

П.А. Купрійонок¹, О.С. Денисов²¹ТОВ «Інтернешнл Медікл Еквіпмент» — офіційний представник OMRON в Україні, м. Київ,²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Прогнозування доставки препаратів у небулайзерній терапії згідно з вимогами Європейського стандарту NE 13544-1

Ключові слова: небулайзерна терапія, масово-розмірний розподіл аерозолі, прогнозування терапевтичного ефекту.

Інгаляційне введення лікарських засобів є найбільш фізіологічним, ефективним та безпечним методом лікування захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів. Саме інгаляційна терапія забезпечує доставку необхідних ліків безпосередньо в патологічне вогнище, а також мінімізує ризик виникнення системних побічних ефектів використовуваних препаратів.

Для отримання максимального ефекту інгаляційної терапії важливим є не лише правильний вибір лікарського засобу, але й тип пристрою доставки, що використовується, а також вміння пацієнта ним користуватися.

Ідеальний пристрій доставки має забезпечувати достатній рівень накопичення (депозиції) препарату в тих чи інших відділах респіраторної системи (залежно від захворювання), бути зручним і легким у використанні, а також таким, що його можна ефективно застосовувати у будь-якому віці і при патології будь-якого ступеня тяжкості.

Основними пристроями для інгаляційної доставки ліків на сьогоднішній день є дозовані аерозольні інгалятори, дозовані порошкові інгалятори та небулайзери.

Головна відмінність небулайзера від дозованих інгаляторів полягає у тому, що аерозоль, утворений небулайзером, містить набагато більшу кількість частинок, які здатні досягати нижніх відділів дихальних шляхів.

Ефективність того чи іншого препарату безпосередньо залежить від адекватності дозування. Саме тому для лікаря, що використовує у своїй практиці інгаляційну терапію, вкрай важливим є питання: яка кількість лікарського препарату, що доставляється за допомогою небулайзера, потрапить у певні відділи дихальної системи? Отримання відповіді на це запитання забезпечує можливість чіткого прогнозування терапевтичного ефекту небулайзерної терапії залежно від патології, для лікування якої вона застосовується. Крім того, для екстраполяції результатів, отриманих при лікуванні однієї групи хворих, на іншу гру-

пу для лікаря надзвичайно важливою є інформація, яким чином та методом проводилася оцінка розмірів частинок, оскільки на сучасному етапі вона суворо регламентована [6]. У методичному посібнику «Застосування небулайзерів в клінічній практиці» вказано, що накопичення препарату в дихальних шляхах (депозиція) — один із головних параметрів, що визначає ефективність інгаляційної терапії. Залежно від застосування різних засобів доставки лікарських препаратів депозиція змінюється від 4 до 60% введеної інгаляційно дози [2].

Прогнозування ефективності доставки лікарського препарату за допомогою масово-розмірного розподілу аерозолі

Європейські клінічні керівництва, видані Європейським респіраторним товариством у 2007 році [6], рекомендують виробникам аерозольної техніки при тестуванні продукції дотримуватися методик Європейського стандарту (EN 13544-1) з використанням стандартних розчинів та суспензій, оскільки ці методики розроблені для максимально точного відтворення клінічних умов [4]. Сучасна небулайзерна терапія зробила суттєві кроки в підвищенні ефективності застосування за рахунок двох основних чинників:

- вдосконалення технологій доставки лікарських засобів у новітніх небулайзерах, стосовно яких виконуються вимоги Європейського стандарту NE 13544-1;
- випуск фармацевтичними компаніями лікарських засобів у нових формах — небулах.

Відомо, що основним фактором, який визначає рівень депозиції інгаляційного препарату в тих чи інших відділах дихальних шляхів, є саме розмір частинок аерозолі. В аерозольній медичній техніці прийнято використовувати такі основні поняття:

- масово-медіанний аеродинамічний діаметр частинок (Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD) — визначається тим, що половина маси аерозолі (50%) зосереджується в частинках меншого діаметру від показника MMAD, а друга половина (50%) — в частинках більшого діаметру від цього показника;

• респірабельні частинки — це частинки з аеродинамічним діаметром <5 мкм, які здатні депонуватися в тих чи інших відділах дихальних шляхів;

• респірабельна фракція — масова частка необхідних в конкретному випадку респірабельних частинок в масі всієї аерозольної хмари, виражена у відсотках. Необхідно зазначити, що респірабельна фракція при кожному захворюванні різна і залежить від відділу дихальних шляхів, в який необхідно доставити препарат.

Згідно з Європейським стандартом NE 13544-1 (інформаційний додаток BB) визначені діаметри фракцій частинок, що доставляються:

- діаметр більше 5 мкм — для доставки у верхні дихальні шляхи;
- діаметр в діапазоні від 2 до 6 мкм — для доставки в трахею та бронхи;
- діаметр в діапазоні від 0,5 до 3 мкм — для доставки в альвеоли [6].

Отже, залежно від місцезнаходження патологічного вогнища (верхні, середні або нижні дихальні шляхи) для прогнозування терапевтичного ефекту препарату лікарю необхідно знати, яка кількість лікарського засобу при його розпиленні через небулайзер депонується у необхідному відділі дихальних шляхів пацієнта [3]. Простіше кажучи, необхідно знати дозу препарату, що попаде у задані відділи дихальних шляхів.

Для прогнозування терапевтичного ефекту небулайзерної терапії замало знати тільки значення параметру MMAD, який вказується виробниками в інструкції до небулайзера. За наявності лише цього параметру ми можемо достовірно знати лише п'ятдесятивідсоткову масову частку аерозолі, зосереджену в розмірах частинок, менших від вказаного числа. В цьому випадку за відсутності графічного відображення закону, згідно з яким розподіляється маса аерозолі за розміром частинок, неможливо визначити нижню та верхню межі необхідної в кожному конкретному випадку респірабельної фракції. В координатах розподілу маси аерозолі за розмірами частинок маємо тільки точку, що зображена на рисунку 1. В даному випадку значення MMAD = 3,2 мкм. Зрозуміло, що за таких обставин неможливо визначити респірабельну фракцію, яка нас цікавить в конкретному випадку, скажімо від 1 до 5 мкм для доставки препарату в бронхіальне дерево.

Для прогнозування кількості препарату, яка залишиться в тих чи інших відділах дихальної системи, необхідно мати графік розподілу маси препарату за розмірами частинок аерозолі. Європейський стандарт визначає метод (п. СС.3) тестування для визначення розмірів частинок. В основу методу покладено пропускання виробленого небулайзером аерозолі (з 2,5% розчином фториду натрію) через багатокаскадний (як правило — 8 каскадів) імпактор. У свою чергу, імпактор приєднаний до насоса, який імітує процес дихання. При проведенні вибірки аерозолі з імпактора визначають кількість 2,5% фториду натрію на кожному із каскадів. Обробляючи отримані результати, будують графік масово-розмірного розподілу аерозолі в системі координат: вісь «Y» — накопичувальна маса від каскадів з найменшими отворами до каскадів з найбільшими отворами; вісь «X» — логарифмічна шкала розмірів частинок. За наявності такого графіка з'являється можливість визначити масову долю будь-якої необхідної фракції.

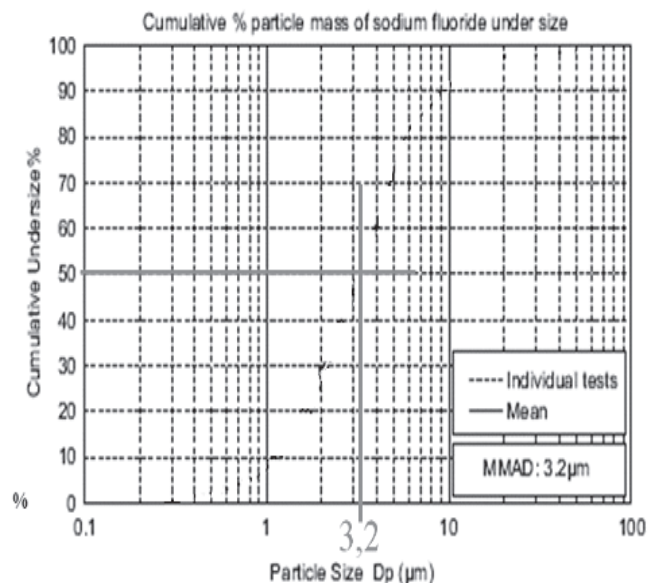


Рис. 1. Графічне відображення параметру MMAD

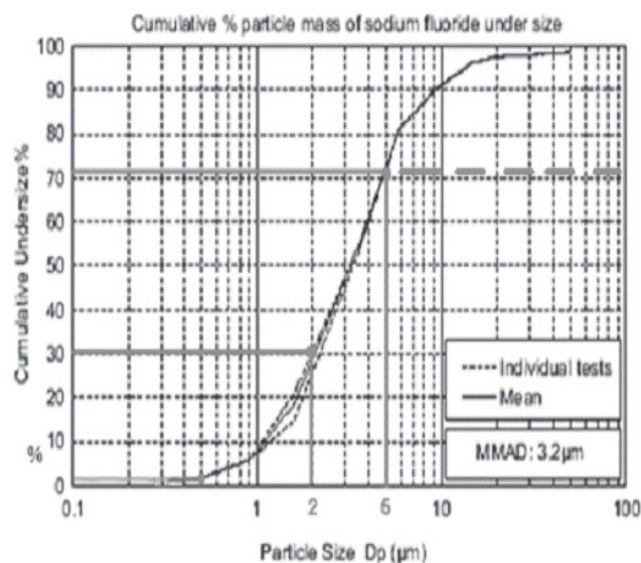


Рис. 2. Визначення масової долі аерозольних фракцій

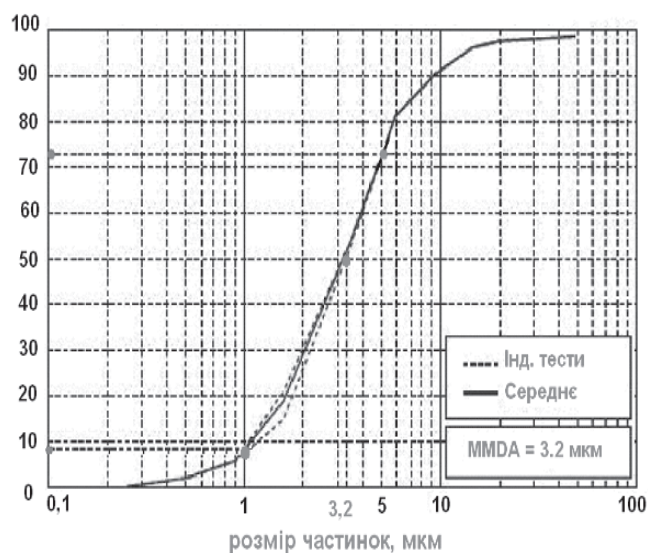


Рис. 3. Масово-розмірний розподіл аерозольної хмари (небулайзер OMRON NE-29)

В Європейському стандарті NE 13544-1 існують три вагомні точки значення MMAD: 0,5 мкм, 2 мкм і 5 мкм [6]. Як приклад на рисунку 2 наведено зображення цих точок.

Частинки в діапазоні від 0 до 0,5 мкм взагалі не осідають в органах дихання, вони як вдихаються, так і видихаються, або випаровуються. Проте незважаючи на те, що вони не беруть участі у досягненні терапевтичного ефекту, вони у будь-якому випадку складають якусь частку маси аерозольної хмари. Масова доля таких частинок згідно з графіком розподілу, наведеним на рисунку 2, становить 3% від загальної маси аерозолі.

Частинки в діапазоні 0,5–2 мкм осідають в альвеолах і складають 27% від загальної маси аерозолі (30% – 3% = 27%).

Частинки в діапазоні 2–5 мкм осідають у трахеї та бронхах і складають 42% від загальної маси аерозолі (72% – 30% = 42%).

Частинки з діаметром більше 5 мкм осідають у верхніх дихальних шляхах і складають 28% від загальної маси аерозолі (100% – 72% = 28%).

Отже, якщо необхідно доставити інгаляційний препарат у нижні дихальні шляхи пацієнта, згідно з графіком розподілу, вказаним на рисунку 2, максимальний терапевтичний ефект буде забезпечувати близько 27% об'єму лікарського засобу, введенного інгаляційно.

На даний час мало хто з виробників небулайзерів в інструкціях наводить графіки масово-розмірного розподілу аерозольної хмари, що продукується приладом. А враховуючи наведені вище дані, стає зрозумілим, що без наявності цього графіка прогнозувати терапевтичний ефект використання даного конкретного небулайзера неможливо. Узявши за приклад графік масово-розмірного розподілу аерозольної хмари, що наведений в інструкції до компресорних небулайзерів OMRON, можна прогнозувати необхідну в конкретному випадку респірабельну фракцію.

Із наведеного графіка можна чітко визначити, що параметр MMAD становить приблизно 3,2 мкм, а респірабельна фракція (частинки діаметром 1–5 мкм) — понад 70% маси аерозолі.

Мінімізація втрат аерозолі лікарського засобу

До чинників, що також впливають на ефективність небулайзерної терапії, відносяться: стійкість отриманого аерозолі та швидкість потоку при виході аерозолі з небулайзерної камери.

Суттєве значення для ефективності небулайзерної терапії має ефект коагуляції (злипання) частинок аерозолі. Великі частинки мають значну масу, але не беруть участь у досягненні терапевтичного ефекту. Отже, чим більший в аерозольній хмарі відсоток частинок з великою масою, тим менша респірабельна фракція і, відповідно, менший терапевтичний ефект від застосування препарату. Мінімізація впливу процесу коагуляції частинок на кінцеву ефективність лікування і підтримання стабільності аерозольної хмари забезпечується специфічними технічними рішеннями в загубниках і масках небулайзерної камери, якими комплектуються компресорні небулайзери OMRON.

Роботу віртуального клапана (V.V.T.) можна представити таким чином: при видиху частина потоку повітря виходить у зовнішнє середовище (завдяки спеціальним отворами в загубнику та масках — як у дитячих, так і у

дорослих), а друга частина цього потоку повертає невикористаний аерозоль (що складається переважно з частинок великої маси) знову в зону генерації для його повторного подрібнення. При вдиху подача нового і регенованого аерозолі відновлюється. Таким чином підтримується стійкість характеристик аерозольної хмари і досягається мінімізація втрат лікарського засобу.

Технологія віртуального клапана є дуже зручною завдяки унікальному технологічному рішення. Насправді, небулайзерна камера не містить будь-яких клапанів. Геометричні розміри та конструкція камери і загубника забезпечують відсутність клапанів вдиху та видиху, а аеродинамічний потік повітря, що вдихається і видихається, поводить себе так, начебто клапани працюють.

Ще однією перевагою небулайзерної терапії перед використанням дозованих інгаляторів є мала швидкість аерозолі на виході з камери. Найкращим для пацієнта є отримання ліків фізіологічним шляхом. У випадку інгаляційної терапії ідеальним є «стоячий» аерозоль, неначе повітря в кімнаті, коли для того, щоб отримати лікарський препарат, не потрібно докладати ніяких зусиль (координувати вдих з моментом виходу аерозолі з дозованого інгалятора, робити занадто швидкий і глибокий вдих, що у багатьох випадках неможливо, наприклад, при тяжкому загостренні бронхіальної астми, в дитячому віці). До того ж, при малій швидкості виходу аерозолі не осідає у верхніх дихальних шляхах, забезпечуючи найбільш повний ефект терапії. Тому чим нижча швидкість виходу аерозолі з пристрою доставки, тим кращий кінцевий результат лікування. А найнижчу швидкість виходу аерозолі сьогодні можуть забезпечити лише небулайзери.

Наприкінці зазначимо, що прогнозування терапевтичного ефекту використання того чи іншого небулайзера неможливе без урахування масово-розмірного розподілу аерозольної хмари. Найкращого терапевтичного ефекту можна досягти з використанням небулайзерів, тестованих згідно з Європейським стандартом для устаткування для респіраторної терапії.

Література

1. Авдеев, С. Н. Новое поколение небулайзеров [Текст] / С. Н. Авдеев // Consilium medicum. — 2007. — Том 9, № 10. — С. 5–9.
2. Применение небулайзеров в клинической практике [Текст] : Метод. пособие для врачей / Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины. — К., 2006. — 24 с.
3. Роль небулайзеров в терапевтической практике // Consilium medicum. — 2007. — Т. 9, № 3.
4. Boe, J. European Respiratory Society Nebuliser Guidelines: Technical Aspects [Text] / J. Boe, J. H. Dennis // Eur. Respir. J. — 2000. — Vol. 18. — P. 228–242.
5. Cochrane, M. G. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patient compliance, devices, and inhalation technique [Text] / M. G. Cochrane, M. V. Bala, K. E. Downs et al. // Chest. — 2000. — Vol. 117. — P. 542–550.
6. European Standard EN 13544-1 [Text] / EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION Management Centre: rue de Stassart, 36 B–1050 Brussels, April 2007, ICS 11.040.10–41 p.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДОСТАВКИ
ПРЕПАРАТОВ В НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ
ТЕРАПИИ СОГЛАСНО ТРЕБОВАНИЯМ
ЕВРОПЕЙСКОГО СТАНДАРТА NE 13544-1**

П.А. Куприенко, А.С. Денисов

Резюме. В статье объясняется методика использования требований Европейского стандарта для оборудования для респираторной терапии EN 13544-1 для прогнозирования терапевтического эффекта лекарственных средств, которые вводятся пациенту ингаляционно с помощью небулайзера. Использование небулайзерной техники, тестируемой согласно требованиям Европейского стандарта, дает возможность быть уверенным в достижении максимального терапевтического эффекта при любом заболевании дыхательной системы.

Ключевые слова: небулайзерная терапия, массово-размерное распределение аэрозоля, прогнозирование терапевтического эффекта.

**PROGNOSTICATION OF DELIVERY
OF PREPARATIONS IN NEBULIZER
THERAPY ACCORDING TO EUROPEAN
STANDARD NE 13544-1**

P.A. Kupriyenko, A.S. Denisov

Summary. In the article the method of the use of requirements of the European standard for an equipment for respirator therapy EN 13544-1 is explained for prognostication of therapeutic effect of medications which are entered a patient inhalation by nebulizer. The use of nebulizer technique, that testable in obedience to the requirements of the European standard, enables to carry conviction in achievement of maximal therapeutic effect at any disease of the respiratory system.

Key words: nebulizer therapy, mass-size distributing of aerosol, prognostication of therapeutic effect.