA [19]. Исследование продолжалось 12 нед, и первичной конечной точкой исследования являлись прирост дистанции в 6-МХ $\geq 10\%$ исходных значений и улучшение ФК по NYHA (при отсутствии клинического ухудшения или смерти пациента). Клиническое ухудшение определяли как два или более следующих событий: рефрактерная систолическая артериальная гипотензия; прогрессирование правожелудочковой недостаточности; быстро прогрессирующие сердечная, печеночная или почечная недостаточность; снижение дистанции в 6-МТ на $\geq 30\%$; ухудшение параметров легочной гемодинамики. Первичная конечная точка была достигнута у 16,8% пациентов, получавших илопрост, по сравнению с 4,9% пациентов группы плацебо ($p=0,007$) (рис. 19.2).

У значительного числа больных были отмечены другие положительные изменения клинического и функционального статуса. Приблизительно у 40% пациентов группы илопроста наблюдался прирост дистанции в 6-МТ на $\geq 10\%$, и у 24,8% пациентов было отмечено снижение ФК по NYHA. Средний прирост дистанции в 6-МХ на фоне терапии илопростом по сравнению с плацебо составил 36,4 м ($p=0,004$) (рис. 19.3). Параметры легочной гемодинамики ухудшились практически у всех больных группы плацебо, в то время как у пациентов, принимавших илопрост, постингаляционные гемодинамические показатели улучшились (рис. 19.4).



Комбинированная первичная конечная точка: улучшение функционального класса по NYHA, по крайней мере на один уровень, и увеличение, как минимум на 10%, дистанции в 6-МХ и отсутствие ухудшения или летального исхода

Рис. 19.2. Влияние ингаляционного илопроста на комбинированную первичную конечную точку (улучшение ФК по NYHA и увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы) (Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al., 2002)

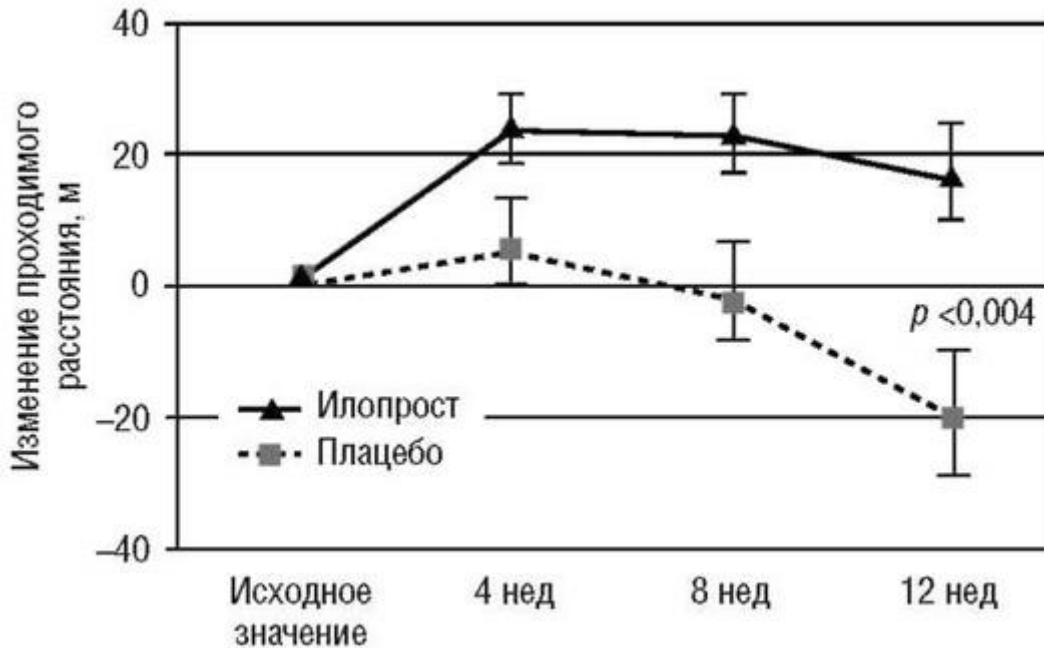


Рис. 19.3. Влияние ингаляционного илопроста на дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы (Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al., 2002)

Одышка (оцененная по шкале Mahler) также значительно уменьшилась у пациентов группы илопроста по сравнению с группой плацебо прирост $+1,42 \pm 2,59$ vs $+0,30 \pm 2,45$ балла; $p=0,015$). Качество жизни, связанное со здоровьем (измерялось с помощью шкалы EuroQoI), также значительно улучшилось на фоне терапии

илопростом (прирост от $46,9 \pm 15,9$ до $52,8 \pm 19,1$ балла), и оставалось практически неизменным в группе плацебо (снижение от $48,6 \pm 16,9$ до $47,4 \pm 21,1$ балла). В основной группе наблюдалось меньше таких событий как клиническое ухудшение или смерть (4,9%) по сравнению с группой плацебо (11,8%), однако различие не было статистически достоверным ($p=0,09$).

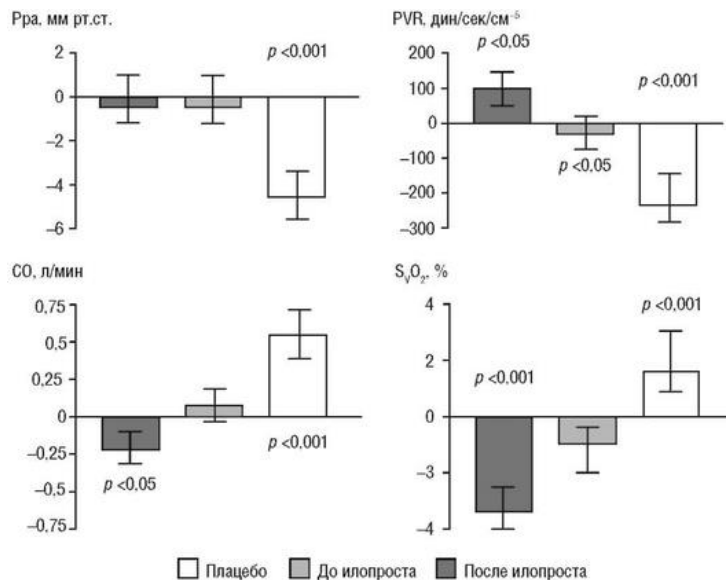


Рис. 19.4. Гемодинамические эффекты ингаляционного илопроста (Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. et al., 2002)

Наблюдаемые побочные эффекты терапии были в основном легкими и типичными для терапии простациклинами (приливы и боли в челюстях). У некоторых больных группы илопроста был отмечен кашель. Число синкопальных событий было приблизительно одинаковым в обеих группах сравнения, но серьезные синкопе чаще наблюдались у больных, принимавших илопрост (5 vs 0 в группе плацебо). Тип ЛАГ не был значим для исходов терапии, таких как: изменение дистанции в 6-МХ, ФК по NYHA, выраженность одышки по шкале Mahler, клиническое ухудшение и смерть пациентов.

Использование илопроста при легочной артериальной гипертензии в виде комбинированной терапии

Исследование STEP

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование STEP продолжалось 12 нед, в нем проводилось сравнение комбинированной терапии илопростом и антагонистом рецепторов эндотелина бозентаном с монотерапией бозентаном у 67 пациентов ЛАГ (из них 55% - с идиопатической ЛАГ) [26]. Первичной конечной точкой исследования была безопасность терапии, кроме того, в исследовании изучалось влияние терапии на изменение дистанции в 6-МТ, ФК по NYHA, параметров гемодинамики, времени до клинического ухудшения и др. Исследование STEP показало, что комбинированная терапия илопростом и бозентаном обладает благоприятным профилем безопасности. Зарегистрированные побочные эффекты были типичны для терапии простациклинами, чаще всего был отмечен кашель (40% у больных, получавших илопрост, и 19% - в группе сравнения), по оценкам пациентов, кашель был легким/умеренным и не требовал отмены препаратов. Синкопальные состояния были отмечены только у одного больного, принимавшего илопрост, и были классифицированы как нетяжелое осложнение. Кроме того, исследование STEP продемонстрировало значительное улучшение физической работоспособности у пациентов группы комбинированной терапии (прирост на 26 м в 6-МТ, $p=0,051$), достоверное улучшение ФК по NYHA (снижение ФК на 1 класс у 34% больных при приеме илопроста vs 6% в группе контроля, $p=0,002$) и увеличение срока до клинического ухудшения ($p=0,022$).

Исследование COMBI

В открытом РКИ COMBI (Combination therapy of Bosentan and aerosolised Iloprost in idiopathic pulmonary arterial hypertension) изучалась эффективность комбинированной терапии ингаляционным илопростом и бозентаном по сравнению с монотерапией бозентаном у 40 пациентов с идиопатической ЛАГ [27]. Исследование продолжалось 12 нед. Первичной конечной точкой являлось изменение дистанции в 6-МТ в конце исследования, а вторичными конечными точками - изменение ФК по NYHA, качество жизни (оценка по опроснику EuroQoL) и клиническое ухудшение (определялось как смерть пациента, госпитализация по поводу правожелудочковой сердечной недостаточности, снижение ФК по NYHA или уменьшение дистанции в 6-МТ на 20% или <150 м). К сожалению, в данном исследовании была неправильно рассчитана величина требуемой выборки больных (предполагалось получить различие в 6-МТ более 45 м), и после промежуточного анализа исследование было остановлено. Тем не менее можно отметить, что улучшение дистанции в нагрузочном тесте чаще наблюдалось у пациентов, принимавших комбинированную терапию.

Долгосрочные исследования, посвященные илопросту, у пациентов с легочной артериальной гипертензией

В исследовании Opitiz и соавт. [28] представлены результаты наблюдения за 76 пациентами, получавшими терапию ингаляционным ило-простом (100 мкг/сут за 6 ингаляций) в течение длительного времени (до 5 лет). Выживаемость больных оказалась выше по сравнению с предсказанными данными: 5-летняя выживаемость составила 49 vs 32%, рассчитанных по формуле National Institutes of Health [29] (табл. 19.1). Однако «период, свободный от событий» (то есть без смертей, трансплантации, перевода больных на внутривенную терапию) был относительно непродолжителен и к 5-му году наблюдения присутствовал в 13% случаев. Таким образом, в исследовании было высказано мнение, что лишь у небольшой доли больных ЛАГ можно добиться стабилизации состояния с помощью монотерапии ингаляционным ило-простом [28]. Однако следует отметить, что результаты этого исследования нельзя экстраполировать на всех больных ЛАГ, так как в него были включены очень тяжелые пациенты ЛАГ, не получавшие никакой эффективной терапии, кроме илопроста. Кроме того, в исследовании не допускалась эскалация доз илопроста, и не оценивалась приверженность пациентов к режиму терапии.

Таблица 19.1. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, получавших терапию ингаляционным илопростом, по сравнению с ожидаемой выживаемостью*

Время, г	Кумулятивная выживаемость больных в исследовании, % (95% ДИ)	Ожидаемая выживаемость больных, согласно НИИ, % (95% ДИ)
1	79 (69-88)	68 (58-79)
2	70 (60-81)	55 (44-66)
3	59 (48-71)	46 (35-57)
4	59 (48-71)	38 (27-49)
5	49 (33-65)	32 (22-43)

* Ожидаемая выживаемость больных легочной артериальной гипертензией рассчитывалась согласно формуле НИИ (D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al., 1991).

Также недостатком исследования является тот факт, что представленный «период, свободный от событий», не точно отражает клиническую стабильность больных. В определение «периода, свободного от событий» не включены пациенты, которые начали курс оральной терапии ЛАГ-специфичными препаратами во время исследования.

Данные, полученные на основе открытой фазы продления исследования AIR (71 пациент), свидетельствуют об улучшении ФК по NYHA у 41 и 76% больных, получавших терапию ингаляционным илопростом, в течение 1 и 3 лет соответственно. Выживаемость пациентов через 1 год терапии составила 83, через 2 года - 78 и через 5 лет - 58% [30].

Исследование AIR II

Проспективное открытое исследование AIR II было независимым от AIR I [31]. В AIR II были включены 63 пациента с идиопатической ЛАГ (63,5%) и со вторичными формами ЛГ (в том числе с хронической тромбоэмболической ЛГ - 36,5%), которые в течение 2 лет принимали ингаляционный илопрост (24 мкг/сут за 6 ингаляций). Длительная терапия илопростом в целом хорошо переносилась больными. Общая выживаемость пациентов к концу 2-го года составила 85%, а среди пациентов с

идиопатической ЛАГ ($n=40$) - 91%, что было значительно выше расчетной выживаемости по формуле D'Alonzo и соавт. - 63% (рис. 19.5) [29].

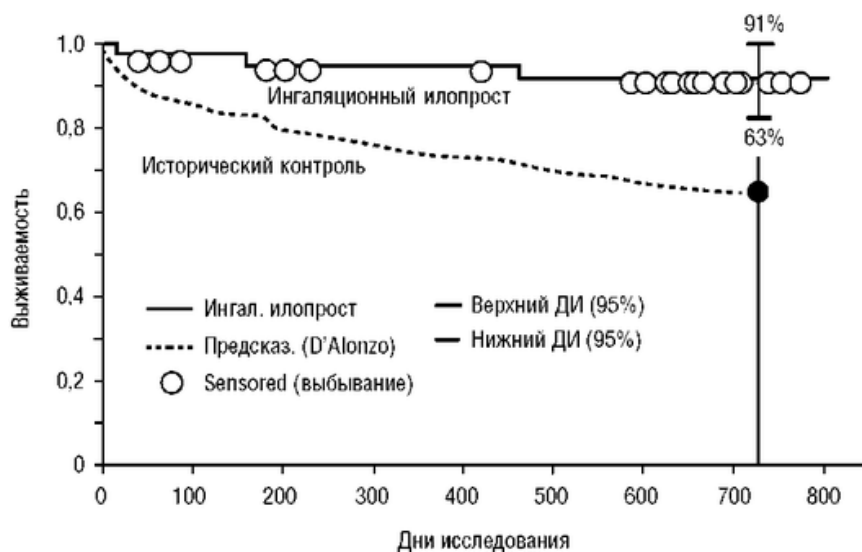


Рис. 19.5. Влияние терапии ингаляционным илопростом на выживаемость больных легочной артериальной гипертензией (Olschewski H., Hoepfer M.M., Behr J. et al., 2010)

Кроме того, длительная терапия ингаляционным ило-простом привела к значительному улучшению клинической картины больных: наблюдались прирост дистанции в 6-МТ (на 89 м), стабилизация одышки, улучшение параметров легочной гемодинамики и улучшение качества жизни. У 86% пациентов ФК по NYHA улучшался, у 1/3 пациентов снижался (34%) или стабилизировался. Через 2 года постоянной терапии сохранялся ответ на ингаляции илопроста со стороны легочной гемодинамики. У больных ЛАГ дозу илопроста за 2 года увеличивали в среднем на 16%, без заметных проявлений тахифилак-сии. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данном исследовании были усиление кашля (38%), головная боль (37%) и инфекции верхних ДП (33%).

Открытая фаза продления исследования STEP

В открытую фазу продления исследования STEP, которая продолжалась 12 мес, было включено 30 пациентов группы контроля и 30 пациентов группы илопроста [32]. В эту фазу больные больше не принимали илопрост. Общая выживаемость больных в этом исследовании составила 97% (умерли по одному пациенту в каждой группе). Комбинация илопроста с бозентаном хорошо переносилась больными в течение 1-го года, у всех пациентов наблюдались улучшение дистанции в 6-МТ (прирост на 30 м в группе илопроста и на 27 м - в группе контроля) и уменьшение ФК по NYHA (снижение на 1 класс у 55 и 53% пациентов соответственно). Однако клиническое ухудшение было отмечено у 23% пациентов группы илопроста и у 43% группы контроля. Таким образом, данное исследование показало, что отмена ингаляционного илопроста на срок от 3 мес может значительно ухудшить состояние больных ЛАГ.

Илопрост при легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких

Ингаляционный илопрост - селективный легочный вазодилата-тор, то есть он обладает способностью воздействовать на легочные сосуды, расположенные преимущественно в хорошо вентилируемых регионах легких, благодаря чему снижается P_{pa} и в то же время не происходит усугубления нарушения газообмена. В

исследовании Dernaika и соавт. проводилось изучение влияния ингаляционного илопроста на вентиляционно-перфузионный (V/Q) баланс у больных ХОБЛ с ЛГ [33]. В исследование были включены 10 пациентов с ХОБЛ (средний возраст $72,2 \pm 7,3$ года, средний $ОФВ_1$ $47,4 \pm 8,2\%$, P_{ra} $40,6 \pm 3,2$ мм рт.ст.). Протокол исследования включал оценку легочной гемодинамики, параметров функции внешнего дыхания, газов артериальной крови, 6-МТ, вентиляционных эквивалентов для кислорода (V_E/V_{O_2}) и углекислого газа (V_E/V_{CO_2}) до и после двух ингаляций илопроста по 2,5 мкг (через 30 мин после каждой дозы и через 2 ч после 2-й дозы). В исследовании было показано, что ингаляционная терапия илопростом привела к снижению альвеолярно-артериального градиента по кислороду $P(A-a)O_2$ на 3,7 мм рт.ст. (95% ДИ -6,1...-1,0 мм рт.ст.; $p=0,01$), уменьшению V_E/V_{CO_2} на 13,3 мм рт.ст. (95% ДИ -36,5...-2,7 мм рт.ст.; $p=0,002$) и уменьшению V_E/V_{O_2} на 15,0 мм рт.ст. (95% ДИ -36,7... -0,4 мм рт.ст.; $p=0,02$). Кроме того, у больных был отмечен прирост дистанции в 6-МТ на 49,8 м (95% ДИ 14,8-84,7 м; $p=0,02$). Значения газового состава артериальной крови, венозного примешивания, альвеолярного мертвого пространства и функции внешнего дыхания практически не изменились. Эффекты илопроста оказались хорошо воспроизводимыми и после второй его ингаляции. Через 2 ч после 2-й ингаляции илопроста все изученные функциональные параметры вернулись к исходным значениям. Терапия илопростом не приводила к изменениям системного АД или SaO_2 . Таким образом, у пациентов с ХОБЛ с ЛГ терапия ингаляционным илопростом приводила к улучшению вентиляционно-перфузионного баланса и повышению толерантности больных.

Возможность длительной терапии ингаляционным илопростом при ЛГ у больных ХОБЛ недавно продемонстрировали Hegewald и Elliott [34]. Авторы представили наблюдение, в котором терапия илопростом в дозе 5 мкг 6 раз в сутки в течение двух лет у больного ХОБЛ с выраженной ЛГ (исходное P_{ra} 74 мм рт.ст.) приводила к стойкому улучшению легочной гемодинамики (снижению PVR от 16,3 до 8,6 ед. Вуда и повышению СВ от 3,8 до 5,8 л/мин). Кроме того, у пациента уменьшилась одышка и его дистанция в 6-МТ возросла до 300 м (до терапии больной не мог ходить). Препарат хорошо переносился пациентом, среди побочных эффектов был отмечен лишь легкий кашель.

Илопрост при легочной гипертензии у больных легочным фиброзом

Как и для больных ХОБЛ, использование вазодилататоров для лечения ЛГ у больных легочными фиброзами не используется ввиду того, что данные препараты, как правило, ухудшают вентиляционно-перфузионный баланс и усугубляют гипоксемию. С учетом легочной селективности ингаляционного илопроста его использование при ЛГ у пациентов с легочным фиброзом может представлять большой интерес.

Olschewski и соавт. провели сравнение влияния внутривенного простациклина, ингаляционного илопроста, ингаляционного NO и нифедипина у 8 пациентов с легочным фиброзом (средний возраст - 45,9 года, средняя жизненная емкость легких - 47,9%, диффузионная емкость - 26,4%) [35]. Ингаляционный илопрост привел к снижению P_{ra} от $44,1 \pm 4,2$ до $31,6 \pm 3,1$ мм рт.ст. и снижению PVR от 810 ± 226 до 386 ± 69 дин/с/см⁻⁵ ($p < 0,05$) (рис. 19.6). При этом системное АД, SaO_2 и внутрилегочный шунт справа налево, которые измерялись с помощью

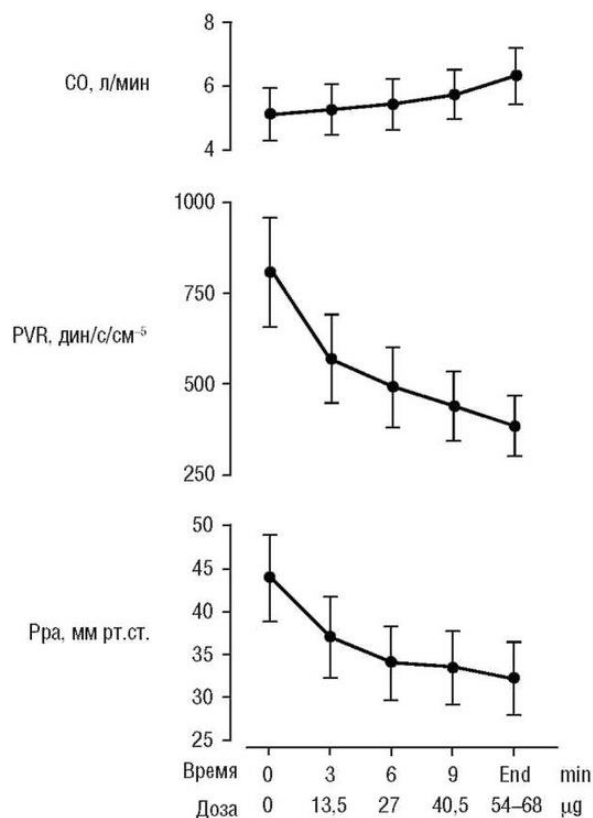


Рис. 19.6. Влияние терапии ингаляционным илопростом на гемодинамические параметры больных легочным фиброзом (Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrath D. et al., 1999)

метода множественных инертных газов, практически не изменились. Сходное улучшение параметров легочной гемодинамики наблюдалось и при ингаляции NO (снижение PVR от 726 ± 217 до 458 ± 81 дин/с/см⁵; $p < 0,05$). По сравнению с илопростом и NO нифедипин и внутривенный простаглицин, не обладая свойством легочной селективности, привели к значительному снижению систолического АД, кроме того, внутривенный простаглицин вызывал значительное повышение фракции внутривенного шунта (от 3,6 до 23,1%). Кроме того, авторы продемонстрировали выраженный клинический эффект длительной терапии ингаляционным илопростом у больного декомпенсированной правожелудочковой недостаточностью: у пациента значительно уменьшилась одышка, и он стал способен к выполнению физической активности (от состояния почти полной иммобилизации до 314 м в 6-МТ).

Таким образом, настоящее исследование показало, что терапия ингаляционным илопростом у больных ЛГ на фоне легочного фиброза приводит к выраженному улучшению легочной гемодинамики, при этом не ухудшая газообмен и системное АД.

Илопрост при легочной гипертензии у больных саркоидозом

Открытое проспективное исследование Vaughman и соавт. было посвящено изучению эффективности ингаляционного илопорма у больных саркоидозом и ЛГ [36]. В исследование были включены 22 пациента с саркоидозом (средний возраст 52 года, средняя форсированная жизненная емкость легких 50%, среднее Ppa 33 мм рт.ст.), терапия ингаляционным илопростом (в дозе 5 мкг каждые 2-3 ч в дневное время) проводилась на протяжении 4 мес. Исследование завершили 15 больных, наиболее частой причиной выбывания из исследования были кашель, вызванный ингаляцией

препарата (3 пациента), и низкий комплаенс к терапии (2 пациента). У 6 больных было отмечено снижение PVR на $\geq 20\%$, и у 5 из этих пациентов также наблюдалось снижение Ppa на ≥ 5 мм рт.ст. Улучшение дистанции в 6-МТ на ≥ 30 м было отмечено у 3 пациентов. Кроме того, ингаляционная терапия илопростом привела к достоверному улучшению качества жизни больных - отмечено снижение суммы баллов по домену «активность» шкалы SGRQ от 86 (95% ДИ 64-100) до 74 (95% ДИ 59- 100) ($p=0,027$), и у 7 пациентов изменение составило более 4 баллов (минимальное клинически значимое различие для шкалы SGRQ). Таким образом, монотерапия ингаляционным илопростом у больных саркоидозом и ЛГ приводит к улучшению легочной гемодинамики и улучшению качества жизни пациентов.

Заключение

Два двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования продемонстрировали, что ингаляционная терапия илопростом обладает благоприятным профилем безопасности и является эффективной у пациентов ЛАГ с III и IV ФК по NYHA [19, 27]. Результаты небольшого неконтролируемого исследования свидетельствуют о том, что ингаляционный илопрост может использоваться у больных прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточностью, не поддающейся традиционной терапии [25]. В долгосрочных открытых исследованиях был показан хороший профиль безопасности терапии илопростом, а также улучшение выживаемости пациентов с ЛАГ. Открытая фаза продолжения исследования STEP [32] дает основание полагать, что прекращение терапии илопростом может ухудшить клиническое состояние больных. Кроме того, уже получены обнадеживающие данные о возможности использования ингаляционного илопроста и при некоторых формах ЛГ у больных с заболеваниями легких (ХОБЛ, легочный фиброз и саркоидоз) [33-36].

Список литературы

1. Galie N., McLaughlin V.V., Rubin L.J. et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension // Eur. Respir. J. 2019. Vol. 53. Article ID 1802148.
2. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2019. Vol. 53. Article ID 1801913.
3. Galiè N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a clarification is needed // Eur. Respir. J. 2010. Vol. 36. P. 986-990.
4. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy // Circulation. 2002. Vol. 106. P. 1477-1482.
5. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40. P. 780-788.
6. Gombert-Maitland M., Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. P. 891-901.
7. Hara S., Morishita R., Tone Y. et al. Overexpression of prostacyclin synthase inhibits growth of vascular smooth muscle cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995. Vol. 216. P. 862-867.
8. Boxer L.A., Allen J.M., Schmidt M. et al. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte adherence by prostacyclin // J. Lab. Clin. Med. 1980. Vol. 95. P. 672-678.

9. Tuder R.M., Cool C.D., Geraci M.W. et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159. P. 1925-1932.
10. Christman B.W., McPherson C.D., Newman J.H. et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 70-75.
11. Olschewski H., Walmrath D., Schermuly R. et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 124. P. 820-824.
12. Krause W., Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986. Vol. 30. P. 61-68.
13. Sablotzki A., Hentschel T., Gruenig E., Schubert S. et al. Hemodynamic effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. Vol. 22. P. 746-752.
14. Steudel W., Hurford W.E., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications // *Anesthesiology.* 1999. Vol. 91. P. 1090-1121.
15. Gessler T., Schmehl T., Hoepfer M.M. et al. Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* 2001. Vol. 17. P. 14-19.
16. Hoepfer M.M., Schwarze M., Ehlerding S. et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1866-1870.
17. Ventavis (iloprost). San Francisco, Calif : Actelion Pharmaceuticals US, 2006.
18. Schermuly R.T., Schulz A., Ghofrani A. et al. Pharmacokinetics and metabolism of infused versus inhaled iloprost in isolated rabbit lungs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 303. P. 741-745.
19. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 322-329.
20. Van Dyke R.E., Nikander K. Delivery of iloprost inhalation solution with the HaloLite, Prodose, and I-neb Adaptive Aerosol Delivery systems: an in vitro study // *Respir. Care.* 2007. Vol. 52. P. 184-190.
21. Krug S., Sablotzki A., Hammerschmidt S., Wirtz H. et al. Inhaled iloprost for the control of pulmonary hypertension // *Vasc. Health Risk Manag.* 2009. Vol. 5. P. 465-474.
22. Walmrath D., Olschewski H., Grimminger F., Seeger W. NO and alternative inhalational therapy approaches in pulmonary hypertension // *Internist (Berl.)*. 1997. Vol. 38. P. 453-460.
23. Ewert R., Opitz C., Wensel R. et al. Iloprost as inhalational and intravenous long-term treatment of patients with primary pulmonary hypertension. Register of the Berlin Study Group for Pulmonary Hypertension // *Z. Kardiol.* 2000. Vol. 89. P. 987-999.
24. Olschewski H., Ghofrani H.A., Schmehl T. et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132. P. 435-443.
25. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walmrath D. et al. Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension (PPH) with aerosolization of iloprost // *Intensive Care Med.* 1998. Vol. 24. P. 631-634.

26. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 174. P. 1257-1263.
27. Hoeper M.M., Leuchte H., Halank M. et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. P. 691-694.
28. Opitz C.F., Wensel R., Winkler J. et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 1895-1902.
29. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 115. P. 343-349.
30. Bayer Schering Pharma AG. Open-label, uncontrolled, long-term surveillance study of iloprost aerosol inhalation therapy in the treatment of patients with primary or secondary pulmonary hypertension. Date last updated: May 2007.
31. Olschewski H., Hoeper M.M., Behr J. et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. P. 731-740.
32. Frost A.E.; the STEP investigators. STEP-open label extension: long-term benefits of inhaled iloprost (ILO) addition to bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175, suppl. Abstr. A1001.
33. Dernaika T.A., Beavin M., Kinasewitz G.T. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease // *Respiration.* 2010. Vol. 79. P. 377-382.
34. Hegewald M.J., Elliott C.G. Sustained improvement with iloprost in a COPD patient with severe pulmonary hypertension // *Chest.* 2009. Vol. 135. P. 536-537.
35. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walmrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160. P. 600-607.
36. Baughman R.P., Judson M.A., Lower E.E. et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2009. Vol. 26. P. 110-120.

Глава 20. ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ (С.Н. АВДЕЕВ)

Введение

Респираторная поддержка не должна быть препятствием для аэрозольной терапии, хотя, безусловно, в данной ситуации техника ингаляции имеет очень много особенностей по сравнению с той, которая используется у спонтанно дышащих пациентов [1-4]. При проведении ИВЛ основными устройствами доставки аэрозолей, как правило, являются либо ДАИ, либо небулайзеры [3-5].

Дозированные аэрозольные ингаляторы

ДАИ обычно используются для ингаляционной терапии бронходи-лататорами или ГКС [1, 6]. С целью оптимизации доставки аэрозольных препаратов во время ИВЛ были проведены пока немногочисленные стендовые исследования с симуляционными моделями ИВЛ, сцинтиграфические исследования с аэрозолями, мечеными радиоактивными метками, и фармакокинетические исследования [1, 4, 6]. При использовании оптимальной ингаляционной техники с помощью ДАИ и специализированного спейсера (рис. 20.1) в периферических отделах ДП вентилируемых пациентов осаждается около 11% номинальной дозы лекарственных препаратов. Данная величина очень близка тем значениям депозиции (10-14%), которая достигается при использовании ДАИ у спонтанно дышащих больных [1].

Описание оптимальной техники аэрозольной терапии с помощью ДАИ во время проведения ИВЛ представлена в табл. 20.1.

Для преодоления проблемы потери лекарственных препаратов из ДАИ при их ингаляции во время проведения ИВЛ часто используют более высокие дозы, чем у спонтанно дышащих больных (табл. 20.2).

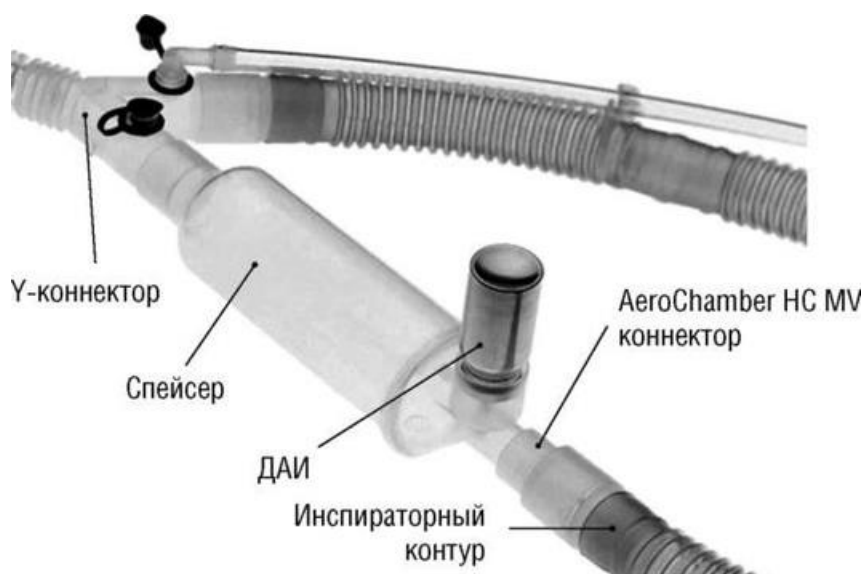


Рис. 20.1. Спейсер AeroChamber HC MV, специально созданный для встраивания дозированного аэрозольного ингалятора в контур при проведении искусственной вентиляции легких. Помещается в инспираторный контур респиратора и может быть

напрямую присоединен к интубационной или трахеотомической трубке: ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор

Таблица 20.1. Оптимальная техника доставки аэрозоля с помощью дозированного аэрозольного ингалятора во время проведения искусственной вентиляции легких

• Оцените потребность в назначении аэрозольной терапии.
• Проведите эвакуацию секрета из эндотрахеальной трубки и ДП пациента.
• Подогрейте ДАИ до комнатной температуры и встряхните его.
• Присоедините ДАИ к спейсеру респираторного контура.
• Отсоедините от контура теплообменник (ТВО). Не отсоединяйте увлажнитель-подогреватель.
• Координируйте актуации ДАИ с началом фазы вдоха.
• Делайте паузу как минимум в течение 15 с, между повторными актуациями ДАИ - до назначения полной дозы препарата.
• Вновь присоедините ТВО.
• Мониторите побочные эффекты терапии.
• Документируйте клинический ответ на терапию

Таблица 20.2. Дозы бронходилататоров, используемых во время проведения искусственной вентиляции легких

Препарат	Форма устройства	Однократная доза, мкг	Рекомендуемые дозы и кратность
Сальбутамол	ДАИ	100	4-6 вдохов каждые 3-4 ч
Препарат	Форма устройства	Однократная доза, мкг	Рекомендуемые дозы и кратность
Фенотерол	ДАИ	100	4-6 вдохов каждые 3-4 ч
Ипратропия бромид	ДАИ	20	4-6 вдохов каждые 4-6 ч
Фенотерол/ипратропия бромид	ДАИ	50/20	4-6 вдохов каждые 4-6 ч

Небулайзеры

Небулайзеры позволяют значительно расширить выбор ингаляционных препаратов: кроме бронхолитиков и ГКС возможно использование антибиотиков, препаратов простаглицлина, сурфактанта и др. (табл. 20.3).

Таблица 20.3. Аэрозольные препараты, которые могут быть назначены пациентам во время проведения респираторной поддержки

• Бронходилататоры: - β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол); - антихолинергические препараты (ипратропия бромид).
• Глюкокортикоиды (будесонид, беклометазон).
• Антибиотики (аминогликозиды, колистиметат натрия).
• Мукоактивные препараты (N-ацетилцистеин, амброксол, ДНаза).
• Простаглицлины (илопрост).
• Сурфактант [берактант (Сюрванта*), колфосцерил пальмитат (Экзосурф для новорожденных*)].
• Антивирусные препараты (рибавирин).
• Противогрибковые препараты (амфотерицин В).

Большинство современных небулайзеров созданы для доставки препаратов в ДП, но не в легочную паренхиму, что требуется в условиях развития пневмонии [1]. Для достижения такой задачи необходимо использование небулайзеров, способных

генерировать аэрозольные частицы малых размеров (ММАД около 3 мкм). В настоящее время при проведении ИВЛ возможен выбор небулайзера трех классов: струйный, УЗ и мембранный (mesh) [1, 7, 8].

Наиболее часто при ИВЛ применяют струйные небулайзеры, которые функционируют либо только во время фазы вдоха (используется инспираторный поток респиратора), либо постоянно (используется внешний источник потока). Однако эффективность струйных небулайзеров как систем доставки для антибактериальных препаратов многими экспертами ставится под сомнение [9]. Например, в экспериментальных исследованиях было показано, что после ингаляции тобрамицина в дозе 300 мг через струйный небулайзер средняя концентрация препарата в трахеальном секрете составляет 900 мкг/г [10], что является недостаточным уровнем для элиминации грамотрицательных бактерий с МИК >32 мкг/мл, и для преодоления антагонизма мокроты необходима концентрация антибиотика в 25 раз выше МИК [9]. Недостатки струйных небулайзеров с внешним источником: возможность бактериальной контаминации контура, нарушение функционирования триггеров респиратора, подача дополнительного объема воздушной смеси в контур респиратора, что может приводить к срабатыванию сигналов респиратора.

В основе работы УЗ-небулайзеров лежит вибрация пьезоэлектрического кристалла, диаметр аэрозольных частиц и выход аэрозоля определяются амплитудой и частотой вибраций. По сравнению со струйным небулайзером УЗ-небулайзеры обеспечивают более высокий уровень выхода аэрозоля, но и более большой диаметр частиц [1, 7]. Несмотря на преимущество УЗ-небулайзеров (отсутствие их влияния на давление в контуре и ДО), вызывает опасения возможность разрушения ультразвуком антимикробных препаратов.

В настоящее время наиболее перспективны для введения ААБ мембранные (mesh) небулайзеры [другое название: небулайзеры с вибрирующим ситом (рис. 20.2, см. цв. вклейку)]. В основе устройства данного типа небулайзеров лежит вибрирующая мембрана или пластина с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция, что приводит к генерации аэрозоля [11]. Преимущества мембранных небулайзеров: абсолютно бесшумная работа, портативность, очень маленький остаточный объем и отсутствие дополнительного потока, способного влиять на потоки, объемы и давление в контуре респиратора (как в случае со струйным небулайзером) [11]. Депозиция препаратов, создаваемая мембранными небулайзерами во время ИВЛ, во много раз выше, чем при использовании стандартных струйных небулайзеров (например, в 9 раз больше для небулайзера Aeroneb [12]). Более того, при использовании мембранных небулайзеров скорость небулизации и выход аэрозоля в 2-3 раза выше по сравнению со струйными небулайзерами.

На основе мембранных небулайзеров созданы специальные системы для работы в контуре респиратора, например PDDS (рис. 20.3) и PARI eFlow Inline Nebulizer System, которые успешно прошли клинические испытания [9]. Доставка аэрозольных лекарственных средств при использовании PDDS достигает ~60% номинальной дозы. Однако эти высокоэффективные ингаляционные системы пока недоступны в реальной клинической практике. Достоинства и недостатки трех классов небулайзеров представлены в табл. 20.4.

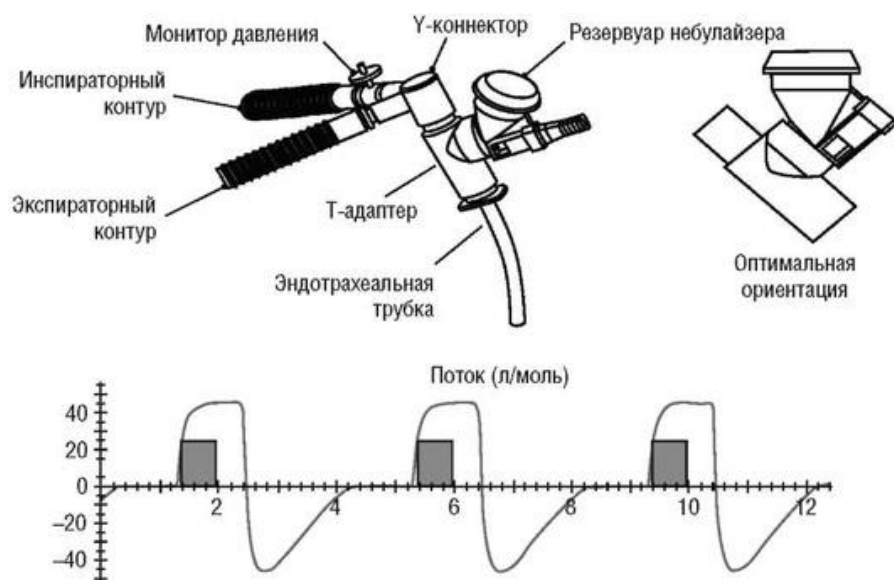


Рис. 20.3. Устройство PDDS. Генератор аэрозоля соединен с адаптером малого объема, который, в свою очередь, находится между эндотрахеальной трубкой и Y-адаптером. Представлена оптимальная ориентация устройства. На нижней панели рисунка показано, что генерация аэрозоля происходит только в первую часть фазы вдоха

Таблица 20.4. Достоинства и недостатки трех типов небулайзеров

Тип небулайзера	Достоинства	Недостатки
Струйный	<ul style="list-style-type: none"> Низкая стоимость. Простая техника использования. Индивидуальное использование (1 небулайзер на 1 пациента)* 	<ul style="list-style-type: none"> Длительное время ингаляции. Большой остаточный объем. Влияние на поток воздушной смеси в контуре респиратора
Ультразвуковой	<ul style="list-style-type: none"> Высокий уровень выхода аэрозоля. Простая техника использования. Нет влияния на поток воздушной смеси в контуре респиратора 	<ul style="list-style-type: none"> Высокая стоимость. Повышение температуры раствора. Возможное разрушение некоторых препаратов
Тип небулайзера	Достоинства	Недостатки
Мембранный (mesh)	<ul style="list-style-type: none"> Простая техника использования. Низкий остаточный объем. Высокая депозиция препаратов. Высокий уровень выхода аэрозоля 	<ul style="list-style-type: none"> Высокая стоимость. Неприменим для вязких растворов

* За исключением струйных небулайзеров, интегрированных в систему респиратора.

Оптимальная техника аэрозольной терапии во время искусственной вентиляции легких

Во время ИВЛ на доставку аэрозоля оказывают влияние множество факторов (табл. 20.5) [6, 7, 12-19].

Таблица 20.5. Факторы, влияющие на доставку аэрозоля во время искусственной вентиляции легких

• Время терапии.
• Тип небулайзера и объем наполнения.
• Тип респиратора.
• Режим вентиляции.
• Величина ДО.
• Величина инспираторного потока.
• Инспираторное время.
• Соотношение времени вдоха ко времени выдоха.
• Размер эндотрахеальной трубки.
• Позиция небулайзера в контуре респиратора.
• Увлажнение вдыхаемого газа.
• Свойства воздушной смеси (добавление гелия)

Настройки вентиляции

Для улучшения депозиции препарата очень важно управление настройками вентиляции. В экспериментальных исследованиях было показано, что на доставку аэрозоля из небулайзера во время ИВЛ большое влияние оказывают величина ДО, использование конечно-инспираторной паузы и выбор величины и профиля инспираторного потока [6, 16-18]. Депозиция аэрозольных частиц во время небулайзерной терапии хорошо коррелирует с длительностью инспираторного времени.

Режимы вентиляции

В одном из стендовых исследований было показано, что эффективность небулайзерной терапии выше во время режима, контролируемого по объему, чем во время режима, контролируемого по давлению [20]. В данном исследовании при сравнении доставки сальбутамола с использованием трех режимов вентиляции (контролируемого по давлению, по объему с постоянным профилем потока и по объему с убывающим профилем потока) было выявлено, что доставка аэрозольного препарата была значительно ниже при режиме, контролируемом по давлению, по сравнению с режимом, контролируемым по объему с постоянным профилем потока. Доставка аэрозольного препарата не отличалась во время режимов, контролируемых по объему с различными профилями потока [20]. Несмотря на то что других исследований, сравнивающих доставку аэрозольных препаратов при разных режимах вентиляции, пока не проводилось, некоторые эксперты рекомендуют проведение небулайзерной терапии при режимах, контролируемых по объему [21].

Дыхательный объем

Для повышения легочной депозиции аэрозольных препаратов рекомендовано использование ДО ≥ 500 мл, с продолжительным инспираторным временем (что может быть достигнуто при увеличении соотношения вдоха к выдоху) [15, 22]. Данное требование к повышению ДО может быть невыполнимо у больных ОРДС. Однако при выполнении условий протективной вентиляции легких (где в том числе ДО устанавливают как ~ 6 мл/кг от идеальной массы тела) врач должен помнить, что аэрозольная терапия в такой ситуации может быть недостаточно эффективной.

Инспираторный поток

Медленный инспираторный поток также может повысить эффективность аэрозольной терапии. В ряде исследований было показано, что инспираторный поток около 40 л/мин, благодаря удлинению инспираторного времени и уменьшению турбулентности потока в дыхательных путях, позволяет добиться более высокой доставки препаратов, чем при использовании инспираторного потока около 80 л/мин [7, 22].

Синхронизация с вдохом

Функционирование небулайзера только во время вдоха является более эффективным по сравнению с постоянной генерацией аэрозоля. Для минимизации потерь аэрозольных препаратов во время фазы выдоха рекомендовано использование синхронизации небулайзера с инспираторным потоком [23]. Однако многие струйные небулайзеры не синхронизованы с фазами дыхания пациента, что является их большим недостатком. В настоящее время многие производители респираторов предлагают струйные небулайзеры, интегрированные в систему респиратора, которые, как правило, синхронизированы с дыханием. Большинство УЗ и мембранных небулайзеров также не синхронизированы с дыханием пациентов. Примером современного ингаляционного устройства может служить система PDDS, где в основе контрольного модуля лежит микропроцессор, который мониторирует изменение давления в дыхательных путях и определяет инспираторное время [24, 25].

Контур респиратора

Одна из больших проблем аэрозольной терапии во время ИВЛ - потеря аэрозоля в контуре респиратора и интубационной трубке [21].

Доставка аэрозольного препарата в легкие может зависеть от позиции небулайзера в контуре (табл. 20.6). К настоящему времени экспертами не достигнут полный консенсус об идеальной позиции небулайзера, чаще всего небулайзер рекомендуется помещать между Y-переходником и интубационной трубкой (рис. 20.4) или в инспираторный контур.

Таблица 20.6. Зависимость доставленной дозы аэрозольного препарата от положения небулайзера в контуре аппарата искусственной вентиляции легких (Luyt C.-E., Bréchet N., Combes A. et al., 2013)

Тип устройства доставки	Доставленная доза (дистальнее ИТ), %					
	Небулайзер перед Y-переходником		Небулайзер в инспираторном контуре в 15 см от Y-переходника		Небулайзер в инспираторном контуре в 15 см от респиратора	
	с увлажнением	без увлажнения	с увлажнением	без увлажнения	с увлажнением	без увлажнения
Струйный небулайзер	4,7±0,5	7,6±0,9	3,6±0,2	9,7±1,5	6,0±0,1	14,7±1,5
Мембранный небулайзер	12,8±0,5	14,5±1,0	16,8±2,6	30,2±1,0	8,4±2,1	24,2±1,2
УЗ-небулайзер	10,1±0,5	10,7±1,5	16,5±4,3	24,7±4,4	4,6±2,0	10,5±0,3
ДАИ	7,6±1,3	22,1±1,5	17,0±1,0	27,8±3,3	2,5±0,8	7,9±1,5

Примечание: УЗ - ультразвуковой; ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор.

В нескольких ранних исследованиях было показано, что лучшей позицией для струйного небулайзера является место в инспираторном контуре респиратора на расстоянии 10-30 см от Y-переходника, так как инспираторный контур работает как спейсер для аккумуляции частиц аэрозоля между дыхательными циклами [26-29]. Использование ингаляционной камеры повышает эффективность аэрозольной терапии [28].

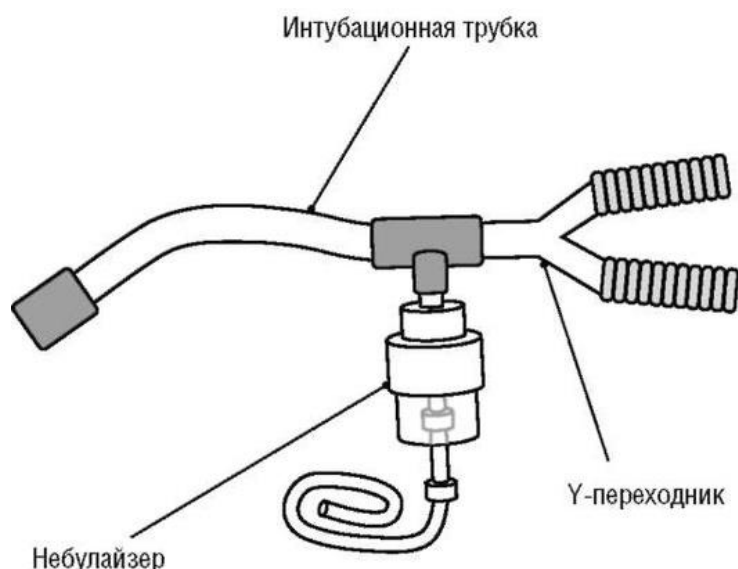


Рис. 20.4. Положение небулайзера в контуре респиратора

Кондиционирование кислородно-воздушной смеси

Кондиционирование (особенно увлажнение) воздушной смеси приводит к увеличению размеров аэрозольных частиц и уменьшению их депозиции в дыхательных путях [8, 12, 23], поэтому перед ингаляцией необходимо отключить увлажнитель-подогреватель.

При использовании струйного небулайзера во время ИВЛ теплообменники не должны использоваться вовсе [8, 12]. Если ТВО помещен между небулайзером и дыхательными путями пациента, то он будет задерживать частицы аэрозоля; если ТВО помещен между респиратором и небулайзером, то создаются условия для задержки на фильтре ТВО водного конденсата и аэрозольных частиц. Закупоривание фильтра приводит к повышению сопротивления в контуре и, следовательно, к повышению работы дыхания пациента. Если при ИВЛ используется ТВО, то его также необходимо удалить из контура перед началом ингаляции.

Что касается УЗ-небулайзеров, то их позиция в дистальной или проксимальной части инспираторного контура респиратора не оказывает большого влияния на эффективность доставки аэрозольного препарата [27]. Однако в недавно выполненном исследовании было показано, что оптимальная позиция для УЗ-небулайзера - в инспираторном контуре на расстоянии 15 см от Y-переходника [12]. В том же исследовании данная позиция была признана наиболее оптимальной и для мембранного небулайзера [12]. В то же время для ингаляционной системы PDDS производитель рекомендует ее расположение между Y-переходником и интубационной трубкой [24, 25]. Кроме того, позиция небулайзера также может зависеть от фазности его работы. Если небулайзер функционирует в постоянном режиме, то оптимальной его позицией может быть место в инспираторном контуре на расстоянии 15 см от Y-переходника, если небулайзер синхронизирован с вдохом, то он должен быть помещен как можно ближе к больному [21].

Рабочий газ

Использование во время ИВЛ гелиокса вместо кислородно-воздушных смесей улучшает доставку аэрозольных препаратов [30], в исследованиях *in vitro* было показано увеличение депозиции сальбутамола на 50% во время проведения ИВЛ с гелиоксом в качестве рабочего газа [19]. В экспериментальном исследовании на животных моделях (свиньи) было установлено, что использование в качестве рабочего газа ге-лиокса позволяет улучшить депозицию аэрозольных препаратов в

легких животных без инфекций, в то же время подобный эффект не наблюдался у животных с экспериментальной бронхопневмонией [31]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Описание оптимальной техники аэрозольной терапии с помощью небулайзеров во время проведения ИВЛ представлено в табл. 20.7.

Таблица 20.7. Оптимальная техника доставки аэрозоля с помощью небулайзера во время проведения искусственной вентиляции легких

• Проведите эвакуацию секрета из эндотрахеальной трубки и ДП пациента.
• Отсоедините от контура ТВО.
• Не отсоединяйте увлажнитель-подогреватель (необходимо его выключить).
• Поместите фильтр в экспираторный контур рядом с респиратором (для предотвращения обструкции клапана выдоха препаратом).
• Введите в небулайзер лекарственный препарат и доведите объем наполнения до 2-4 мл.
• Поместите небулайзер в инспираторный контур между интубационной трубкой и Y-переходником.
• Отключите функцию «flow-by» или постоянный поток во время работы небулайзера.
• Используйте функцию «небулайзер» респиратора (если она есть): - или используйте постоянный поток от внешнего источника 6-8 л/мин.
• Используйте режимы, контролируемые по объему.
• Используйте ДО ~500 мл.
• Используйте инспираторный поток ~40 л/мин, соотношение вдоха к выдоху более 1:2.
• Периодически постукивайте по небулайзеру до появления «плевков» (разбрызгивания).
• Отсоедините небулайзер от контура, промойте стерильной водой, высушите и поместите в безопасное место.
• Вновь присоедините ТВО, восстановите исходные настройки респиратора и алармы.
• Мониторите побочные эффекты терапии

Эффективность бронходилататоров во время искусственной вентиляции легких

Наиболее часто для аэрозольной терапии во время ИВЛ используются бронходилататоры. Основной задачей любой ингаляционной техники является достижение максимальной депозиции лекарственного препарата в нижних дыхательных путях и при этом - развитие минимально выраженных побочных эффектов [1, 5, 7]. Повышение депозиции аэрозольных частиц в нижних ДП не всегда сопровождается повышением терапевтического эффекта ингаляционной терапии. Ответ на бронходилататоры зависит от нескольких факторов, включая геометрию ДП, степень бронхиальной гиперреактивности, тяжесть заболевания, количество бронхиального секрета, выраженность воспаления ДП и вид других назначаемых лекарственных препаратов [5, 7]. Чаще всего объективный эффект на бронходилататоры оценивают по величине изменения инспираторного сопротивления ДП. При проведении ИВЛ оценку сопротивления ДП проводят с помощью метода быстрой окклюзии ДП при инфляции легких с постоянным потоком [1, 5, 7]. В основе метода лежит перекрытие экспираторного порта контура в конце вдоха и в конце выдоха. Графическое изображение профиля кривой давления в дыхательных путях демонстрирует, что после окклюзии ДП происходит мгновенное снижение давления от пикового (*Peak*) до более низкого начального давления (*Pinit*), после чего происходит дальнейшее постепенное снижение давления в течение 3-5 с до давления плато (*Pplat*) (рис. 20.5).

Окклюзия ДП в конце выдоха также приводит к повышению уровня давления в дыхательных путях, что отражает внутреннее положительное конечно-экспираторное давление (*PEEPi*) (см. рис. 20.5). У больного, получающего ИВЛ в контролируемом режиме, с прямоугольным

профилем инспираторного потока показатели респираторной механики определяются следующим образом [1, 5, 7]:

$$Rrs_{max} = (P_{peak} - P_{plat}) / \text{поток}$$

$$Rrs_{min} = (P_{peak} - P_{init}) / \text{поток}$$

$$Rrs = Rrs_{max} - Rrs_{min}$$

$Crs = V_T / (P_{plat} - PEEP_i)$, где Rrs_{max} - общее сопротивление респираторной системы; Rrs_{min} - «омическое» сопротивление дыхательных путей; Rrs - дополнительное эффективное сопротивление, которое отражает неомогенность констант времени в легких («пенделлюфт») и вязко-эластические свойства ткани легких; Crs - общий комплаенс респираторной системы; V_T - ДО.

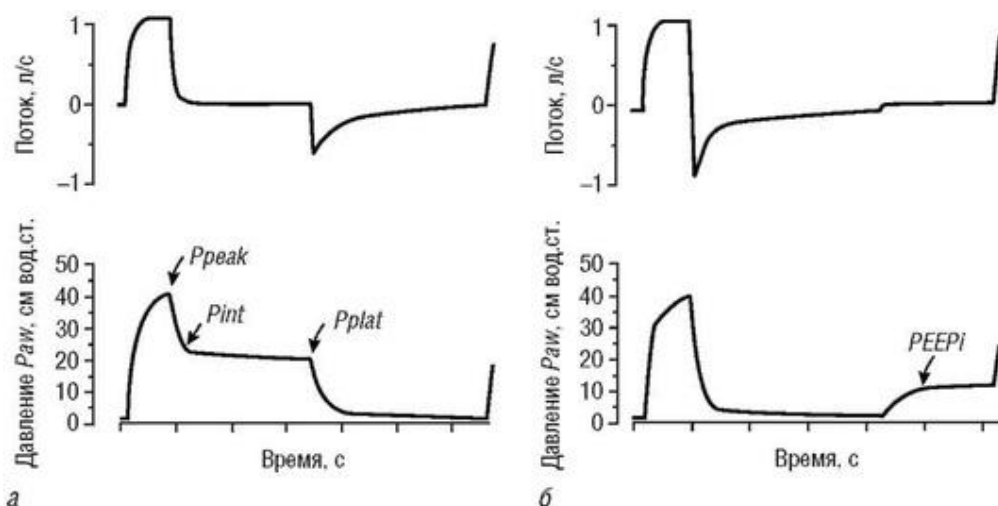


Рис. 20.5. Кривые потока и давления (P_{aw}) у пациента с хронической обструктивной болезнью легких во время искусственной вентиляции легких: эффекты быстрой окклюзии дыхательных путей в конце вдоха (а) и конце выдоха (б). Пояснения в тексте

В ряде исследований было показано, что у больных ХОБЛ, находящихся на ИВЛ, ингаляционная терапия бронходилататорами приводит к снижению сопротивления ДП и снижению PEEP_i [32, 33]. По мнению некоторых экспертов, снижение показателя Rrs_{max} на 10% и более у больных, находящихся на ИВЛ, можно расценивать как клинически значимый бронходилатационный ответ [1, 5, 7]. Как правило, аэрозольная терапия салбутамолом не приводит к значительным изменениям со стороны Rrs , что означает, что терапия β_2 -агонистами оказывает свои эффекты в основном на уровне центральных ДП [32]. Guerin и со-авт. показали, что у больных ХОБЛ, находящихся на ИВЛ, назначение комбинации фенотерола и ипратропия бромида с помощью небулайзера приводит к большему снижению Rrs по сравнению с назначением тех же препаратов с помощью ДАИ [33]. Вероятнее всего, такую разницу результатов двух методов доставки аэрозоля можно объяснить различной депозицией аэрозольных частиц в периферических ДП.

У больных, получающих ИВЛ, довольно сложно предсказать ответ на аэрозольные бронходилататоры. Ни исходное повышенное сопротивление ДП, ни исходное наличие ограничения экспираторного потока не обладают достоверной предсказательной ценностью положительного ответа на бронходилататоры [34, 35]. Именно поэтому, по мнению многих экспертов, при проведении ИВЛ, особенно у пациентов с обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ, астма, МВ и др.), аэрозольная терапия бронходилататорами должна являться составной частью медикаментозной поддержки [34-37].

Список литературы

1. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices // J. Aerosol Med. 2008. Vol. 21. P. 45-60.
2. Duarte A.G., Fink J.B., Dhand R. Inhalation therapy during mechanical ventilation // Respir. Care Clin. N. Am. 2001. Vol. 7. P. 233-260.
3. Hess D. Aerosol delivery during mechanical ventilation // Minerva Anesthesiol. 2002. Vol. 68. P. 321-325.
4. Mantous C.A., Hall J.B. Administration of therapeutic aerosols to mechanically ventilated patients // Chest. 1994. Vol. 106. P. 560-571.
5. Dhand R., Tobin M.J. Bronchodilator delivery with metered-dose inhalers in mechanically ventilated patients // Eur. Respir. J. 1996. Vol. 9. P. 585-595.
6. Mouloudi E., Katsanoulas K., Anastasaki M., Hoing S. et al. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of tidal volume // Intensive Care Med. 1999. Vol. 25. P. 1215-1221.
7. Dhand R., Guntur V.P. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients // Clin. Chest Med. 2008. Vol. 29. P. 277- 296.
8. Dhand R., Mercier E. Effective inhaled drug administration to mechanically ventilated patients // Expert Opin. Drug Deliv. 2007. Vol. 4. P. 47-61.
9. Kollef M.H., Hamilton C.W., Montgomery A.B. Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? // Curr. Opin. Infect. Dis. 2013. Vol. 26. P. 538-544.
10. Clark R., Heslet L., Abtosen K., Donehower B. Evaluation of the disposition and safety of tobramycin solution for inhalation in ventilator associated pneumonia or tracheobronchitis patients (poster) // American Thoracic Society International Conference. 2003.
11. Vecellio L. The mesh nebulizer: a recent technical innovation for aerosol delivery // Breathe. 2006. Vol. 2. P. 253-260.
12. Ari A., Atalay O.T., Harwood R., Sheard M.M. et al. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation // Respir. Care. 2010. Vol. 55. P. 845-851.
13. Dhand R., Tobin M.J. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. Vol. 156. P. 3-10.
14. Hess D. Inhaled bronchodilators during mechanical ventilation: delivery techniques, evaluation of response, and cost effectiveness // Respir. Care. 1994. Vol. 39. P. 105-122.
15. Fink J.B., Tobin M.J., Dhand R. Bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients // Respir. Care. 1999. Vol. 44. P. 53-69.
16. Mouloudi E., Katsanoulas K., Anastasaki M., Askitopoulou E. et al. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of end-inspiratory pause // Eur. Respir. J. 1998. Vol. 12, N 1. P. 165-169.
17. Mouloudi E., Prinianakis G., Kondili E., Georgopoulos D. Effect of inspiratory flow rate on beta2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients // Intensive Care Med. 2001. Vol. 27. P. 42-46.
18. Mouloudi E., Prinianakis G., Kondili E., Georgopoulos D. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of flow pattern // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 16. P. 263-268.

19. Good M., Fink J.B., Dhand R., Tobin M.J. Improvement in aerosol delivery with helium-oxugne mixtures during mechanical ventilation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. P. 109-114.
20. Hess D.R., Dillman C., Kacmarek R.M. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure-control vs. volume control ventilation // *Intensive Care Med.* 2003. Vol. 29. P. 1145-1150.
21. Luyt C.-E., Bréchet N., Combes A., Trouillet J.-L. et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia: an update // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2013. Vol. 11. P. 511-521.
22. Dolovich M.A. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung // *Respir. Care.* 2000. Vol. 45. P. 597-608.
23. Miller D.D., Amin M.M., Palmer L.B., Shah A.R. et al. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 168. P. 1205-1209.
24. Niederman M.S., Chastre J., Corkery K., Fink J.B. et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia // *Intensive Care Med.* 2012. Vol. 38. P. 263-271.
25. Luyt C.E., Combes A., Nieszkowska A., Trouillet J.L. et al. Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 22. P. 154-158.
26. O'Riordan T.G., Palmer L.B., Smaldone G.C. Aerosol deposition in mechanically ventilated patients. Optimizing nebulizer delivery // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol. 149. P. 214-219.
27. O'Doherty M.J., Thomas S.H., Page C.J., Treacher D.F. et al. Delivery of a nebulized aerosol to a lung model during mechanical ventilation. Effect of ventilator settings and nebulizer type, position, and volume of fill // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 146. P. 383-388.
28. O'Riordan T.G., Greco M.J., Perry R.J., Smaldone G.C. Nebulizer function during mechanical ventilation // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 145. P. 1117-1122.
29. Harvey C.J., O'Doherty M.J., Page C.J., Thomas S.H. et al. Effect of a spacer on pulmonary aerosol deposition from a jet nebuliser during mechanical ventilation // *Thorax.* 1995. Vol. 50. P. 50-53.
30. Hess D.R., Acosta F.L., Ritz R.H., Kacmarek R.M. et al. The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator // *Chest.* 1999. Vol. 115. P. 184-189.
31. Tonnellier M., Ferrari F., Goldstein I., Sartorius A. et al. Intravenous versus nebulized ceftazidime in ventilated piglets with and without experimental bronchopneumonia: comparative effects of helium and nitrogen // *Anesthesiology.* 2005. Vol. 102. P. 995-1000.
32. Dhand R., Duarte A.G., Jubran A., Jenne J.W. et al. Dose-response to bronchodilator delivered by metered dose inhaler in ventilator-supported patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. P. 388-393.
33. Guerin C., Chevre A., Dessirier P., Poncet T. et al. Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159. P. 1036-1042.
34. Dhand R. How should aerosols be delivered during invasive mechanical ventilation? // *Respir. Care.* 2017. Vol. 62. P. 1343-1367.
35. Ari A. Aerosol therapy in pulmonary critical care // *Respir. Care.* 2015. Vol. 60. P. 858-879.
36. Fink J., Ari A. Aerosol therapy in intubated patients // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2013. Vol. 10. P. 1077-1093.
37. Ari A., Fink J.B., Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2012. Vol. 25. P. 319-332.

Глава 21. ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ (С.Н. АВДЕЕВ)

Роль неинвазивной вентиляции легких в современной терапии

В течение двух последних десятилетий мы являемся свидетелями бурного развития нового метода респираторной поддержки - НВЛ [1-3]. НВЛ применяется как при развитии ОДН в ОРИТ, так и при терапии хронических респираторных заболеваний в стабильный период, в домашних условиях, например при хронической дыхательной недостаточности [2, 4-6]. Эффективность НВЛ хорошо подтверждена во многих исследованиях, и в настоящее время это метод терапии с наивысшим уровнем доказательности, который обеспечивает снижение летальности пациентов с обострением ХОБЛ. В то же время у больных с обструктивными заболеваниями легких ингаляционная терапия бронходилататорами является краеугольным камнем лечения обострения [7, 8]. Примерно такая же ситуация наблюдается и при тяжелом обострении БА - в программу лечения одновременно входят и НВЛ, и ингаляционная терапия бронходилататорами [9, 10]. Кроме бронходилататоров, пациентам во время НВЛ могут быть назначены и другие аэрозольные препараты, например антибиотики и мукоактивные препараты; эффективность такого подхода продемонстрирована при МВ и БЭ [11-14].

С учетом возрастающего количества пациентов, получающих респираторную поддержку с помощью НВЛ в стационаре и в домашних условиях, а также с увеличением числа аэрозольных препаратов все чаще возникают вопросы о методах аэрозольной терапии во время проведения НВЛ. В исследовании, основанном на опросе 854 врачей-реаниматологов, было выявлено, что 427 из них (~50%) достаточно часто или рутинно используют аэрозольную терапию во время НВЛ [15]. В другом недавнем проспективном исследовании также было подтверждено частое использование ингаляционных препаратов во время НВЛ, однако аэрозольная терапия преимущественно проводилась в период между сеансами респираторной поддержки [16].

Кроме хорошо изученных и наиболее часто применяемых режимов НВЛ [СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях, от англ. continuous positive airway pressure), PS (поддержка давлением, от англ. pressure support) и др.], в последние годы появились новые неинвазивные методы респираторной поддержки, например высокопоточная кислородотерапия (ВПКТ) с помощью носовых канюль, которая чаще всего используется у пациентов с гипоксемической ОДН [17, 18], но уже находит свое место при гиперкапнической ОДН у больных с обструктивными заболеваниями легких [19-22].

Чаще всего при обструктивных заболеваниях легких обсуждаются методы использования аэрозольной терапии бронходилататорами, а при паренхиматозных заболеваниях - ингаляционными антибиотиками и препаратами, корригирующими вентиляционно-перфузионный баланс.

Общие принципы аэрозольной терапии во время респираторной поддержки

В настоящее время можно констатировать, что решение использовать аэрозольную терапию во время ИВЛ опирается на многочисленные научные исследования, выполненные как *in vitro* (доклинические), так и *in vivo* (клинические исследования). Многие принципы аэрозольной терапии во время ИВЛ можно перенести и на аэрозольную терапию во время НВЛ [23-26]. Во время ИВЛ могут быть использованы несколько типов ингаляционных устройств доставки: струйные, УЗ- и мембранные (mesh) небулайзеры, а также ДАИ. Струйные небулайзеры, несмотря на низкую стоимость и возможность их одноразового использования, имеют основной недостаток - требуют своего собственного потока воздушной смеси, который способен оказать влияние на параметры режима респираторной поддержки. Наиболее эффективен струйный небулайзер, «встроенный» в систему респиратора [27]. УЗ- и мембранные небулайзеры, несмотря на их более высокую стоимость, имеют то преимущество, что для их работы не требуется дополнительный поток, и, следовательно, они не влияют на функционирование респиратора.

Исследования *in vivo* показывают, что депозиция аэрозольного препарата при использовании различных небулайзеров может отличаться почти в 4 раза [28]. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что во время НВЛ депозиция аэрозоля существенно выше при использовании мембранного (mesh) небулайзера, по сравнению со струйными [29, 30]. При сравнении нескольких моделей небулайзеров во время НВЛ наиболее эффективными также были признаны мембранные небулайзеры (модели Aerogen NIVO и Aeronex Solo) [30]. В настоящее время появились небулайзерные системы, специально созданные для использования во время НВЛ [31, 32]. Очень интересное решение - модель ороназальной маски со встроенным мембранным небулайзером (Aerogen NIVO/Pro-X) (рис. 21.1, см. цв. вклейку). Согласно результатам первых исследований, данная модель позволяет доставить в ДП пациента дозу аэрозольного препарата, в 2-4 раза большую, чем при использовании обычного струйного небулайзера, но за более короткое время (на 30% быстрее) [31].

ДАИ также достаточно часто используются во время проведения НВЛ, в основном с помощью специальных ингаляционных камер (спейсеров), помещенных в инспираторный контур респиратора (рис. 21.2), чаще всего используются бронходилататоры и ГКС [24, 25].

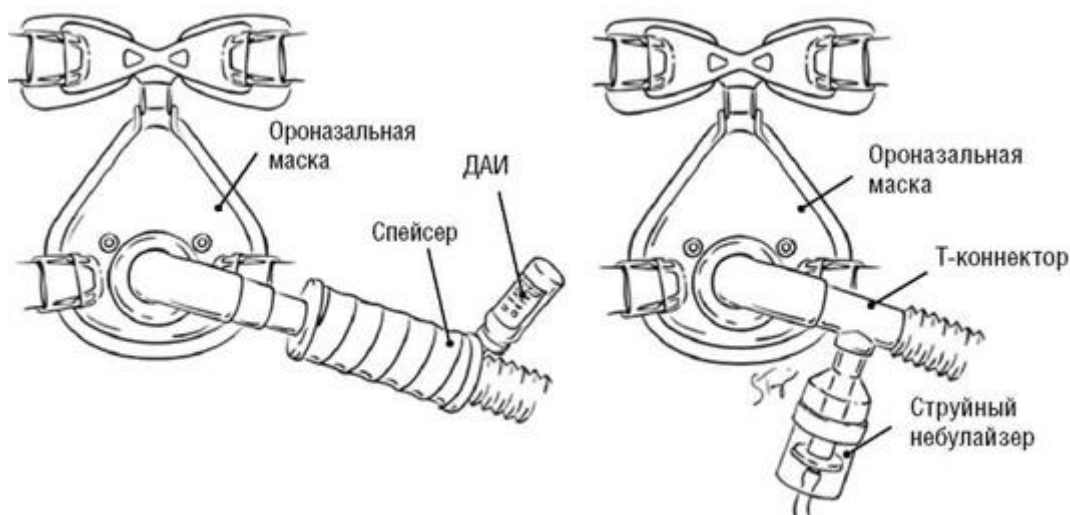


Рис. 21.2. Методы соединения дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером и небулайзером с маской во время неинвазивной вентиляции легких. Небулайзер присоединен к маске с помощью Т-коннектора: ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор

Необходимо отметить, что средний размер ингаляционных частиц практически во всех известных устройствах доставки находится в диапазоне от 2 до 5 мкм, но, независимо от выбора устройства доставки, при прохождении аэрозольных частиц через контур респиратора большая часть этих частиц «теряется», то есть в ДП пациента попадает лишь небольшая порция от количества препарата, помещаемого в устройство доставки. Данные потери зависят от многих факторов, таких как: остаточный объем небулайзера (количество препарата, остающегося в камере небулайзера после завершения сеанса ингаляции), что особенно важно для струйных небулайзеров; депозиция аэрозольных частиц в контуре респиратора (основная часть потерь) и потеря аэрозоля, генерируемого в фазу выдоха [23, 33]. Депозиция аэрозольных частиц в контуре респиратора практически полностью является следствием им-пакционного столкновения частиц со стенкой контура. Данный феномен зависит от массы (размера) частиц и их скорости (потока газа). В конечном итоге лишь 10-60% массы лекарственного препарата, помещенного в камеру небулайзера, может достичь ДП у вентилируемого пациента. Принципиальными факторами режима вентиляции, позволяющими снизить потерю массы аэрозоля при прохождении через контур, являются снижение инспираторного потока (минимизация импакционного столкновения частиц) и пролонгация инспираторного времени (минимизация потерь аэрозоля, генерируемого во время фазы выдоха) [33]. Однако в реальной клинической практике выполнение данных настроек режима вентиляции не всегда возможно, так как они плохо переносятся пациентами и могут потребовать назначения седативных препаратов, что опять же не всегда выполнимо во время проведения НВЛ.

Выключение активного увлажнения воздушной смеси также приводит к повышению эффективности аэрозольной терапии, однако данный шаг повышает риск недостаточного увлажнения в случае длительной не-булизации препаратов. С точки зрения терапевтической эффективности необходимо отметить, что бронходилататоры (β_2 -агонисты и антихолин-ергики) имеют очень широкий терапевтический индекс. Так, даже небольшие дозы данных препаратов могут приводить к терапевтическому эффекту. При назначении сальбутамола с помощью ДАИ даже такие дозы, как 40 мкг, приводят к значительному бронходилатационному ответу [34]. И наоборот, побочные эффекты развиваются только при использовании высоких доз данных препаратов, то есть риск их передозировки относительно невелик [35]. Основные риски аэрозольной терапии во время респираторной поддержки связаны с нарушением работы респиратора вследствие депозиции аэрозольных частиц в контуре и/или в самом респираторе [23]. С целью защиты респиратора необходимо использовать фильтры, особенно в экспираторном контуре, если используется небулайзер. Необходимо также отметить, что по мере использования этих защитных фильтров происходит их обструкция частицами аэрозоля, следовательно, необходима регулярная замена фильтров. Основные шаги для достижения оптимальной техники доставки аэрозоля с помощью небулайзера во время проведения НВЛ представлены в табл. 21.1.

Таблица 21.1. Оптимальная техника доставки аэрозоля с помощью небулайзера во время проведения неинвазивной вентиляции легких

<ul style="list-style-type: none"> • Оцените состояние пациента, особенно его статус гемодинамики, подгонку маски, ее переносимость и синхронизацию пациент-респиратор.
<ul style="list-style-type: none"> • Минимизируйте утечку из-под маски и в контуре.
<ul style="list-style-type: none"> • Введите в небулайзер лекарственный препарат и доведите объем наполнения до 1-4 мл (1 мл для мембранных и УЗ-небулайзеров).
<ul style="list-style-type: none"> • Поместите небулайзер в вертикальном положении между маской и портом выдоха в контуре.
<ul style="list-style-type: none"> • Выберите умеренные уровни PEEP (давление в конце выдоха)/CPAP (~5 см вод.ст.)

и инспираторной поддержки давлением (10-15 см вод.ст.).
• Используйте увлажненный газ, если НВЛ проводится более 30 мин.
• Отсоедините небулайзер от контура, промойте стерильной водой, высушите и поместите в безопасное место.
• Мониторите побочные эффекты терапии.
• Оцените клинический ответ на терапию.

Особенности неинвазивной вентиляции легких

Непрерывная респираторная поддержка

Основным отличием НВЛ от ИВЛ, то есть «инвазивной» респираторной поддержки, является интермиттирующий характер НВЛ. Кроме самых тяжелых пациентов, где НВЛ продолжается без «перерывов», в большинстве случаев НВЛ проводится в виде сеансов в течение нескольких часов, которые сменяются сеансами «отдыха». Таким образом, для большинства пациентов, получающих НВЛ, сохраняется возможность проведения аэрозольной терапии между сеансами респираторной поддержки (то есть в то время, когда пациенты дышат самостоятельно) [36]. Можно выделить несколько возможностей/преимуществ проведения аэрозольной терапии во время сеанса НВЛ: 1) у некоторых наиболее тяжелых пациентов невозможны перерывы между сеансами НВЛ, то есть респираторная поддержка постоянна, в такой ситуации в исследованиях проводится сравнение между ингаляционной лекарственной терапией и ингаляционной терапией плацебо; 2) дополнительный вклад каждого из двух методов, то есть отсутствие положительного или отрицательного влияния респираторной поддержки на аэрозольную терапию, и наоборот, в данной ситуации речь идет об эквивалентности эффектов аэрозольной терапии, которая проводится либо во время сеанса НВЛ, либо в перерыве между сеансами, во время спонтанного дыхания; 3) синергичный эффект двух методов, один метод усиливает эффект другого, то есть эффективность аэрозольной терапии во время НВЛ выше таковой, проводимой во время спонтанного дыхания пациента и выше, чем при проведении только респираторной поддержки. Гипотеза о синергичном эффекте двух методов является вполне возможной с точки зрения физиологии. Так, с одной стороны, транспорт аэрозольных препаратов зависит от регионарной легочной вентиляции, в плохо вентилируемых отделах депозиция препарата минимальна [37, 38]. В то же время НВЛ с положительным давлением способна привести к рекрутированию альвеол в зонах с плохой регионарной вентиляцией, и доставка аэрозольных частиц в эти отделы возрастет. С другой стороны, терапия бронходилататорами приводит к снижению экспираторного сопротивления, что ведет к снижению постоянной времени респираторной системы и легочной гиперинфляции у пациентов с обструктивными заболеваниями, а это улучшает эффективность НВЛ, например, за счет снижения асинхронии «пациент-респиратор» [39].

Частичная респираторная поддержка

Еще одна особенность НВЛ - преимущественное использование вспомогательных режимов, чаще всего регулируемых по давлению (pressure support, pressure controlled/assisted, CPAP). Во время функционирования данных режимов потоки и объемы, а также длительность инспираторного времени очень сильно зависят от инспираторного усилия пациента. В результате данные факторы, оказывающие значительное влияние на эффективность аэрозольной терапии (импакционное столкновение частиц в контуре, экспираторные потери), не могут контролироваться. Таким образом, релевантность результатов исследований, выполненных *in vitro* с использованием данных методов респираторной поддержки, достаточно спорная. Многие современные респираторы предлагают использование режимов, специально

созданных для НВЛ, но их влияние на эффективность аэрозольной терапии не изучалось [23].

Влияние маски и верхних дыхательных путей на доставку аэрозоля

Безусловно, основным различием между НВЛ и ИВЛ является интерфейс, соединяющий пациента с респиратором. В отличие от интубированного больного, где аэрозоль, проходя через интубационную трубку, сразу направляется в ДП, во время НВЛ, независимо от типа интерфейса, аэрозоль должен пройти через верхние ДП пациента. Таким образом, во время НВЛ аэрозоль теряется в контуре респиратора, как и во время ИВЛ [24, 25], однако добавляется новое препятствие, где просходит потеря аэрозольного препарата, - его депозиция в носовой полости и ротоглотке [40]. Верхние ДП являются природным неспецифическим фильтром, способным задерживать аэрозольные частицы внешней среды, что физиологически абсолютно необходимо, но также могут задерживать и медицинские аэрозоли. Данный аспект очень важен в случае использования исключительно назальных интерфейсов, как во время ВПКТ с помощью носовых канюль [41].

Доставка эрозольных препаратов во время НВЛ также зависит от положения порта утечки и позиции устройства в контуре респиратора [42, 43]. Порты утечки, которые выполняют функцию пассивного порта выдоха, в так называемых Vi-level респираторах для НВЛ, обычно расположены либо в маске, либо в контуре. Как правило, расположение ингаляционного устройства, независимо от его типа, до порта утечки приводит к увеличению доставки аэрозольного препарата [29, 30, 43, 44]. Позиция небулайзера по отношению к маске также может оказывать влияние на доставку аэрозоля: так расположение небулайзера во фронтальной зоне было более эффективно по сравнению с его позицией внизу маски [46].

Совокупность данных особенностей диктует необходимость проведения исследований и *in vitro*, и *in vivo*, задачи которых - найти доказательства возможности проведения аэрозольной терапии во время различных режимов НВЛ и выбрать наиболее оптимальные характеристики такой терапии.

Доклинические исследования

В подавляющем большинстве экспериментальных исследований, посвященных изучению аэрозольной терапии во время НВЛ, использовались портативные респираторы с одним контуром, и в первую очередь изучалось влияние позиции ингаляционного устройства в контуре относительно маски, респиратора и позиции порта утечки. В нескольких исследованиях было показано, что при позиции порта утечки ближе к пациенту, а ингаляционного устройства ближе к респиратору, выход аэрозоля был относительно низким. В тех же исследованиях расположение ингаляционного устройства ближе к пациенту приводило к увеличению выхода аэрозоля [32, 43]. В сравнительных исследованиях было выявлено, что наиболее высокий выход аэрозоля наблюдается при расположении ингаляционного устройства между портом утечки и маской [29, 30, 47] или даже непосредственно в маске (в специально сконструированных моделях маски) [43]. Таким образом, на основе данных исследований *in vitro* при использовании портативных респираторов с одним контуром рекомендовано расположение ингаляционного устройства между портом утечки и маской.

В то же время, как уже отмечалось, при использовании режимов, регулируемых по давлению в одноконтурных респираторах, потоки и объемы являются результатом комплексного взаимодействия между настройками респиратора (инспираторное и экспираторное давление) и респираторным усилием пациента [44, 45]. Таким образом, нет полной уверенности в том, что результаты, полученные в

исследованиях *in vitro*, могут быть такими же в реальных клинических условиях. С учетом тех же ограничений можно утверждать, что наиболее высокий выход аэрозоля наблюдается при использовании более высоких инспираторных давлений, а наиболее низкий - при использовании более высоких экспираторных давлений [42, 44]. В глобальном плане во всех доклинических исследованиях, изучавших эффективность аэрозольной терапии как с помощью струйных, мембранных небулайзеров, так и ДАИ, было показано, что масса аэрозольного препарата, доставляемого на уровень интерфейса (маски) пациента, варьирует в границах от 3 до 50% [29, 30, 42-45]. Таким образом, в большинстве случаев можно рассматривать эффективность аэрозольной терапии бронходилататорами во время НВЛ как достаточную, то есть способную привести к клиническим эффектам.

В нескольких экспериментальных исследованиях изучали возможность проведения аэрозольной терапии во время ВПКТ с помощью носовых канюль. В данных исследованиях чаще всего использовали педиатрические модели, то есть те случаи, где назальные канюли переносятся пациентами намного лучше, чем назальные или лицевые маски. В четырех доклинических исследованиях на педиатрических моделях изучали выход аэрозоля при использовании неонатальных и детских назальных канюль [48-51]. При потоке воздушной смеси около 3 л/мин и расположении небулайзера в контуре на уровне подогреваемого увлажнителя от 10 до 25% массы лекарственного препарата, помещенного в мембранный небулайзер, достигало уровня выхода из назальных канюль [48, 49]. Размер аэрозольных частиц на выходе из канюль составлял в среднем около 2 мкм, то есть соответствовал всем требованиям к аэрозольной терапии. Данный выход аэрозоля бронходилататоров, возможно, является достаточным для обеспечения клинического эффекта терапии, однако депозиция аэрозольных частиц в носовой полости, которая значительно снижает выход аэрозоля в ДП, в данных работах не была изучена. В одном из исследований на трехмерной модели анатомии носа новорожденных была изучена важность носового фильтра в рамках лечения высокопоточным увлажненным кислородом [50]. При потоке газа 33 л/мин и расположении небулайзера выше подогреваемого увлажнителя только 1,3% всей массы лекарственного препарата, помещенного в небулайзер, достигало носовых канюль. Подобные результаты были сходными при проведении аэрозольной терапии во время других вариантов респираторной поддержки (CPAP-терапии и НВЛ) и поэтому могут быть использованы в практике лечения новорожденных.

В исследованиях, в которых были использованы более высокие потоки воздушной смеси (до 10 л/мин), но опять же с педиатрическими контурами и дистальным расположением небулайзера (ближе к канюлям), было показано, что на уровне канюль выход аэрозоля составляет всего 1% [49, 51]. Данные результаты сопоставимы с другими исследованиями аэрозольной терапии в педиатрической практике, где при использовании обычных методов респираторной поддержки выход аэрозоля, обычно не превышает 5% [52].

При использовании взрослых моделей ВПКТ результаты аэрозольной терапии выглядели более обнадеживающими [53]. При расположении мембранного небулайзера дистальнее подогреваемого увлажнителя уровень выхода из носовых канюль частиц среднего размера достигал 26% массы сальбутамола, помещенного в камеру небулайзера [53]. В тех же условиях около 7% массы препарата достигало легких, то есть уровня, ниже анатомической модели верхних ДП взрослого. Данный показатель был ниже при использовании более высоких потоков воздушной смеси: 3,5 и 3% для 45 и 60 л/мин соответственно [53]. Все эти результаты были получены в условиях симуляции дыхания пациента в состоянии покоя (ДО - 500 мл, частота дыхания - 15 в минуту, средний инспираторный поток - 15 л/мин). Интересно, что при симуляции более интенсивной вентиляции (ДО - 750 мл, частота дыхания - 30 в

минуту, средний инспираторный поток 45 л/мин), пропорция лекарственного препарата, доставляемого в легкие, возрастала: 5, 7 и 10% от массы препарата, помещенного в небулайзер, для потоков воздушной смеси 60, 45 и 30 л/мин соответственно. Таким образом, у взрослых пациентов во время ВПТК с помощью носовых канюль есть возможность доставки относительно значительного количества аэрозольного препарата, в том числе и в условиях респираторного дистресса. Эти данные, полученные *in vitro*, пока не были подтверждены в клинических исследованиях, в отличие от исследований с НВЛ, где ряд подобных работ уже выполнен.

Клинические исследования

Здоровые добровольцы

В нескольких исследованиях с участием здоровых добровольцев изучена депозиция аэрозольных частиц в легких и в контуре респиратора во время проведения НВЛ, как с использованием частиц с радиоактивной меткой во время сцинтиграфии, так и с использованием фармакокинетических методов. В своем исследовании Franca и соавт. назначали аэрозольную терапию, меченную радиоактивным технецием, 13 здоровым добровольцам как во время спонтанного дыхания, так и во время НВЛ [54]. Легочная депозиция аэрозольных частиц во время НВЛ была приблизительно на 50% ниже по сравнению со спонтанным дыханием. В другом перекрестном рандомизированном исследовании, проведенном Massagi и соавт., аэрозоль с радиоактивной меткой технецием назначали 13 здоровым добровольцам во время спонтанного дыхания, СРАР (10 см вод.ст.) и НВЛ (15/5 см вод.ст.) [55]. Депозиция аэрозольного препарата в трахее и легких была сравнимой при всех трех условиях дыхания добровольцев. Reucheler и соавт. сравнивали депозицию аэрозоля амикацином во время спонтанного дыхания и во время СРАР (система Boussignac), определяя концентрацию препарата в моче [56]. В итоге мочевиная экскреция амикацина во время СРАР была приблизительно в 2,5 раза ниже, чем во время ингаляции при спонтанном дыхании. В исследовании Ehrmann также проводилась аэрозольная терапия амикацином у 6 здоровых добровольцев во время НВЛ через загубник [57]. После ингаляции амикацина в сыворотке крови выявляли его значительные концентрации, свидетельствующие о существенной легочной депозиции препарата ([амикацин](#) не абсорбируется из ЖКТ), однако сывороточные концентрации амикацина при назначении ингаляционной дозы 60 мг на 1 кг массы тела были в 2 раза ниже, чем при назначении внутривенной дозы 20 мг на 1 кг массы тела.

И наконец, в еще одном исследовании Galindo-Filho и соавт. назначали аэрозоль, меченный радиоактивным технецием, во время НВЛ 10 здоровым добровольцам с помощью струйного и мембранного небулайзера [28]. Как и ожидалось, при использовании мембранного небулайзера остаточный объем был во много раз меньше, чем при использовании струйного (5,1 vs 41,3% соответственно), а легочная депозиция - существенно выше (5,5 vs 1,5% соответственно).

Данные исследования продемонстрировали, что назначение аэрозольной терапии во время НВЛ приводит к меньшей, но все еще значительной депозиции лекарственных препаратов в легких и способно гарантировать заметный клинический эффект.

Обструктивные заболевания легких

В стабильном состоянии

Parke и соавт. провели исследование зависимости «доза-эффект» у 10 пациентов с БА вне обострения, которым во время спонтанного дыхания и во время СРАР (10 см вод.ст.) с помощью струйного небулайзера назначали дозы сальбутамола от 0,25 до 1

мг [58]. Ответ на аэрозольную терапию оценивали с помощью спирометрии. Прирост $ОФВ_1$ оказался сходным после ингаляции аэрозоля при всех условиях, однако депозиция препарата во время СРАР была ниже, чем во время спонтанного дыхания. Результаты данного исследования иллюстрируют широкий терапевтический интервал ингаляционных бронходилататоров.

В исследовании Nava и соавт. у 18 стабильных пациентов ХОБЛ сравнивали эффективность аэрозольной терапии салбутамолом, назначаемым с помощью ДАИ и спейсера, помещенного в контур респиратора НВЛ, с аэрозольной терапией во время спонтанного дыхания [59]. Авторы продемонстрировали сходный ответ на аэрозольную терапию при всех условиях назначения (прирост $ОФВ_1$ на 9,6 и 10,8% при НВЛ и при спонтанном дыхании соответственно), то есть использование бронходилататоров в виде ДАИ во время НВЛ приводит к существенному клиническому эффекту.

В исследование Faugoux и соавт. были включены 18 пациентов с МВ в стабильный период; каждый больной получал аэрозольную терапию с радиоактивной меткой во время спонтанного дыхания и во время НВЛ [60]. По данным сцинтиграфии, легочная депозиция аэрозольных частиц во время НВЛ была выше приблизительно на 30% при ингаляции во время НВЛ, то есть можно говорить, как минимум об аддитивном эффекте аэрозольной терапии и НВЛ.

В период обострения

В рандомизированном исследовании Pollack и соавт. проводилось сравнение доставки небулайзером салбутамола у 60 больных с обострением БА во время НВЛ (10/5 см вод.ст.) и во время спонтанного дыхания, и оказалось, что более быстрое повышение пикового экспираторного потока происходило у пациентов, получавших НВЛ [61]. Таким образом, результаты данного исследования подтверждают аддитивный эффект аэрозольной терапии и НВЛ.

Brandao и соавт. у 36 больных с обострением БА провели сравнение эффективности аэрозольной терапии бронходилататорами, назначаемыми с помощью небулайзера во время спонтанного дыхания и во время НВЛ [62]. На фоне НВЛ прирост функциональных показателей после аэрозольной терапии оказался значительно выше, чем во время спонтанного дыхания, что опять свидетельствует в пользу аддитивного эффекта НВЛ и аэрозольной терапии.

Galindo-Filho и соавт. провели РКИ, в котором у 21 больного с обострением астмы с помощью спирометрии и сцинтиграфии сравнивали эффекты аэрозольной терапии в условиях спонтанного дыхания и во время НВЛ [28]. Более значимое улучшение функциональных показателей, а также снижение частоты дыхания и увеличение ДО были отмечены в группе пациентов, получавших НВЛ, в то же время легочная депозиция оказалась сходной в обеих группах, то есть результаты данной работы указывают на синергичные эффекты НВЛ и аэрозольной терапии.

В проспективном рандомизированном перекрестном исследовании, включавшем 30 пациентов с обострением ХОБЛ, потребовавшим применения НВЛ, проводилось сравнение ингаляционной терапии салбутамолом с помощью двух методов доставки - струйного небулайзера и мембранного небулайзера [63]. НВЛ проводилась с помощью одноконтурного bi-level респиратора, небулайзеры помещались между маской и портом утечки. Оба вида устройства доставки привели к улучшению функциональных показателей, уменьшению выраженности одышки по шкале Борга, снижению частоты дыхания, однако терапия с использованием мембранного небулайзера более эффективно влияла на одышку (уменьшение на 1,8 vs 1,0 балл, $p=0,0006$) и на форсированную жизненную емкость (прирост на 310 vs 110 мл, $p=0,04$). Таким образом, бронхолитическая терапия во время обострения ХОБЛ

возможна и сопровождается дополнительными функциональными и клиническими эффектами, особенно при использовании мембранного небулайзера.

В целом, в отличие от исследований со здоровыми добровольцами и пациентами с обструктивными заболеваниями легких в стабильном состоянии, при обострении этих заболеваний наблюдается аддитивный или даже синергичный эффект аэрозольной терапии и НВЛ.

Результаты большинства проведенных исследований свидетельствуют о возможности проведения аэрозольной терапии во время НВЛ, как с помощью небулайзеров, так и с помощью ДАИ. Можно также констатировать, что у наиболее тяжелых пациентов, у которых невозможно прерывание неинвазивной респираторной поддержки, назначение бронходилататора в контур респиратора является клинически эффективным методом терапии. Аддитивный или синергичный эффекты аэрозольной терапии и НВЛ не всегда подтверждались в проведенных исследованиях. Тем не менее можно предположить, что у пациентов с обструктивными заболеваниями легких во время обострений улучшение регионарной вентиляции и рекрутирование ДП и альвеол с помощью НВЛ повысит эффективность аэрозольной терапии.

Методы оптимизации и безопасности аэрозольной терапии во время неинвазивной вентиляции легких

При использовании аэрозольной терапии бронходилататорами во время НВЛ в большинстве случаев удастся достигнуть клинического эффекта терапии при соблюдении всех выше обсуждаемых правил назначения аэрозольных препаратов, независимо от выбора устройств доставки. Однако гораздо меньше изучены способы назначения аэрозольной терапии во время НВЛ другими препаратами (например, антибиотиками). С учетом показанного в ряде клинических исследований меньшего выхода аэрозоля при небулайзерной терапии во время НВЛ, чем во время спонтанного дыхания, необходимо рассмотреть методы оптимизации аэрозольной терапии: использование небулайзеров с наименьшим остаточным объемом (УЗ или мембранные небулайзеры) и оптимальное расположение небулайзеров в контуре респиратора. Принципиальные риски аэрозольной терапии во время НВЛ связаны с обструкцией фильтров и их дисфункцией, однако последствия этих осложнений менее тяжелые, чем во время ИВЛ. В большинстве проведенных исследований, посвященных аэрозольной терапии во время НВЛ, не было выявлено тяжелых нежелательных явлений. Положение фильтра для защиты экспираторного блока респиратора является желательным, но данный фильтр должен меняться регулярно для предотвращения его обструкции.

Как и при ИВЛ, во время НВЛ не рекомендовано использование струйных небулайзеров, если нет возможности использования системы небулайзерной терапии, интегрированной в респиратор, так как подача дополнительного потока в контур может привести к нарушению функционирования выбранного режима респиратора. Применение аэрозольной терапии с интерфейсами большого объема, которые используются для повышения комфорта пациентов (тотальные лицевые маски, шлемы), может привести к попаданию аэрозоля в глаза пациентов, а значит, не может быть рекомендовано. Даже при использовании обычных лицевых масок возможно развитие побочных эффектов терапии со стороны глаз [64].

Заключение

Аэрозольная терапия во время НВЛ - эффективный и безопасный метод. Проведенные доклинические и клинические исследования показали, что такая терапия обеспечивает доставку значительного количества лекарственного препарата в ДП пациентов. Достаточно хорошо подтверждена эффективность аэрозольной терапии бронходилататора-ми. Важно отметить, что в настоящее время относительно мало данных о возможности аэрозольной терапии во время НВЛ другими видами аэрозольных препаратов. Аддитивный эффект аэрозольной терапии и НВЛ был пока продемонстрирован в основном у пациентов с обострением обструктивных заболеваний легких. Обнадеживающие результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что проведение аэрозольной терапии возможно и во время ВПКТ с помощью назальных канюль.

Список литературы

1. Esquinas A.M., Benhamou M.O., Glossop A.J., Mina B. Noninvasive mechanical ventilation in acute ventilatory failure: rationale and current applications // *Sleep Med. Clin.* 2017. Vol. 12. P. 597-606.
2. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях // *Пульмонология.* 2017. Т. 27, № 2. С. 232-249.
3. Cortegiani A., Russotto V., Antonelli M., Azoulay E. et al. Ten important articles on noninvasive ventilation in critically ill patients and insights for the future: a report of expert opinions // *BMC Anesthesiol.* 2017. Vol. 17. P. 122.
4. Demoule A., Chevret S., Carlucci A. et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries // *Intensive Care Med.* 2016. Vol. 42. P. 82-92.
5. Struik F.M., Sprooten R.T., Kerstjens H.A. et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study // *Thorax.* 2014. Vol. 9. P. 826-834.
6. Köhnlein T., Windisch W., Köhler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial // *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol. 2. P. 698-705.
7. Cabrini L., Landoni G., Oriani A. et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Crit. Care Med.* 2015. Vol. 43. P. 880-888.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2018. URL: www.goldcopd.org.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2018. URL: www.ginasthma.org.
10. Lim W.J., Mohammed Akram R., Carson K.V. et al. Noninvasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 12. CD004360.
11. Ryan G., Singh M., Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 3. CD001221.

12. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. P. 680-689.
13. Fauroux B. Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis // *Minerva Anesthesiol.* 2011. Vol. 77. P. 1108-1114.
14. Moran F., Bradely J.M., Piper A.J. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 4. CD002769.
15. Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferrazza Papa G.F. et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey // *Intensive Care Med.* 2013. Vol. 39. P. 1048-1056.
16. Ehrmann S., Roche-Campo F., Bodet-Contentin L. et al. Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: prospective observation of 2808 critically ill patients // *Intensive Care Med.* 2016. Vol. 42. P. 192-201.
17. Sztrymf B., Messika J., Mayot T. et al. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study // *J. Crit. Care.* 2012. Vol. 27. P. 9-13.
18. Frat J.P., Thille A.W., Mercat A. et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 2185-2196.
19. Bräunlich J., Seyfarth H.J., Wirtz H. Nasal High-flow versus non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD: a preliminary report // *Multidiscip. Respir. Med.* 2015. Vol. 10. P. 27.
20. Morgan S.E., Mosakowski S., Solano P. et al. High-flow nasal cannula and aerosolized β -agonists for rescue therapy in children with bronchiolitis: a case series // *Respir. Care.* 2015. Vol. 60. P. e161-e165.
21. Millar J., Lutton S., O'Connor P. The use of high-flow nasal oxygen therapy in the management of hypercarbic respiratory failure // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2014. Vol. 8. P. 63-64.
22. Bräunlich J., Beyer D., Mai D. et al. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients // *Respiration.* 2013. Vol. 85. P. 319-325.
23. Réminiac F., Bodet-Contentin L., Vecellio L., Dequin P.-F. et al. Aero-soltherapie au cours de l'assistance respiratoire non invasive // *Reanimation.* 2016. Vol. 25. P. 11-20. doi: 10.1007/s13546-015-1158-z.
24. Ari A., Fink J.B., Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2012. Vol. 25. P. 319-332.
25. Ehrmann S., Guillon A., Mercier E. et al. Administration d'aérosols médicamenteux au cours de la ventilation mécanique // *Réanimation.* 2012. Vol. 21. P. 42-54.
26. Hess D.R. Aerosol therapy during noninvasive ventilation or high-flow nasal cannula // *Respir. Care.* 2015. Vol. 60. P. 880-893.
27. Heijerman H., Westerman E., Conway S., Touw D. et al.; for the Consensus Working Group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus // *J. Cyst. Fibros.* 2009. Vol. 5. P. 295-315.
28. Galindo-Filho V.C., Ramos M.E., Rattes C.S., Barbosa A.K. et al. Radio-

aerosol pulmonary deposition using mesh and jet nebulizers during noninvasive ventilation in healthy subjects // *Respir. Care*. 2015. Vol. 60. P. 1238-1246.

29. Abdelrahim M.E., Plant P., Chrystyn H. In-vitro characterisation of the nebulised dose during non-invasive ventilation // *J. Pharm. Pharmacol.* 2010.

Vol. 62. P. 966-972.

30. Michotte J.B., Jossen E., Roeseler J., Liistro G. et al. In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: analysis of inhaled and lost doses // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2014. Vol. 27. P. 430-440.

31. McPeck M. Improved aerosol drug delivery with an electronic mesh nebulizer during non-invasive ventilation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 185. Abstr. A3136.

32. White C.C., Crotwell D.N., Shen S., Salyer J. et al. Bronchodilator delivery during simulated pediatric noninvasive ventilation // *Respir. Care*. 2013.

Vol. 58. P. 1459-1466.

33. Авдеев С.Н. Ингаляционная терапия. Гл. 5 // *Интенсивная терапия в пульмонологии* / под ред. С.Н. Авдеева. М. : Атмосфера, 2014. Т. 1. С. 115-152.

34. Zainudin B.M., Biddiscombe M., Tolfree S.E. et al. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurized metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution // *Thorax*. 1990. Vol. 45. P. 469-473.

35. Dhand R., Duarte A.G., Jubran A. Dose-response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. P. 388-393.

36. Mukhopadhyay A., Dela Pena E., Wadden B. Effects of inhalational bronchodilator treatment during noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // *J. Crit. Care*. 2009. Vol. 24.

P. e1-e5.

37. Smaldone G.C., Messina M.S. Enhancement of particle deposition by flow-limiting segments in humans // *J. Appl. Physiol.* 1985. Vol. 59. P. 509-514.

38. Elman M., Goldstein I., Marquette C.H. et al. Influence of lung aeration on pulmonary concentration of nebulized and intravenous amikacin in ventilated piglets with severe bronchopneumonia // *Anesthesiology*. 2002. Vol. 97. P. 199-206.

39. Vignaux L., Vargas F., Roeseler J. et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study //

Intensive Care Med. 2009. Vol. 35. P. 840-846.

40. Everard M.L., Hardy J.G., Milner A.D. Comparison of nebulized aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation // *Thorax*. 1993. Vol. 48. P. 1045-1046.

41. El Taoum K.K., Jinxiang X., Kim J. et al. In vitro evaluation of aerosols delivered via the nasal route // *Respir. Care*. 2015. Vol. 60. P. 1015-1025.

42. Chatmongkolchart S., Schettino G.P., Dillman C. et al. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position // *Crit. Care*

Med. 2002. Vol. 30. P. 2515-2519.

43. Branconnier M.P., Hess D.R. Albuterol delivery during noninvasive ventilation // *Respir. Care*. 2005. Vol. 50. P. 1649-1653.
44. Dai B., Kang J., Sun L.F. et al. Influence of exhalation valve and nebulizer position on albuterol delivery during noninvasive positive pressure ventilation // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2014. Vol. 27. P. 125-132.
45. Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2012. Vol. 25. P. 63-78.
46. Smaldone G.C., Sangwan S., Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols // *J. Aerosol Med*. 2007. Vol. 20, suppl. 1. P. S66-S75.
47. Sutherland Y., Ball L., Raimondo P., Caratto V. et al. Effects of ventilator settings, nebulizer and exhalation port position on albuterol delivery during non-invasive ventilation: an in-vitro study // *BMC Pulm. Med*. 2017. Vol. 17. P. 9.
48. Bhashyam A.R., Wolf M.T., Marcinkowski A.L. et al. Aerosol delivery through nasal cannulas: an in vitro study // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2008. Vol. 21. P. 181-188.
49. Ari A., Harwood R., Sheard M. et al. In vitro comparison of heliox and oxygen in aerosol delivery using pediatric high flow nasal cannula // *Pediatr. Pulmonol*. 2011. Vol. 46. P. 795-801.
50. Sunbul F.S., Fink J.B., Harwood R. et al. Comparison of HFNC, bubble CPAP and SiPAP on aerosol delivery in neonates: an in-vitro study // *Pediatr. Pulmonol*. 2015. Vol. 50. P. 1099-1106.
51. Perry S.A., Kesser K.C., Geller D.E. et al. Influence of cannula size and flow rate on aerosol drug delivery through the VapoTherm humidified high-flow nasal cannula system // *Pediatr. Crit. Care Med*. 2013. Vol. 14. P. 250-256.
52. Fok T.F., Monkman S., Dolovich M. et al. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Pulmonol*. 1996. Vol. 21. P. 301-309.
53. Réminiac F., Vecellio L., Heuzé-Vourc'h N. et al. Aerosol therapy in adults receiving high flow nasal cannula oxygen therapy // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2016. Vol. 29. P. 134-141.
54. França E.E., Dornelas de Andrade A.F., Cabral G. et al. Nebulization associated with bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radioaerosol deposition // *Respir. Med*. 2006. Vol. 100. P. 721-728.
55. Maccari J.G., Teixeira C., Savi A. et al. Nebulization during spontaneous breathing, CPAP, and bi-level positive-pressure ventilation: a randomized analysis of pulmonary radioaerosol deposition // *Respir. Care*. 2014. Vol. 59. P. 479-484.
56. Reychler G., Leal T., Roeseler J. et al. Effect of continuous positive airway pressure combined to nebulization on lung deposition measured by urinary excretion of amikacin // *Respir. Med*. 2007. Vol. 101. P. 2051-2055.
57. Ehrmann S., Mercier E., Vecellio L. et al. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects // *Intensive Care Med*. 2008. Vol. 34. P. 755-762.

58. Parkes S.N., Bersten A.D. Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask // *Thorax*. 1997.

Vol. 52. P. 171-175.

59. Nava S., Karakurt S., Rampulla C. et al. Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled study // *Intensive Care Med*. 2001. Vol. 27.

P. 1627-1635.

60. Fauroux B., Itti E., Pigeot J. et al. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis: an experimental and clinical study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000. Vol. 162. P. 2265-2271.

61. Pollack C.V., Fleisch K.B., Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit // *Ann. Emerg. Med*. 1995. Vol. 26. P. 552-557.

62. Brandao D.C., Lima V.M., Galindo Filho V. et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients

with acute asthma // *J. Asthma*. 2009. Vol. 46. P. 356-361.

63. Avdeev S., Nuralieva G., Aung Kyaw Soe, Fink J. Comparison of response to aerosol drug delivery with mesh and jet nebulizers during non-invasive ventilation (NIV) in acute exacerbation of COPD // *Eur. Respir J*. 2017. Vol 50, suppl. 61. Article ID PA1894. doi: 10.1183/1393003.congress-2017. PA1894.

64. Iosson N. Nebulizer-associated anisocoria // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 354. P. e8

Дополнительные иллюстрации.



Рис. 2.1. Основные механизмы депозиции аэрозольных частиц

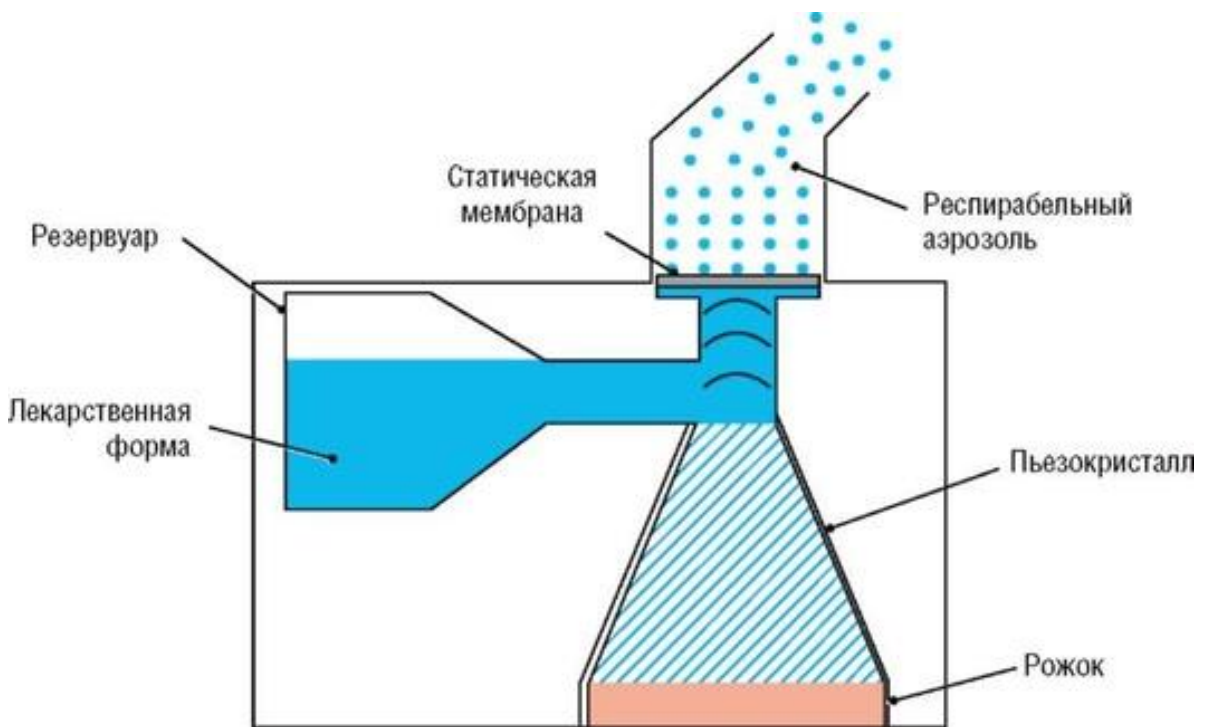


Рис. 3.9. Устройство небулайзера с «пассивной» вибрацией мембраны



Рис. 3.10. Мембранные (mesh) небулайзеры: а - MicroAir NE-U22 Omron Healthcare; б - AeroNeb Go (Aerogen); в - eFlow rapid (PARI GmbH); г - I-Neb (Philips); д - FOX Handheld Nebulizer (Vectura GmbH); е - Velox (PARI GmbH); ж - Neplus (NE-SM1) Mesh Nubulizer; з - InnoSpire Go (Philips Respironics)

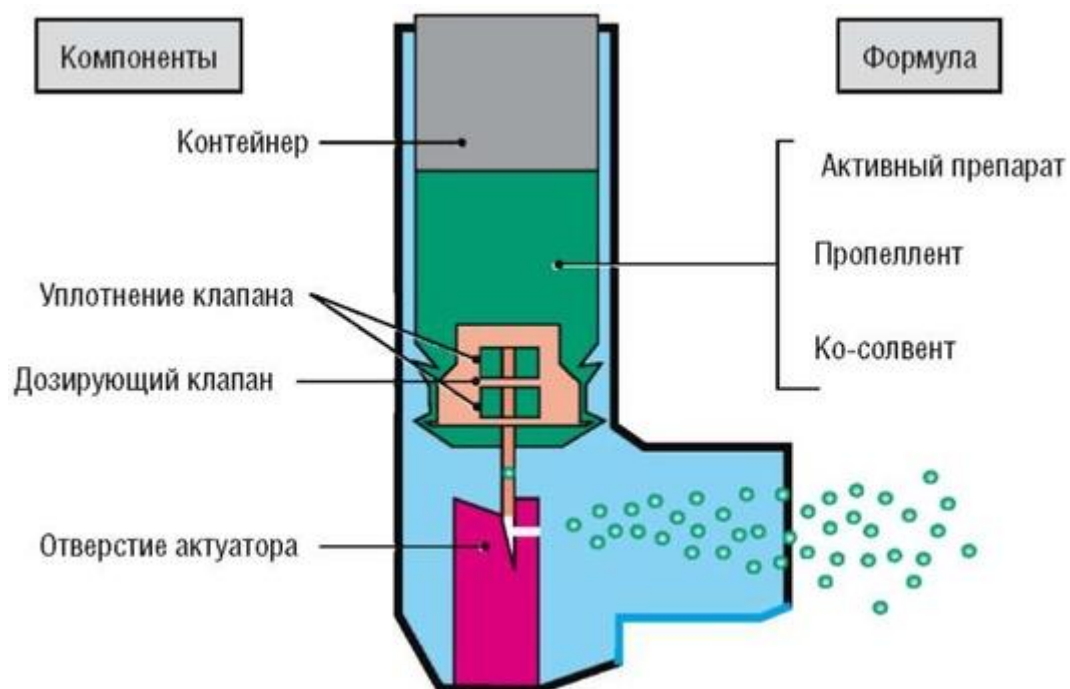


Рис. 4.1. Устройство дозированного аэрозольного ингалятора: основные компоненты



Рис. 4.2. Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом: а - Autohaler; б - Easi-Breathe (Легкое Дыхание); в - K-Haler



Рис. 4.3. Современные спейсеры: а - OptiChamber Diamond с маской; б - Free-Breath Midi Clear; в - AeroChamber Plus; г - Vortex; д - Free-Breath Maxi KRT-02; е - Able

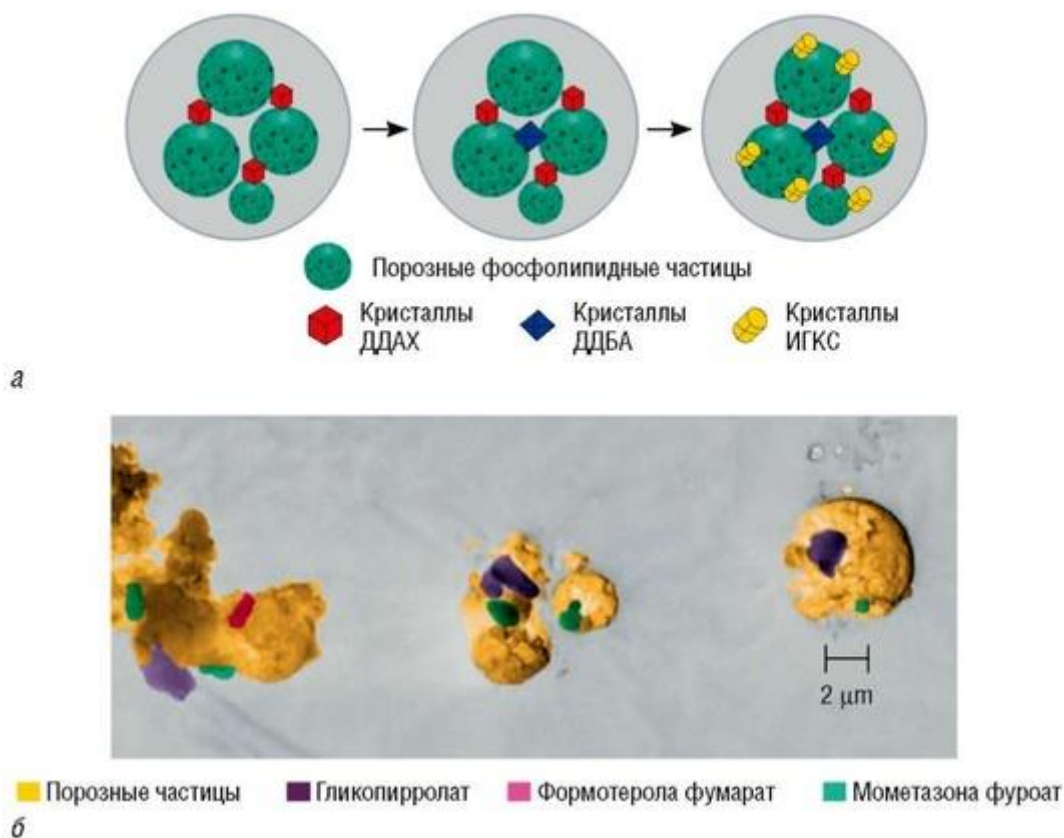


Рис. 4.4. Микронизированная кристаллическая ко-суспензия с порозными частицами: *а* - схематическое изображение фосфолипидных микрочастиц, взаимодействующих с микронизированными кристаллами лекарств при суспензировании в каплях пропеллента; *б* - микрофотография с цветовым кодированием, изображающая агломераты, высвобожденные из дозированного аэрозольного ингалятора, содержащие микронизированные кристаллы трех различных лекарственных препаратов, ко-суспензированных с порозными микрочастицами. ДДАХ - длительно действующие антихолинергики; ДДБА - длительно действующие β_2 -агонисты; ИГКС - ингаляционные глюкокортикоиды

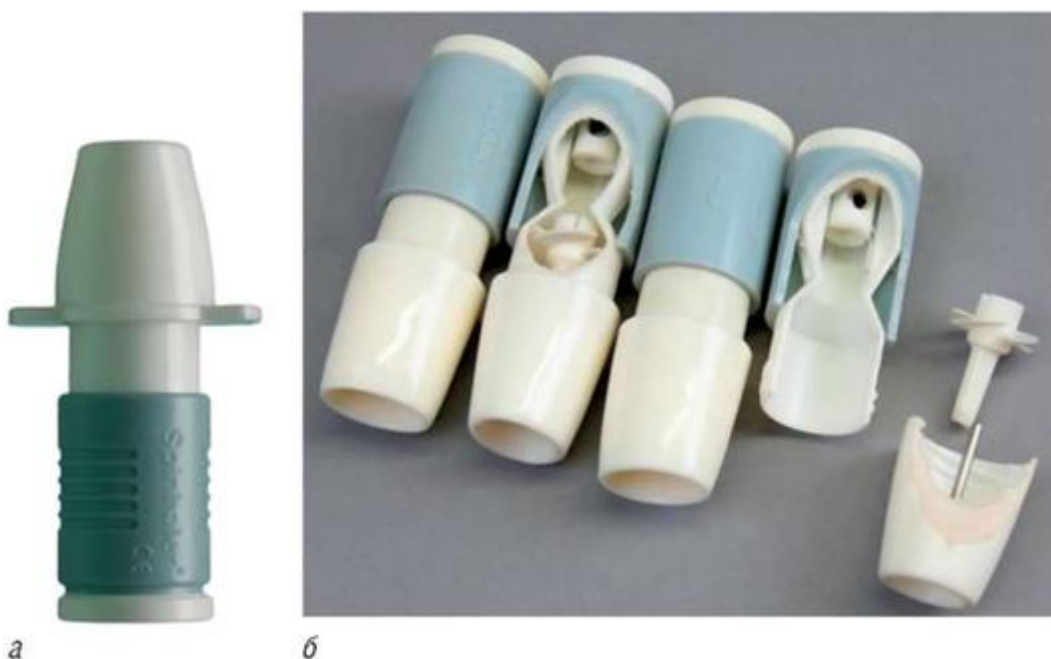


Рис. 6.1. Порошковый ингалятор Spinhaler: *а* - внешний вид; *б* - вид на разрезе



Рис. 6.2. Порошковый ингалятор Carbolig smoke ball: а - внешний вид; б - объявления в газетах того времени



Рис. 6.3. Порошковый ингалятор Aerohalor, применявшийся для ингаляции пенициллина



Рис. 6.4. Одноразовые капсульные дозированные порошковые ингаляторы



Рис. 6.5. Одноразовые дозированные порошковые ингаляторы с высокими дозами для многократного использования



Рис. 6.6. Мультидозовые резервуарные дозированные порошковые ингаляторы



Рис. 6.7. Мультидозовые блистерные дозированные порошковые ингаляторы



Рис. 6.8. Активные дозированные порошковые ингаляторы

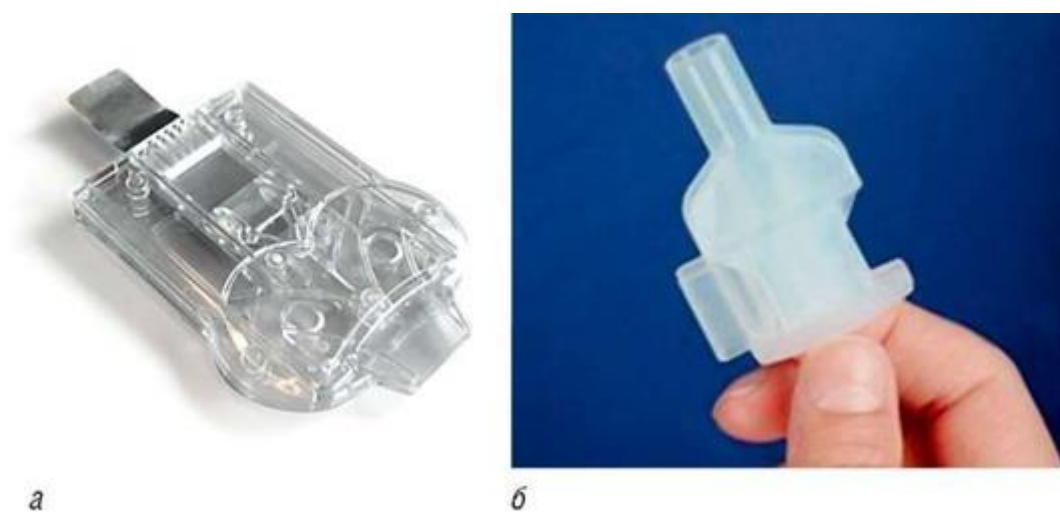


Рис. 6.9. Дозированные порошковые ингаляторы для однократного использования: а - Twinser; б - TwinCaps



Рис. 7.1. Ингалятор Турбухалер: а - внешний вид; б - устройство

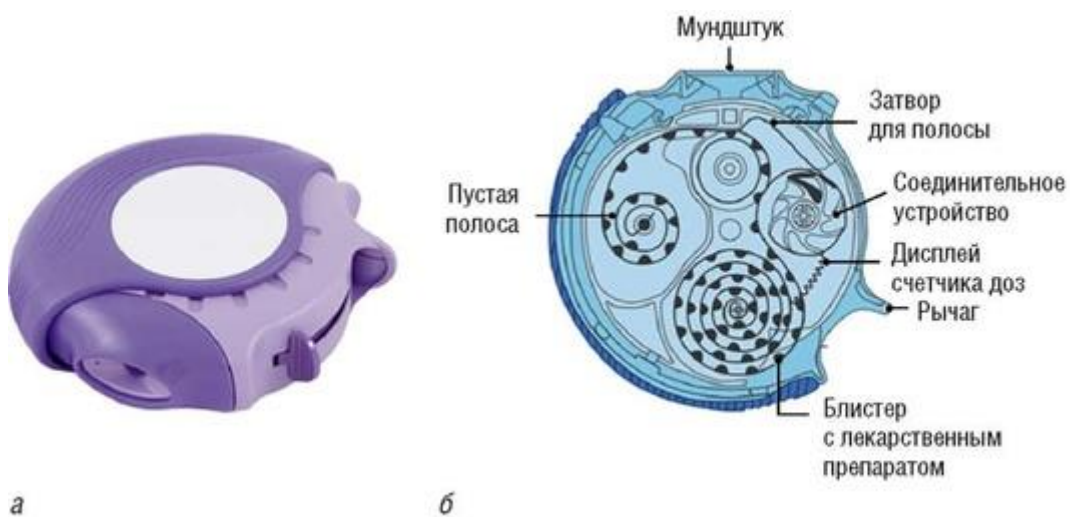


Рис. 7.2. Ингалятор Мультидиск: а - внешний вид; б - устройство

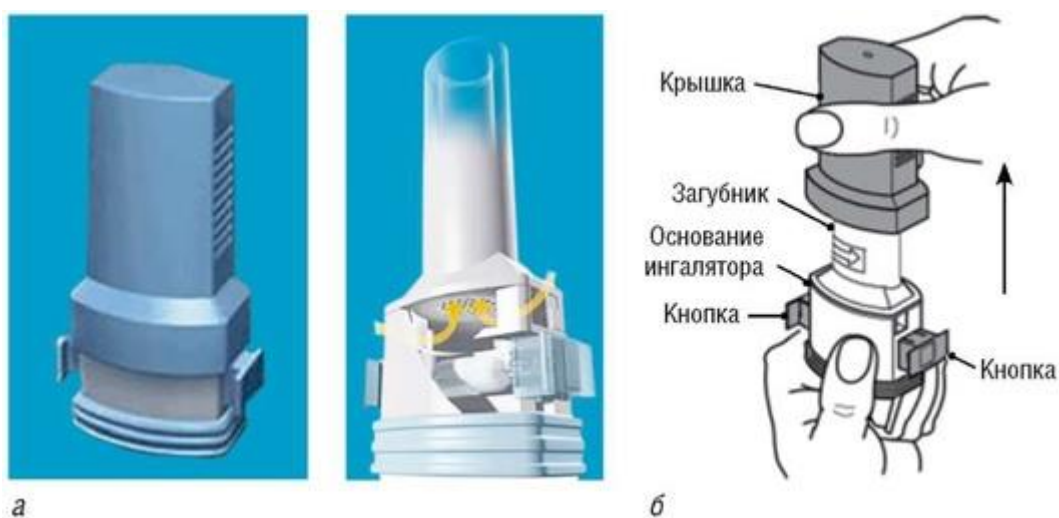


Рис. 7.3. Ингалятор Аэролайзер: а - внешний вид; б - устройство

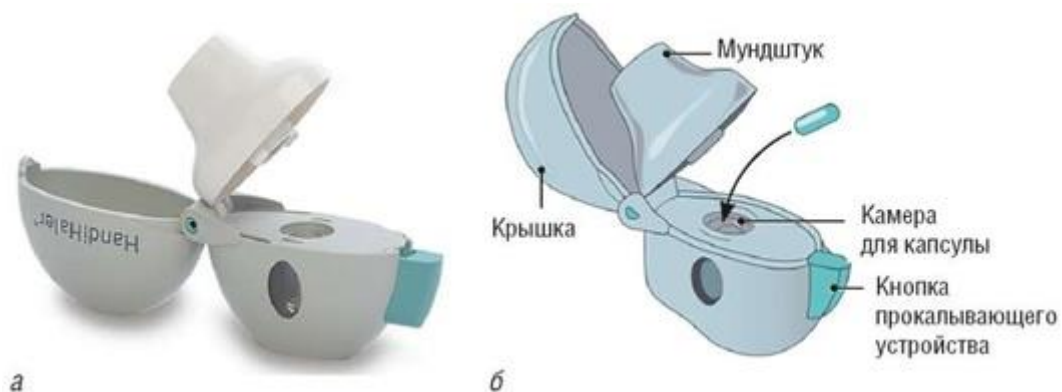


Рис. 7.4. Ингалятор Хандихалер: а - внешний вид; б - устройство

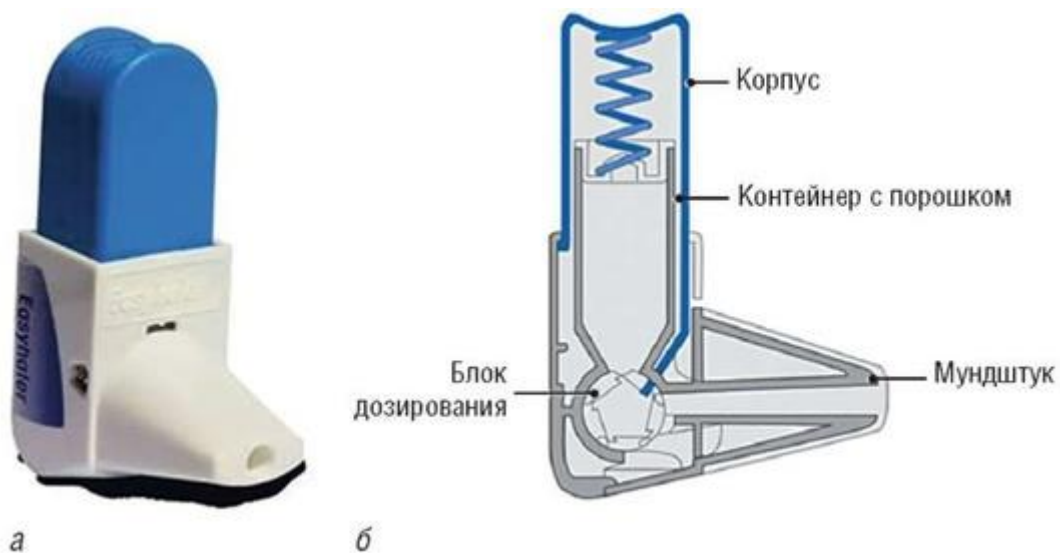


Рис. 7.5. Ингалятор Изихейлер: а - внешний вид; б - устройство

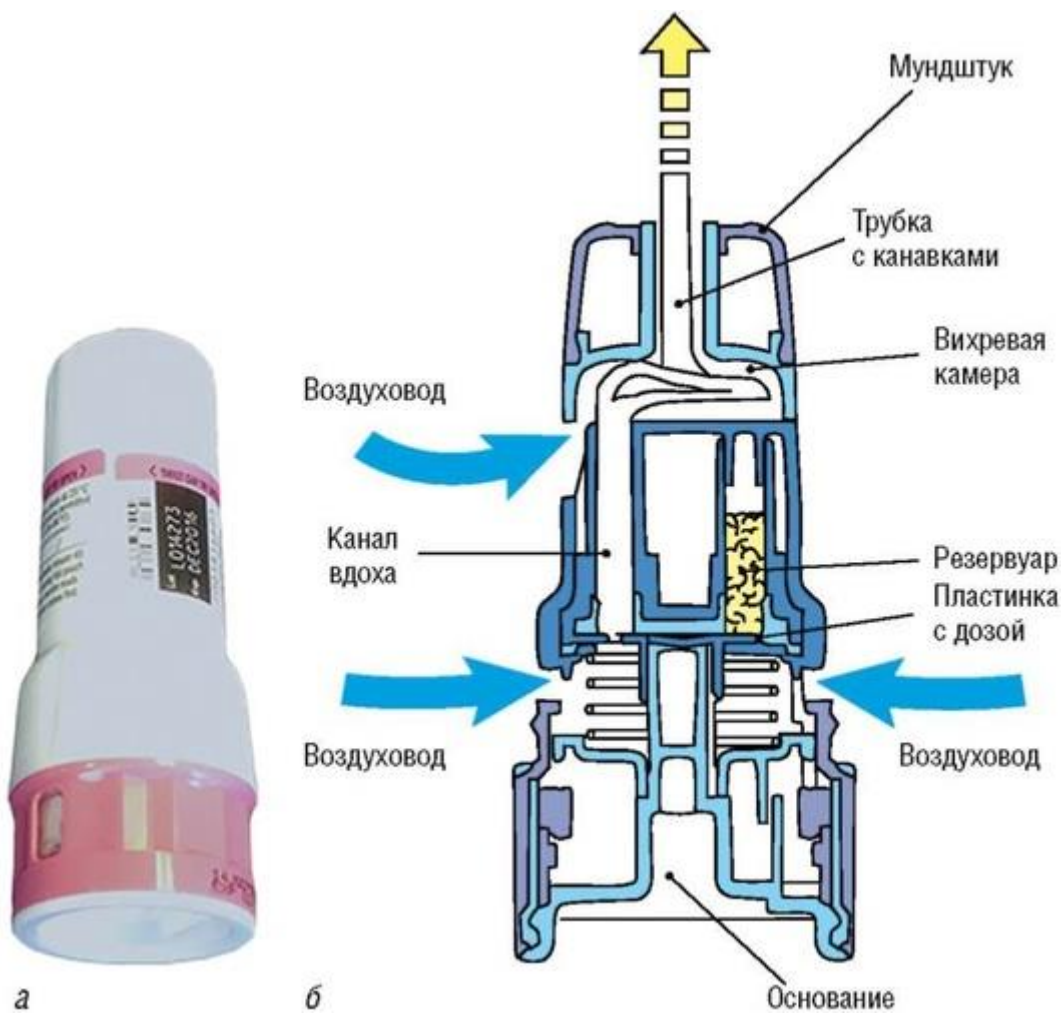


Рис. 7.6. Ингалятор Твистхейлер: а - внешний вид; б - устройство



Рис. 7.7. Ингалятор Бризхалер: а - внешний вид; б - устройство



Рис. 7.8. Ингалятор Эллипта: а - внешний вид; б - устройство



Рис. 7.9. Ингалятор Дженуэйр: а - внешний вид; б - устройство



Рис. 7.10. Ингалятор Спиромакс: а - внешний вид; б - устройство

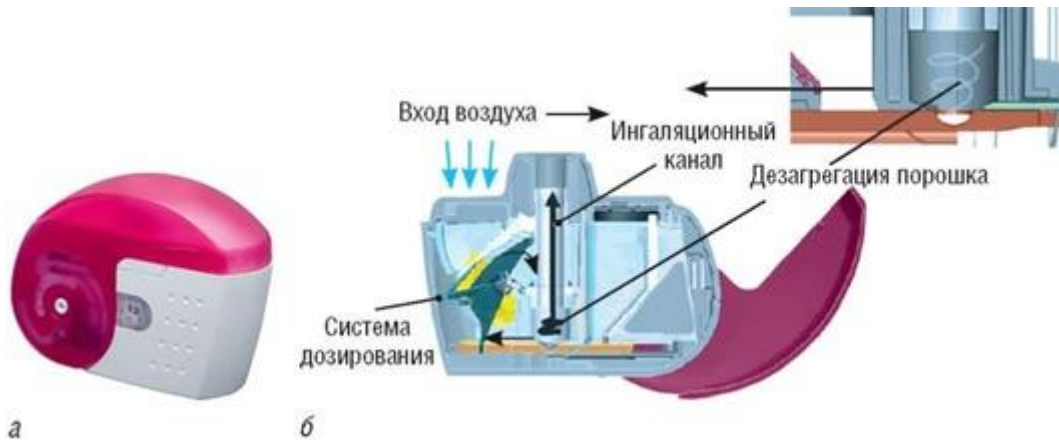


Рис. 7.11. Ингалятор Некстхалер: а - внешний вид; б - устройство

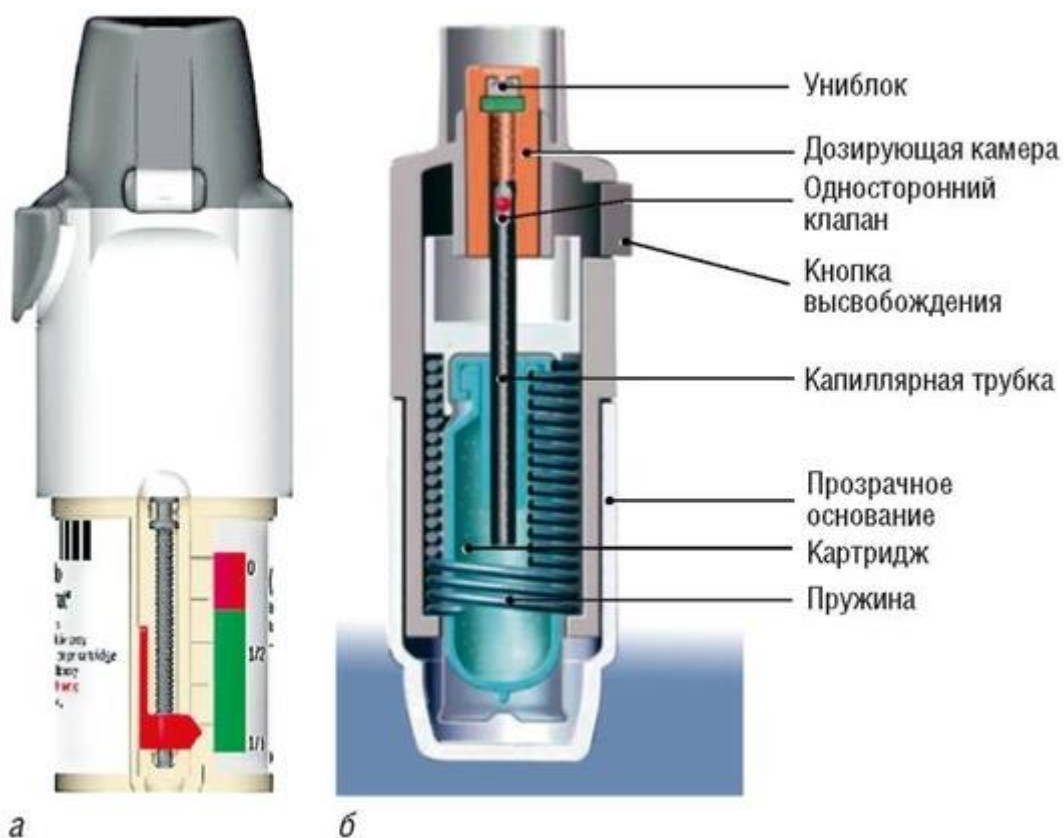


Рис. 8.1. Ингалятор Респимат: а - внешний вид; б - устройство

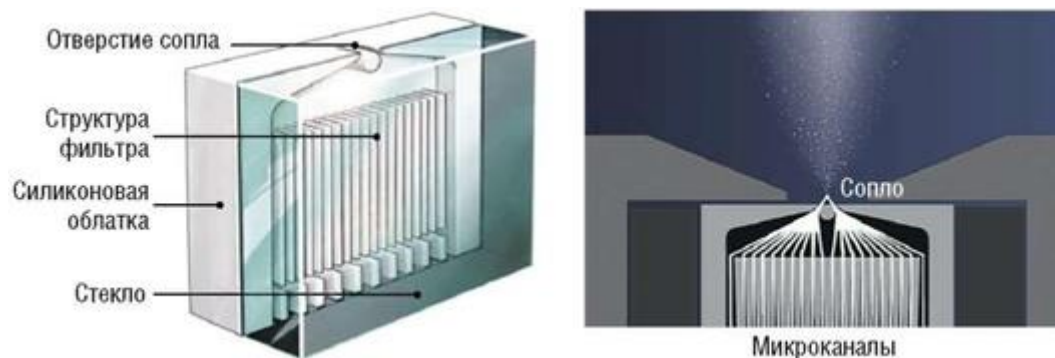


Рис. 8.2. Схема устройства униблока в ингаляторе Респимат

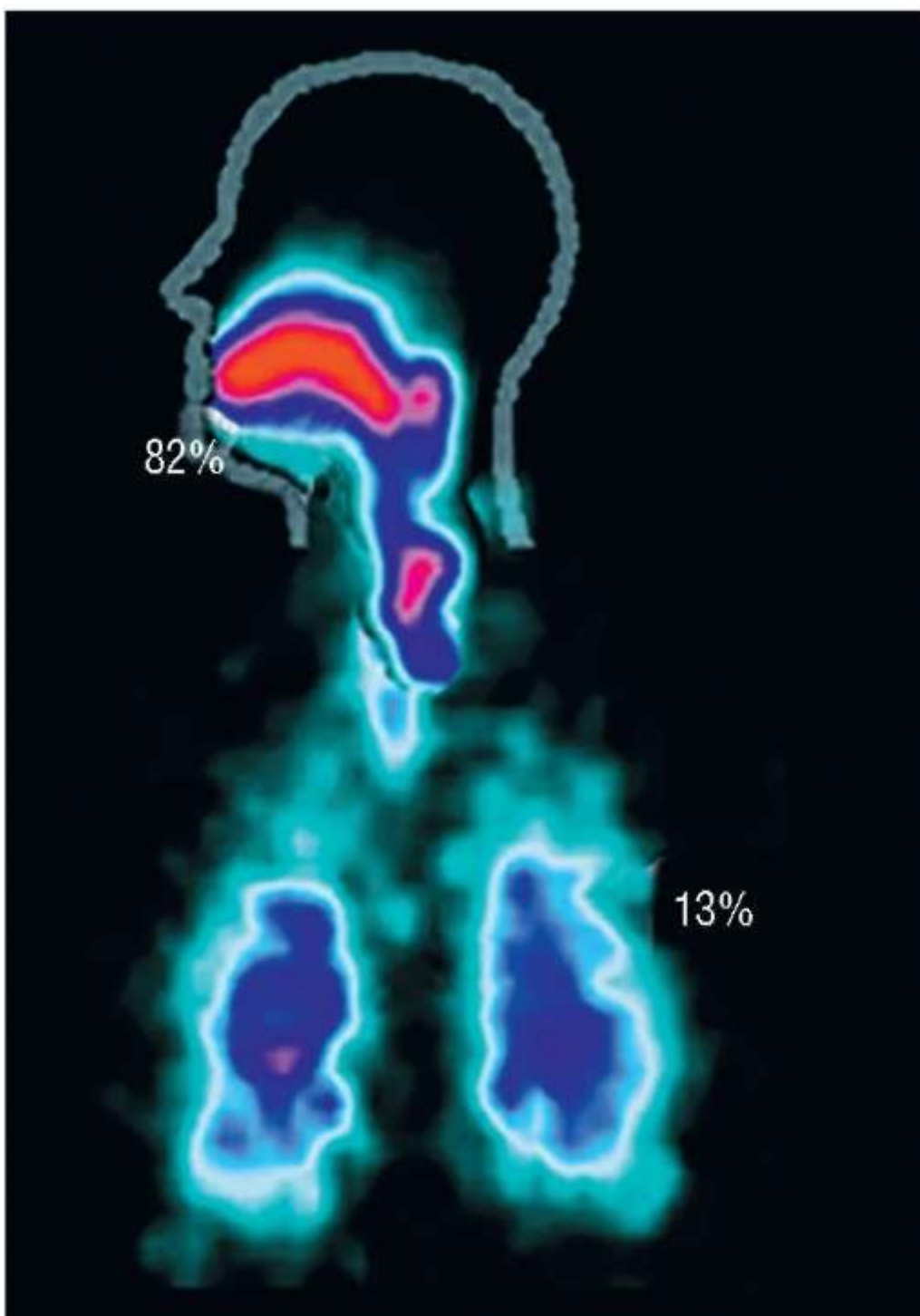


Рис. 9.2. Депозиция препарата, назначенного через дозированный аэрозольный ингалятор (Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J., 1998)

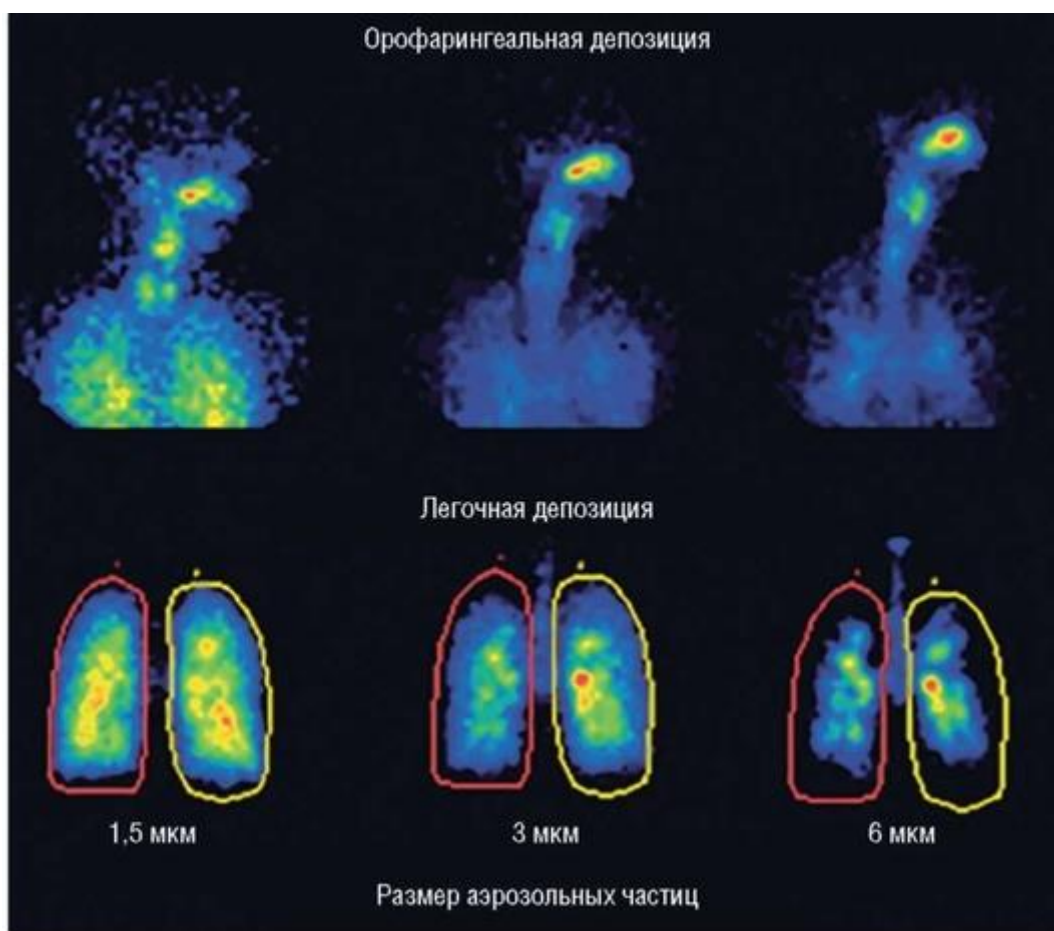


Рис. 9.4. Депозиция частиц в легких и ротоглотке при ингаляции частиц различного размера. В данном исследовании применялся монодисперсный аэрозоль, все частицы которого имеют примерно одинаковый размер (Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J., 2005)

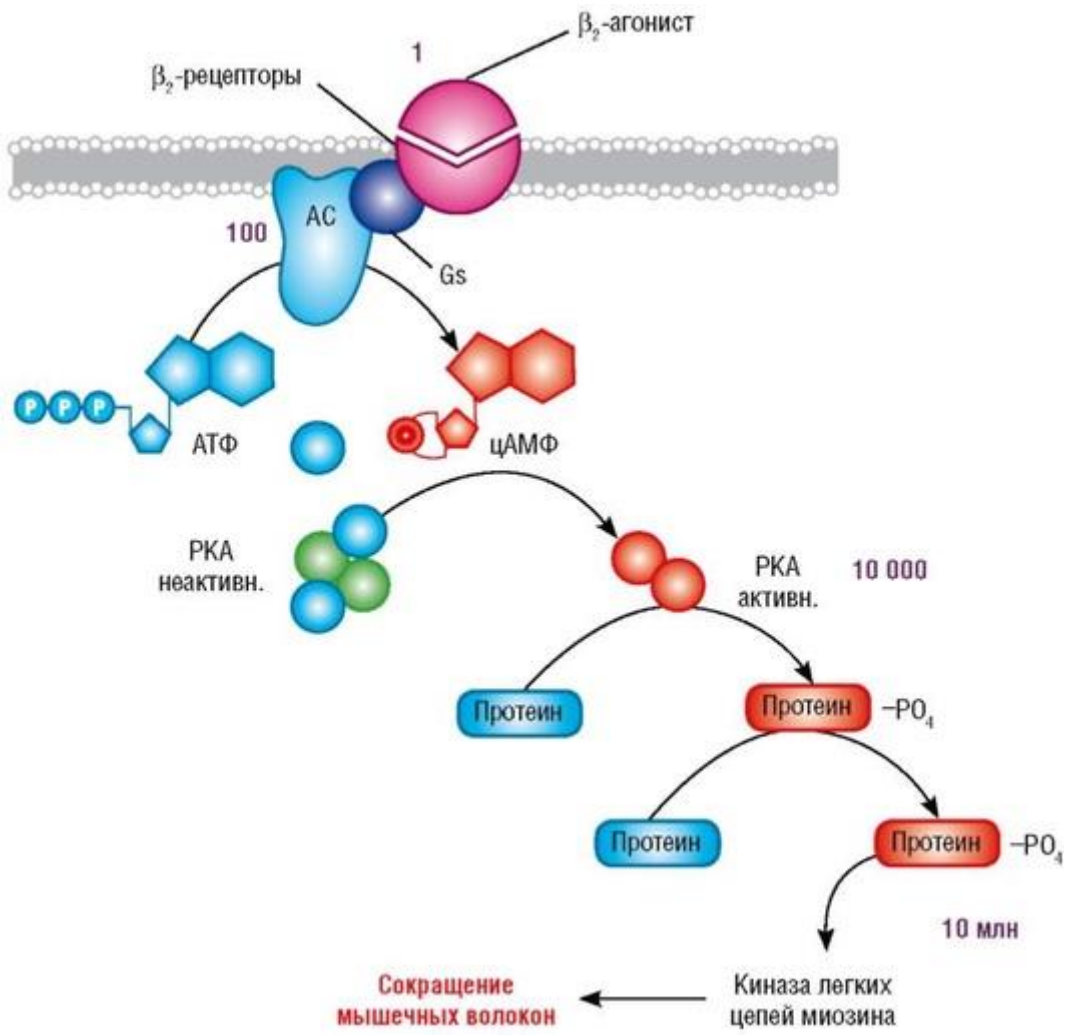


Рис. 11.1. Каскад передачи сигнала от активированного β -адренорецептора: АТФ - аденозинтрифосфат; цАМФ - циклический аденозинмонофосфат; РКА - протеинкиназа (от англ. protein kinase)

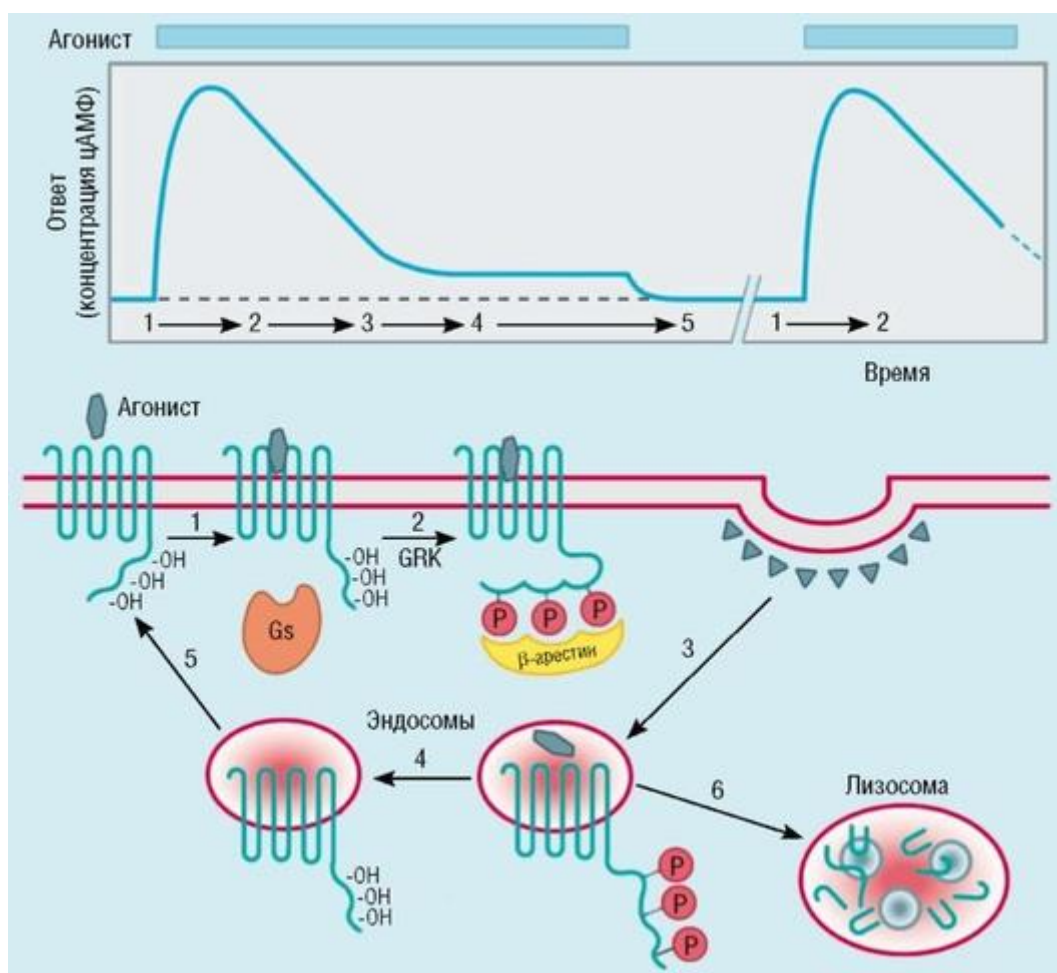


Рис. 11.2. Механизм снижения чувствительности и уменьшения числа β -рецепторов при постоянном приеме агониста. В верхней части рисунка показан график ответа (концентрация цАМФ в клетке) на назначение β_2 -агониста. С течением времени ответ угасает, но восстанавливается после отмены препарата. В обычном состоянии активированный рецептор связан с Gs-протеином (Gs) и передает сигнал в клетку (1). Снижение чувствительности (десенситизация) происходит из-за фосфорилирования цитоплазматических участков рецептора цАМФ-зависимыми протеинкиназами (2) и присоединения к фосфорилированному рецептору молекулы β -арестина. В результате происходит разобщение рецептора с Gs-протеином, и сигналы рецептора перестают транслироваться в клетку. Затем начинается интронизация рецепторов с поверхности клетки (3). Интронизированные рецепторы, находящиеся в эндосомах, позднее могут быть разрушены лизосомальными ферментами (6), если стимуляция β -агонистом продолжается. Если стимуляция прекращается, интронизированные рецепторы будут восстановлены на поверхности клетки (4 и 5). цАМФ - циклический аденозинмонофосфат



Рис. 20.2. Мембранный небулайзер Aeroneb Pro, созданный специально для проведения аэрозольной терапии во время искусственной вентиляции легких



а



б

Рис. 21.1. Маска для неинвазивной вентиляции легких NIVO/Pro-X с вмонтированным мембранным небулайзером: а - небулайзер; б - общий вид маски