

УДК 616.248-053.2-085:615.835.5

ТОНКОЩІ ВИКОРИСТАННЯ ІНГАЛЯЦІЙНИХ ПРИСТРОЇВ В ДИТЯЧІЙ ПРАКТИЦІ

О. В. Катілов*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

Резюме. Інгаляційна терапія відіграє важливу роль у лікуванні низки хвороб органів дихання. За рахунок прямої доставки лікарських засобів у дихальні шляхи мінімізується розвиток системних побічних ефектів, що надзвичайно важливо для пацієнтів дитячого віку. На сьогодні інгаляційна терапія є базисним методом лікування бронхіальної астми. Але приблизно 1/3 пацієнтів з бронхообструктивними захворюваннями виконують інгаляції з серйозними технічними помилками. У результаті неправильної техніки інгаляції препарат потрапляє в дихальні шляхи у недостатній кількості, що призводить до поганого контролю захворювання та частих загострень. Особливі труднощі використання інгаляційних пристроїв постають в дитячій практиці. Діти молодші 3 років, як правило, не здатні виконувати специфічні дихальні маневри. Тому для дітей молодше 5 років з-поміж доставкових пристроїв найкращим вибором є дозований аерозольний інгалятор (ДАІ) з клапанним спейсером. Альтернативний метод доставки лікарських засобів — небулайзерна терапія. Діти старше 5 років вже можуть користуватись сухопорошковими інгаляторами (ПІ). У даному огляді літератури наведено класифікацію та види ПІ, розглянуто їх основні технічні характеристики, критерії «ідеального» доставкового пристрою. На основі літературних даних встановлено, що найбільш оптимальним інгаляційним пристроєм для дітей старше 5 років виступає Ізіхейлер, який має ряд переваг. Він легкий та зручний у використанні. Подібна до ДАІ конструкція сприяє прихильності та правильному, без технічних помилок, використанню інгалятора. Ізіхейлер має відповідні аеродинамічні характеристики випущеної дози, безпечну й ефективну доставку препарату.

Ключові слова: інгаляційна терапія, доставкові пристрої, сухопорошкові інгалятори, діти, бронхіальна астма.

О. В. Катілов

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,
к. м. н., доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб
56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018, Україна
E-mail: alexkatilov@gmail.com.*

Астма та Алергія, 2021, № 4, С. 55-63.

Інгаляційна терапія посідає провідне місце в лікуванні цілої низки хвороб органів дихання. У першу чергу це твердження стосується бронхообструктивних захворювань легень (бронхіальна астма — БА, хронічне обструктивне захворювання легень — ХОЗЛ, бронхіоліт). Інгаляційний шлях введення лікарських засобів також використовують при таких хворобах, як-от: бронхіт, трахеїт, пневмонія (зокрема, пневмоцистна), туберкульоз, муковісцидоз, бронхоектатична хвороба. Інгаляційна терапія, на відміну від парентерального або перорального шляху введення, доставляє лікарський засіб безпосередньо в просвіт дихальних шляхів. З цієї причини доза більшості аерозольних препаратів у 15–20 разів нижча за системні лікарські засоби у разі високої концентрації препарату у дихальних шляхах. Пряма доставка ліків у дихальні шляхи також дозволяє мінімізувати розвиток системних побічних ефектів [5].

Інгаляційним шляхом доставляють досить широкий спектр лікарських засобів, перелік яких постійно розширюється. Крім бета-2-агоністів та холінолітиків, існує широка низка препаратів, дозволених для інгаляційного застосування. До них,

звичайно, належать інгаляційні кортикостероїди (ІКС) (беклометазон, будесонід, флутиказон, мометазон) та муколітики (ДНК-аза, розчини натрію хлориду, гідрокарбонату натрію, ацетилцистеїн), а також — протимікробні препарати (тобраміцин, колістин, азтреонам, пентамідин, рибавірин, занамівір, ланінамівір, декаметоксин) та інші (ілопрост, трепростиніл, кромоліну хлорид, гіалуринова кислота + гіпертонічний розчин) [5, 19, 26, 34].

Успішна інгаляційна терапія залежить не лише від правильного вибору лікарського препарату, але і від адекватного способу доставки ліків у дихальні шляхи (ДШ). Ідеальний пристрій доставки повинен забезпечувати депозицію дрібнодисперсної фракції препарату в зоні патологічних змін, бути досить простим у використанні, надійним, доступним для застосування у будь-якому віці і при тяжких формах захворювання [11]. Розроблено багато різновидів доставкових пристроїв для інгаляційної терапії, які можна розділити на 4 основні групи (рис. 1) [11, 16]:

1. Дозовані аерозольні інгалятори (ДАІ),
2. Сухопорошкові інгалятори (ПІ),
3. Небулайзери.
4. «М'які» аерозолі (soft-mist, рідинні інгалятори). «Ідеальний інгалятор» характеризується відповідністю 5 вимогам [14, 16]:

© Катілов О. В., 2021

www.search.crossref.org

DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-55-63

1. 1. Відповідні аеродинамічні характеристики випущеної дози.

2. 2. Безпечна й ефективна доставка препарату.

3. 3. Легкість і зручність у застосуванні.

4. 4. Конструкція, що сприяє прихильності та правильному використанню.

5. 5. Один пристрій має включати всі інгаляційні препарати, необхідні пацієнту.

Для успішної інгаляційної терапії потрібні доставки пристрої, які створюють частинки лікарського препарату відповідного розміру, що здатні проникати глибше за ротоглотку і гортань і депонуватися в легенях. Одним з головних параметрів ефективності інгаляційної терапії є така величина, як депозиція (тобто відкладення) препарату в ДШ. Легенева депозиція препаратів при використанні різних пристроїв доставки коливається в межах 4–60 % від відміряної дози.

До чинників, що впливають на депонування аерозолу відносяться [11]:

1. Аеродинамічний діаметр.

Розмір часточок аерозолу є основним чинником, який визначає депозицію лікарського препарату в ДШ. Умовний розподіл аерозольних часточок різного розміру в ДШ можна уявити таким чином [11]:

– Часточки розміром 100–400 мкм (великокрапельні аерозолі) повністю осідають у носовій і ротовій порожнинах;

– Часточки розміром 100–25 мкм (низькодисперсні аерозолі, спреї) осідають у ротоглотці, гортані;

– Часточки розміром 25–5 мкм (середньодисперсні аерозолі) осідають у гортані, трахеї та великих бронхах;

– Часточки розміром 5–2 мкм (високодисперсні аерозолі) осідають у нижніх ДШ, на стінках альвеол і бронхіол;

– Часточки розміром 2–0,5 мкм осідають в альвеолах;

– Часточки розміром менше 0,5–0,3 мкм вільно циркулюють у ДШ і не осідають на слизових оболонках.

Рекомендується, щоб пацієнти затримували дихання після інгаляції аерозолу, оскільки затримка дихання підвищує час знаходження аерозолу в ДШ і збільшує депонування в периферійних відділах. Часточки аерозолу, які не осіли в ДШ, виводяться назовні з повітрям [11].

2. Морфологія ротоглотки і гортані.

3. Об'єм вдиху пацієнта.

Загальний об'єм провідникової зони дихальних шляхів становить приблизно 900 мл, тоді як середній дихальний об'єм у чоловіків — 750 мл, а у жінок — 450 мл. Якщо об'єм інгаляції не перевищує звичайного дихального об'єму пацієнта, частинки аерозолу будуть проникати лише в проксимальні відділи бронхіального дерева. Збільшення глибини вдиху забезпечує додаткове підвищення легеневої депозиції препарату [2, 3].

4. Швидкість повітряного потоку при вдиху.

5. Розподіл аерозолу і захворювання легень.

Тяжкість ураження легень значно впливає на картину розподілу аерозолу у легенях під час інгаляції. При слизових пробках, турбулентному повітряному потоці і бронхіальній обструкції збільшується депонування в центральних ДШ [11]. Такий перерозподіл несуттєвий для кінцевого клінічного ефекту для бронходилататорів, але може створити певні проблеми для ІКС [10].

6. Назальні чи пероральні інгаляції.

Абсолютна ефективність з точки зору дози, що поступає в легені, буде нижча при носовому диханні, ніж при диханні через рот.

7. Поведінка пацієнта.

Приблизно 1/3 пацієнтів з бронхообструктивними захворюваннями виконують інгаляції з серйозними технічними помилками [2, 3, 15, 17]. З них при використанні ДАІ погана координація вдиху та активації інгалятора відмічена у 45 % випадків, швидкий та/або неглибокий вдих — у 44 %, відсутність затримки дихання після інгаляції — у 46 %. Пацієнти, що користуються ПІ, допускають наступні помилки: неправильна підготовка інгалятора до



Рис. 1. Основні типи доставкових пристроїв для проведення інгаляційної терапії.

роботи (29 %), відсутність глибокого видиху перед інгаляцією (46 %), вдих без зусилля (30–40 %), відсутність затримки дихання після інгаляції (46 %).

У результаті неправильної техніки інгаляції препарат потрапляє в ДШ у недостатній кількості, що призводить до поганого контролю захворювання та частих загострень. Разом з тим більшість лікарів не володіють достатніми знаннями щодо техніки виконання інгаляцій, і лише 28 % спеціалістів регулярно оцінюють техніку інгаляції у своїх пацієнтів [2, 3, 15].

Особливі труднощі використання інгаляційних пристроїв постають в дитячій практиці [11, 21]. Багато нових інгаляційних пристроїв ще не отримали дозволу для використання у дітей, а їх ефективність у цій популяції продемонстрована в обмеженому числі досліджень. Вибір інгаляційного пристрою для дітей залежить від когнітивних здібностей дитини. Діти молодші 3 років, як правило, не здатні виконувати специфічні дихальні маневри, і тому повинні лікуватися за допомогою небулайзера з лицевою маскою або ДАІ з клапанним спейсером і лицевою маскою. Якщо лицева маска клапанного спейсера нещільно прилягає до рота і носа дитини, депозиція препарату в легені буде істотно знижена. У гіперактивної дитини важко досягти хорошого прилягання лицевої маски, тому проінгальована доза ліків буде знижена. Якщо дитина кричить або плаче, велика частина ліків депонуватиметься у верхніх відділах ДШ, а не в легенях.

Найкращим варіантом є можливість навчити дитину користуватися мундштуком, оскільки дихання через мундштук підвищує депонування ліків у легенях у порівнянні з диханням через лицеву маску [11]. Більшість дітей старше 3 років можна навчити користуватися мундштуком. Якщо дитина робить інгаляцію через мундштук, то необхідно контролювати, як щільно вона охоплює його губами. Після цього дитина повинна виконувати нечасті спокійні глибокі вдихи і видихи, поки небулайзер не почне видавати шиплячі звуки або не перестане продукувати аерозоль.

Згідно з Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021 [21] для дітей молодше 5 років з-поміж доставкових пристроїв найкращим вибором є ДАІ з клапанним спейсером (з або без маски для обличчя, залежно від віку дитини). Ця рекомендація заснована на дослідженнях з бета₂-агоністами. Спейсер повинен мати документально підтверджену ефективність у маленьких дітей. Доза, що вводиться, може значно коливатися залежно від типу спейсера, тому потрібно враховувати цей факт при переході з одного спейсера на інший.

Єдиною можливою технікою вдиху у маленьких дітей є звичайне спокійне дихання [21]. Оптимальна кількість вдихів, необхідних для спорожнення спейсера, залежить від дихального об'єму дитини, мертвого простору та об'єму спейсера. Як правило, 5-10 вдихів буде достатньо для однієї інгаляції. Спосіб використання спейсера може суттєво вплинути на кількість доставленого препарату [21]:

1. Розмір спейсера може вплинути на кількість препарату, доступного для інгаляції. Маленькі діти

можуть використовувати спейсери всіх розмірів, але для дуже маленьких дітей слід надати перевагу спейсеру меншого об'єму (<350 мл).

2. За 1 інгаляцію варто проводити активацію ДАІ лише 1 раз. Введення кількох доз препарату в спейсер може помітно зменшити кількість вдихуваного препарату.

3. Затримка між активацією ДАІ у спейсер та інгаляцією може зменшити кількість доступного препарату. Для покращення депозиції ліків інгаляцію слід починати якомога швидше після активації ДАІ. Якщо медичний працівник або опікун дає дитині ліки, вони повинні активувати ДАІ лише тоді, коли дитина готова, а спейсер знаходиться в роті дитини.

4. Якщо використовується маска для обличчя, вона повинна щільно прилягати до рота та носа дитини, щоб уникнути втрати препарату.

5. Потрібно переконатися, що клапан рухається, поки дитина дихає через спейсер.

6. На деяких пластикових спейсерах може накопичуватися статичний заряд, притягуючи частинки лікарських засобів і зменшуючи їх доставку в легені. Цей заряд можна зменшити, обробивши спейсер м'яким засобом (без змивання) і дати йому висохнути природнім шляхом. Спейсери, виготовлені з антистатичних матеріалів або металів, менш схильні до накопичення статичного заряду.

7. Єдиним альтернативним доставковим пристроєм для дітей, молодших 5 років, є небулайзер, рекомендований для пацієнтів, неспроможних навчитися ефективному використанню спейсера. Під час інгаляції ІКС через небулайзер рекомендовано користуватися мундштуком для уникнення потрапляння препарату в очі.

У цілому, ДАІ зі спейсером часто є найдешевшим варіантом аерозольної терапії. Проте багато дітей шкільного віку з різних причин не хочуть використовувати спейсер, а отже, недоотримують дозу препарату. У зв'язку з цим для дітей старше 5 років ПІ може виявитися оптимальним варіантом, оскільки не потребує координації вдиху з активацією дози (активуються вдихом). До інших переваг ПІ порівняно з ДАІ відносяться наявність лічильника доз, відсутність пропеленту, краща стабільність препарату [1, 11, 12].

За типом дозування лікарського засобу всі ПІ можна поділити на багато- та однодозові [11]. В однодозових ПІ активний препарат знаходиться всередині желатинової капсули, яка перед кожною інгаляцією перфорується спеціальними голками. До недоліків пристроїв такого типу можна віднести незручність, пов'язану із частою заправкою інгалятора, та технічні проблеми: неадекватний розтин капсули, застрягання капсули в камері інгалятора та можливість інгаляції частинок капсули [11].

Багатодозові ПІ поділяються на два класи — резервуарні та блістерні (дискретні). У багатодозових блістерних ПІ використовується кілька запакованих до блістерів доз: у вигляді диска — Дискхалер (GSK) (4 та 8 доз), смужки — Дискус (GSK) (60 доз) або касет — Spiros (Dura Pharmaceuticals) (30 доз). У

резервуарних ПІ препарат знаходиться в єдиному контейнері, а кожна інгаляційна доза відміряється за допомогою спеціального пристрою для дозування. Даний тип ПІ відрізняється максимальною зручністю для хворого: інгалятор містить до 60–200 доз, вимагає мінімальної підготовки для використання та може застосовуватися в екстрених ситуаціях. До мультидозових резервуарних ПІ відносяться Турбухалер (AstraZeneca), Твістхейлер (MSD), Ізіхейлер (OrionPharma), Airmax (Teva) та ін. [11].

Серед останніх беззаперечно заслуговує уваги багатодозовий ПІ резервуарного типу Ізіхейлер. Багатодозовий сухопорошковий інгалятор Ізіхейлер розроблявся як надійна альтернатива дозованим аерозольним інгаляторам (ДАІ). За зовнішнім виглядом Ізіхейлер теж нагадує ДАІ. І це не випадково: перед розробниками інгалятора Ізіхейлер стояло завдання домогтися максимальної схожості нового ПІ з ДАІ за формою та функціонуванням, що забезпечувало б легкий перехід від використання одного класу систем доставки до використання іншого (від ДАІ до ПІ) [1, 14, 16].

Ізіхейлер складається з семи пластмасових компонентів і пружини з неіржавіючої сталі (рис. 2). Важливою особливістю цього пристрою є наявність лічильника доз. Кожна доза точно відмірюється натисканням на накладний ковпачок цього пристрою, який обертає дозувальний циліндр на дні порошкової камери. Дозувальна порожнина циліндра з точно відміреною кількістю лікарського засобу розташована в мундштуку, через який лікарський засіб подаватиметься під час вдиху. Сам мундштук виконаний таким чином, щоб максимально відокремлювати дрібнодисперсні частки лікарського засобу з поверхні матеріалу-носія — лактози. Повітряний канал у мундштуку має форму, яка дозволяє досягти оптимального осадження лікарсько-

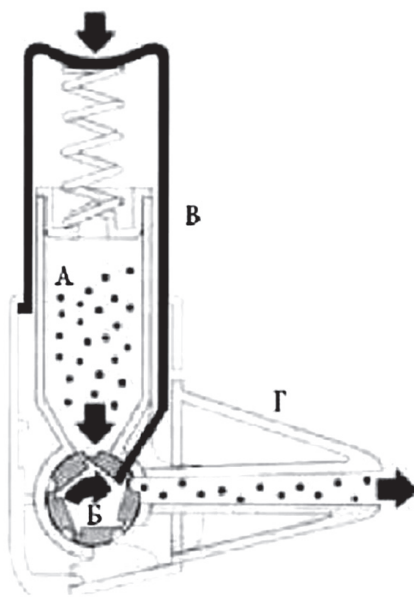


Рис. 2. Конструкція інгалятора Ізіхейлер [1]:
А — резервуар; **Б** — мірний циліндр; **В** — каністра з металевою пружиною; **Г** — загубник.

го засобу в ДШ. Захисний футляр захищає інгалятор від потрапляння вологи [16].

Більш того, дослідження надійності підтвердили, що доза, яка доставляється, і доза тонкодисперсних частинок залишаються стабільними під час усього періоду застосування Ізіхейлера і не залежать від падіння або вібрації пристрою, заморожування і відтавання, а також від зберігання за температури 30° С та відносної вологості 75 % [16, 22].

Основною технічною характеристикою доставкового пристрою, що потрібно враховувати при виборі найбільш оптимального для пацієнта ПІ, є внутрішній опір [11, 13]. Від його величини залежить, наскільки глибокий та потужний вдих повинен зробити пацієнт через інгалятор для отримання необхідної дози препарату. Недостатньо потужний вдих є іншою поширеною помилкою при використанні ПІ. Найчастіше її припускаються діти дошкільного віку з БА і хворі на ХОЗЛ, оскільки не можуть створити інспіраторний потік необхідної потужності, а також у зв'язку з тим, що інспіраторний потік знижується при загостреннях [11].

У залежності від опору, ПІ можна класифікувати за інспіраторним потоком, необхідним для зниження тиску на 4 кПа. Ця величина була вибрана фармакологами для характеристики *in vitro* дози, що вивільнюється з ПІ. Інгаляційний пристрій з низьким опором потребує швидкості інспіраторного потоку > 90 л/хв для такого падіння тиску. Інгаляційним пристроям з середнім опором потрібна швидкість інспіраторного потоку 60–90 л/хв, пристроям з середнім/високим опором — 50–60 л/хв, з високим опором — < 50 л/хв [9, 11].

Низький опір, за якого оптимальна швидкість інспіраторного потоку має перевищувати 90 л/хв, мають деякі однодозові доставкові пристрої ПІ: Спінхалер, Ротохалер та Циклохалер).

Середній опір (оптимальна швидкість інспіраторного потоку 60–90 л/хв) характерний для багатодозових ПІ блістерних форм (Дискус, Дискхалер, Гірохалер).

Такі доставкові пристрої, як Турбухалер, Новолайзер та Клікхалер, відносяться до багатодозових ПІ резервуарного типу середньо-високого опору, оптимальна швидкість інспіраторного потоку для яких має становити 50–60 л/хв.

До ПІ високого опору, які потребують оптимальної швидкості інспіраторного потоку нижче 50 л/хв, відносяться як однодозові капсульні (Аеролайзер, ХендіХейлер), так і багатодозові резервуарні (Ізіхейлер, Твістхалер) форми доставкових пристроїв.

Конструкція Ізіхейлера здатна забезпечити інгаляцію постійних доз препарату для пацієнтів, які досягають пікової швидкості видиху (ПШВ) вище 30 л/хв (рис. 3) [4, 9, 20, 27].

Об'єднані дані двох досліджень ДАІ, у яких взяли участь пацієнти (n = 383) з БА (діти та дорослі) та ХОЗЛ, представлені на рисунку 4.

Згідно з цими об'єднаними даними майже усі пацієнти, зокрема і діти старше 6 років, досягли показника ПШВ 30 л/хв [16, 25, 28]. Незалежно від

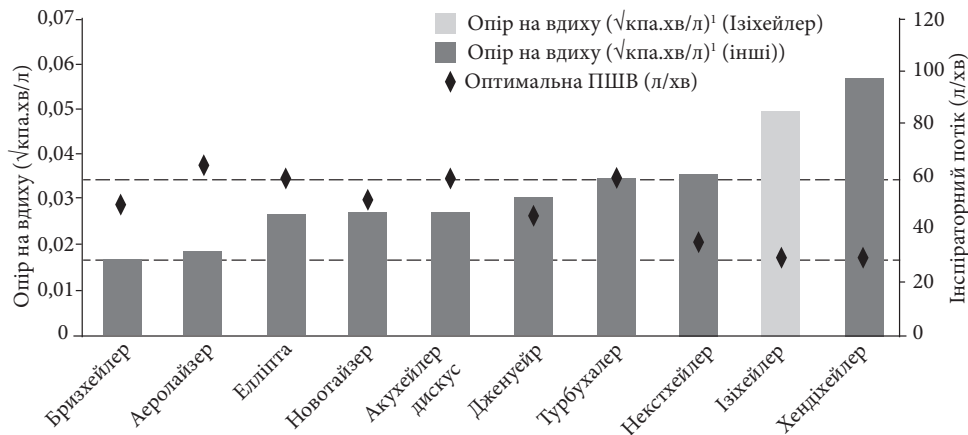


Рис. 3. Опір сухопорошкового інгалятора та оптимальний піковий інспіраторний потік для належної доставки лікарського засобу [16, 27].

віку і ступеня тяжкості обструкції дихальних шляхів, пацієнти з БА та ХОЗЛ були здатні виконувати вдих через пристрій Ізіхейлер з належною ПШВ. Отже, пацієнти як з БА, так і з ХОЗЛ досягають такого інспіраторного потоку через Ізіхейлер, якого достатньо для ефективного використання комбінованого сухопорошкового інгалятора Ізіхейлер [4, 16, 20, 29].

Другим важливим технічним аспектом будь-якого інгаляційного пристрою є відтворюваність дози протягом усього періоду функціонування пристрою (тобто всі дози препарату — від першої до останньої — мають бути однаковими). В одному з досліджень *in vitro* порівнювали акуратність та уніформність доз салбутамолу для трьох ПІ — Ізіхейлера, Турбухалера та Диска [1, 30]. Виявилось, що дози інгаляційного препарату більш відтворювані під час використання Ізіхейлера. Причому параметри уніформності доз залежали від величини інспіраторного потоку. У той самий час велика варіабельність доз спостерігалася під час використання Турбухалера і Диска (рис. 5).

В іншому дослідженні порівнювали розподіл доз будесоніду для звичайного ДАІ та двох ПІ — Ізіхейлера та Турбухалера [1, 32]. Доза респірабельних частинок (ДРЧ) для ДАІ варіювала від 22 до 31 мкг. Для Ізіхейлера вона становила 61 мкг, для Турбухалера — 49 мкг. При інспіраторному потоці 60 л/хв ДРЧ були подібними для Ізіхейлера та Турбухалера — 70 та 72 мкг відповідно. ДРЧ при використанні Ізіхейлера залежала від інспіраторного потоку менше, ніж при застосуванні Турбухалера: при швидкості потоку 20 л/хв значення ДРЧ становило тільки 7 % від швидкості потоку при 60 л/хв у Турбухалер порівняно з 56 % у Ізіхейлер [1, 32].

Лікарські засоби ефективні лише в тому разі, якщо вони можуть досягти місця дії. При доставці в легені інгалятор виступає додатковим кроком і додатковим потенційним бар'єром. За умови нескладного навчання та простоти використання інгалятора цей бар'єр значно зменшується [16]. Спосіб використання Ізіхейлера досить легкий і полягає у виконанні наступних кроків [6-8]:

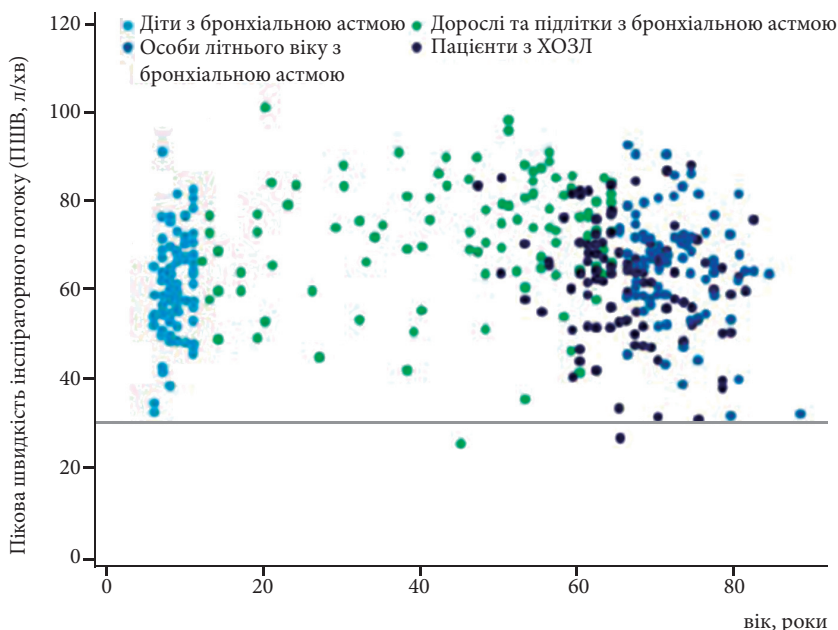


Рис. 4. Об'єднані дані щодо ПШВ у пацієнтів у віці від 6 років, які використовували Ізіхейлер [16, 25, 28].

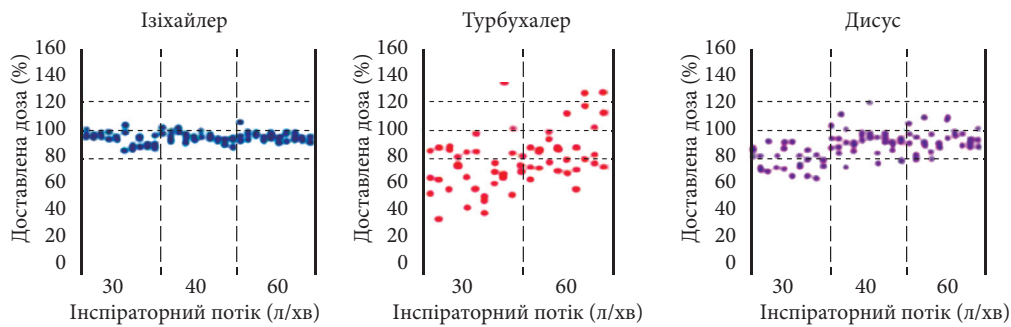


Рис. 5. Покращення точності дозування та узгодженість з монотерапією препаратом Ізіхейлер (сальбутамол) (доставлена доза виражена у відсотках від заявленої номінальної дози) [16, 30].

1. Зняти захисний ковпачок з мундштука Ізіхейлера.

2. Струсити інгалятор 3-5 разів у вертикальному положенні

3. Для вивільнення 1 дози препарату помістити Ізіхейлер між великим і вказівним пальцями та 1 раз натиснути на інгалятор (присутній звуковий індикатор активації).

4. Видихнути повністю, затиснути мундштук губами і глибоко вдихнути, затримати дихання на 5-10 секунд.

5. Закрити мундштук Ізіхейлера захисним ковпачком.

У недавніх дослідженнях, проведених в Угорщині за участі понад 1000 пацієнтів з астмою або ХОЗЛ, більшість пацієнтів змогли навчитися правильному використанню Ізіхейлер менш ніж за 5 хвилин (рис. 6) [16, 31].

Більшість пацієнтів у всіх вікових групах виявили, що Ізіхейлер дуже простий або легкий у навчанні та використанні, а дослідники вважають, що дуже легко навчити як використовувати Ізіхейлер [16, 18, 31]. Метааналіз досліджень, до яких увійшли 426 пацієнтів дитячого віку [16, 18, 22–25, 33] продемонстрував, що переважна більшість пацієнтів були задоволені пристроєм Ізіхейлер і віддавали йому перевагу порівняно з іншими інгаляторами [16, 23]. Особам, які доглядають, було легко навчити дітей правильній техніці інгаляції за допомогою пристрою Ізіхейлер, а дітям було легко навчитися й

використовувати пристрій.

У 2013 р. проведено багатоцентрове дослідження (46 центрів), що включило 582 дорослих та 215 літніх пацієнтів з БА та ХОЗЛ, а також 139 дітей та 80 підлітків з БА. Дорослі та літні хворі отримували формотерол (2 рази на добу), діти — сальбутамол (за потребою) у формі Ізіхейлера. До включення у дослідження усі пацієнти мали досвід використання інших типів інгаляторів (ДАІ зі спейсером, Дискус, ХандіХалер, Турбухалер). Правильну техніку інгаляції більшість пацієнтів різних вікових груп освоїла вже на першому візиті (81–92 %). При повторному візиті частка хворих, які точно дотримувалися інструкції, збільшилася до 96–99 %. Більшість пацієнтів стверджувала, що Ізіхейлером користуватися простіше, ніж інгаляторами, якими вони лікувалися раніше (60–88 %). Лише 8 хворих відзначили складність використання пристрою, решта ж констатувала, що не мають проблем ні з інгаляторами, які вони використовували раніше, ні з Ізіхейлером. Необхідно зазначити, що, за відгуками лікарів, навчання пацієнтів також не було складним: повторні інструкції знадобилися лише 26 % хворим протягом періоду спостереження (3 міс у дорослих та літніх хворих та 1 рік у дітей та підлітків). Також дослідження продемонструвало клінічну ефективність інгаляційної терапії Ізіхейлером [9, 18].

Багатоцентрове (32 центри) подвійне сліпе рандомізоване порівняльне дослідження будесоніду у вигляді Турбухалера та Ізіхейлера було проведено у

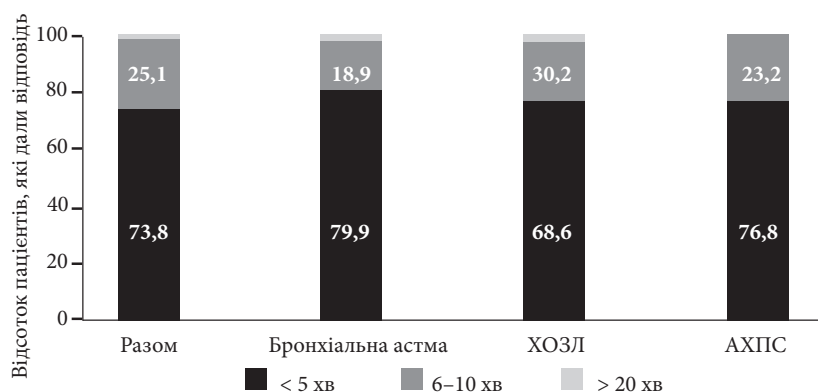


Рис. 6. Оцінка лікарем часу, необхідного для навчання користуванню інгалятором Ізіхейлер* (бронхіальна астма: n = 617; ХОЗЛ: n = 775; АХПС: n = 98) [16].

* оцінювали під час 1-го візиту після початкового навчання пацієнта користуванню інгалятором Ізіхейлер, проведеного лікарем. АХПС – астма-ХОЗЛ перехресний синдром.

Фінляндії, Швеції, Норвегії та Данії у 229 дітей віком 5–10 років з клінічно вираженими симптомами БА. Тривалість дослідження становила 6 міс. Пацієнти отримували будесонід по 200 мкг 2 рази на добу (період лікування високими дозами) протягом 2 міс. і будесонід по 100 мкг 2 рази на добу протягом 4 міс (період підтримуючої терапії). Терапевтичний ефект препарату в обох групах був еквівалентним. Проте Ізіхейлер продемонстрував менший вплив на концентрації вільного кортизолу та співвідношення вільного кортизолу та креатиніну сечі, порівняно з Турбухалером. Крім того, зафіксовано статистично достовірну затримку росту у групі дітей, які застосовували Турбухалер, порівнюючи з групою дітей, які застосовували Ізіхейлер ($p = 0,0028$). Зниження вмісту кортизолу в сечі та незначне уповільнення зростання групи дітей, які використовують Турбухалер, було проявом системного ефекту будесоніду, що, найімовірніше, пов'язано з особливостями доставкового пристрою [9, 33].

В Україні представлені 3 лікарських засоби з доставковим пристроєм Ізіхейлер — Буфомікс Ізіхейлер 160/4,5 мкг, що дозволений для використання дітям віком від 12 років, Будесонід Ізіхейлер

200 мкг та Формотерол Ізіхейлер 12 мкг, які можна призначати дітям старше 5 років. На сьогодні GINA 2021 рекомендує для базисної та симптоматичної терапії БА застосування комбінованого препарату ІКС-формотерол, яким є Буфомікс Ізіхейлер, 1 доза якого містить будесоніду 160 мкг і формотеролу фумарату дигідрату 4,5 мкг [6-8].

Отже, згідно з GINA 2021 для дітей віком до 3 років перевагу слід надати ДАІ зі спейсером та лицевою маскою. Альтернативу становить небулайзер з лицевою маскою. Для дітей віком 4-5 років краще рекомендувати ДАІ зі спейсером та мундштуком. Альтернатива — небулайзер з мундштуком або лицевою маскою чи ДАІ зі спейсером та лицевою маскою. Дітям старше 5 років вже можна перейти з ДАІ на ПІ, серед яких Ізіхейлер найбільш відповідає вимогам до «ідеального інгалятора». Він легкий та зручний у використанні, подібна до ДАІ конструкція сприяє прихильності та правильному використанню, має відповідні аеродинамічні характеристики випущеної дози, безпечно й ефективно доставку препарату. Ізіхейлер представлений в Україні у вигляді монопрепарату формотеролу та будесоніду, а також — їх комбінації.

SUBTLETIES OF USING INHALATION DEVICES IN PEDIATRIC PRACTICE

O. Katilov

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Abstract. Inhalation therapy plays an important role in the treatment of a number of respiratory diseases. Due to the direct delivery of drugs to the respiratory tract, the development of systemic side effects is minimized, which is extremely important for pediatric patients. Today, inhalation therapy is the basic method of treating bronchial asthma. But about 1/3 of patients with bronchoobstructive diseases perform inhalations with serious technical errors. As a result of improper inhalation technique, the drug enters the respiratory tract in insufficient quantities, which leads to poor disease control and frequent exacerbations. Particular difficulties in the use of inhalation devices arise in pediatric practice. Children under 3 years of age are usually unable to perform specific breathing maneuvers. Therefore, for children under 5 years of age, the best choice among delivery devices is metered-dose inhaler (MDI) with a valve spacer. An alternative method of drug delivery is nebulizer therapy. Children older than 5 years can already use dry powder inhalers (DPI). This literature review presents the classification and types of DPI, considers their main technical characteristics, the criteria of the "ideal" delivery device. Based on the literature, it is established that the most optimal inhalation device for children older than 5 years is Easyhaler, which has a number of advantages. It is easy to use. The MDI-like design contributes to the commitment and correct, without technical errors, use of the inhaler. Easyhaler has the appropriate aerodynamic characteristics of the released dose, safe and efficient delivery of the drug.

Key words: inhalation therapy, delivery devices, dry powder inhalers, children, bronchial asthma.

Oleksandr Katilov

National Pirogov Memorial Medical University,

PhD, docent at the department of propedeutics of childhood diseases

56, Pirogova Str., 21018, Vinnytsya, Ukraine, E-mail: alexkatilov@gmail.com.

Asthma and Allergy, 2021, 4, P. 55-63.

ТОНКОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ УСТРОЙСТВ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. В. Катилов

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина

Резюме. Ингаляционная терапия играет немаловажную роль в лечении ряда заболеваний органов дыхания. За счет прямой доставки лекарственных средств в дыхательные пути минимизируется развитие системных побочных эффектов, что чрезвычайно важно для пациентов детского возраста. На сегодняшний день ингаляционная терапия является базисным методом лечения бронхиальной астмы. Но примерно 1/3 пациентов с бронхообструктивными заболеваниями выполняют ингаляции с серьезными техническими ошибками. В результате неправильной техники ингаляции препарат попадает в дыхательные пути в недостаточном количестве, что приводит к плохому контролю заболевания и частым обострениям. Особые трудности использования ингаляционных устройств возникают в детской практике. Дети младше 3 лет, как правило, не способны выполнять специфические дыхательные маневры. Поэтому для детей младше 5 лет из доставочных устройств лучшим выбором является дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) с клапанном спейсером. Альтернативный метод доставки лекарственных средств — небулайзерная терапия. Дети старше 5 лет уже могут пользоваться дозированными сухопорошковыми ингаляторами (ДПИ). В данном обзоре литературы приведены классификация и виды ДПИ, рассмотрены их основные технические характеристики, критерии «идеального» доставочного устройства. На основе литературных данных установлено, что наиболее оптимальным ингаляционным устройством для детей старше 5 лет выступает Изихейлер, имеющий ряд преимуществ. Он легок и удобен в использовании. Подобная ДАИ конструкция способствует приверженности и правильному, без технических ошибок, использованию ингалятора. Изихейлер обладает соответствующими аэродинамическими характеристиками выпущенной дозы, безопасной и эффективной доставкой препарата.

Ключевые слова: ингаляционная терапия, доставочные устройства, сухопорошковые ингаляторы, дети, бронхиальная астма.

А. В. Катилов

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней
56, ул. Пирогова, г. Винница, 21018, Украина, E-mail: alexkatilov@gmail.com.

Астма та Аллергія, 2021, № 4, С. 55-63.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Преимущества дозированного порошкового ингалятора Изихейлер. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2013;4(56):22-28.
2. Архипов В.В. Ингаляторы: работа над ошибками. Астма и аллергия. 2018;3:16-20.
3. Архипов В.В., Лазарева Н.Б. Принципы адекватного выполнения ингаляции. Новости ингаляционной терапии. Практическая пульмонология. 2018;3:66-74.
4. Галффі Г. Доказова світова практика переведення пацієнтів на лікування Ізіхейлером. Астма та алергія. 2020;4:8284. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-82-84.
5. Дзюблик Я.О., Боророва О.Л., Патюк Ю.О. Доцільність та безпека застосування небулайзерної терапії у пацієнтів з інфекційними захворюваннями дихальних шляхів у період пандемії COVID-19. Укр пульмонолог журн. 2021;1:31-38. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-31-38.
6. Інструкція до медичного препарату Будесонід Ізіхейлер. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=39644> (дата звернення 19.11.2021).
7. Інструкція до медичного препарату Буфомікс Ізіхейлер. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=48508> (дата звернення 19.11.2021).
8. Інструкція до медичного препарату Формотерол Ізіхейлер. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=51136> (дата звернення 19.11.2021).
9. Лаворіні Ф. Не бійтеся опору: зв'язок внутрішнього опору інгалятора з якістю доставки ліків. Астма та алергія. 2020;4:6364. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-63-64.
10. Селимзянова Л.Р., Промислова Е.А., Вишнёва Е.А. Ингаляционная терапия у детей: проблемы и решения. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(2):89-94. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.977>.
11. Ткачова Т.М., Охотнікова О.М. Основи інгаляційної терапії. Пристрої, що доставляють лікарські засоби в дихальні шляхи. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017;2(99):18-31.
12. Ashurst II, et al. Latest advances in the development of dry powder inhalers. Pharm Sci Technol Today. 2000;3(7):246-256. DOI: 10.1016/s1461-5347(00)00275-3.
13. Azouz W, et al. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2015;28(1):3542. DOI: 10.1089/jamp.2013.1119.

REFERENCES

1. Avdeev SN. Preymushchestva dozyrovannoho poroshkovoho ynhaliatora Yzykheiler (Benefits of Easyhaler metered-dose powder inhaler). Effektivnaia farmakoterapiya. Pulmonologiya i otorinolaryngologiya. 2013;4(56):22-28.
2. Arkhypov VV. Ynhaliatory: rabota nad osybybkamy (Inhalers: correcting bugs). Astma y allerhiya. 2018;3:16-20.
3. Arkhypov VV, Lazareva NB. Prynysy aдекватnoho vipolnennya ynhaliatsyy. Novosty ynhaliatsyonnoi terapiy (Principles of adequate inhalation performance. Inhalation therapy news). Prakticheskaia pulmonologiya. 2018;3:66-74.
4. Galffi H. Dokazova svitova praktyka perevedennia patsientiv na likuvannia Izikheilerom (Evidence of the world practice of transferring patients to treatment with Easyhaler). Asthma and allergy. 2020;4:82-84. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-82-84.
5. Dziublyk YaO, Bororova OL, Patiuk YuO. Dotsilnist ta bezpeka zastosuвання nebulayzernoї terapiї u patsientiv z infektsiynymy zakhvoriuvanniamy dykhalnykh shliakviv u period pandemii COVID-19 (Expediency and safety of nebulizer therapy in patients with infectious diseases of the respiratory tract during the pandemic COVID-19). Ukr pulmonol zhurn. 2021;1:31-38. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-31-38.
6. Instruktziia do medychnoho preparatu Budesonid Izikheiler (Instructions for the drug Budesonide Easyheiler). Rezhym dostupu: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=39644> (data zvernennia 19.11.2021).
7. Instruktziia do medychnoho preparatu Bufomiks Izikheiler (Instructions for the drug Bufomiks Easyheiler). Rezhym dostupu: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=48508> (data zvernennia 19.11.2021).
8. Instruktziia do medychnoho preparatu Formoterol Izikheiler (Instructions for the drug Formoterol Easyheiler). Rezhym dostupu: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=51136> (data zvernennia 19.11.2021).
9. Lavorini F. Ne biitesia oporu: zviazok vnutrishnoho oporu inhaliatora z yakistiu dostavky likiv (Don't be afraid of resistance: the connection between the internal resistance of the inhaler and the quality of drug delivery). Asthma and allergy. 2020;4:63-64. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-63-64.
10. Selymzianova LR, Promislova EA, Vyshnova EA. Ynhaliatsyonnaia terapiya u detei: problemy y resheniya (Inhalation therapy in children: problems and solutions). Voprosi sovremennoi pedyatryi. 2014; 13(2):89-94. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.977>.

14. Chrystyn H. Closer to an “ideal inhaler” with the Easyhaler. An innovative dry powder inhaler. *Clin Drug Invest* 2006;26:175183. DOI: 10.2165/00044011-200626040-00001.
15. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J*. 2009;18(4):243–249. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00029.
16. Chrystyn H, Haahela T. Easyhaler. Продуктова монографія. Київ, 2020. 57 с.
17. Crompton GK, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med*. 2006;100(9):1479–1494. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.01.008.
18. Galfy G, et al. Inhaler competence and patient satisfaction with Easyhaler: results of two real-life multicentre studies in asthma and COPD. *Drugs R D*. 2013;13(3):215–222. DOI: 10.1007/s40268-013-0027-3.
19. Gardenhire DS, et al. A Guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists, 4th Edition American Association for Respiratory Care. 2017. 55 p.
20. Ghosh S, Ohar JA, Drummond MD. Peak inspiratory flow rate in chronic obstructive pulmonary disease: implications for dry powder inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017;30(5):381–387. doi: 10.1089/jamp.2017.1416.
21. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org (last accessed 17.11.2021).
22. Haikarainen J, et al. Budesonide/formoterol Easyhaler: performance under simulated real-life conditions. *Pulm Ther*. 2017;3:125–138. DOI: 10.1007/s41030-016-0025-z.
23. Haikarainen J, Ryttila P, Roos S, et al. Dose uniformity of Budesonide EasyhalerR under simulated real-life conditions and with low inspiratory flow rates. *Chron Respir Dis*. 2018;15:265–271. DOI: 10.1177/1479972317745733.
24. Hantulik P, et al. Usage and usability of one dry powder inhaler compared to other inhalers at therapy start: an open, noninterventional study in Poland and Germany. *Pneumol Alergol Pol*. 2015;83:365–371. DOI: 10.5603/PiAP.2015.0059.
25. Jogi R, et al. In vitro flow rate dependency of delivered dose and fine particle dose of salmeterol-fluticasone propionate Easyhaler and Seretide Diskus with patient flow rates collected in a randomized controlled trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2019;32:88–98. DOI: 10.1089/jamp.2018.1463.
26. Laube BL, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308–1331. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
27. Levy ML, Carroll W, Izquierdo Alonso JL, et al. Understanding Dry Powder Inhalers: Key Technical and Patient Preference Attributes. *Adv Ther*. 2019;36:2547–2557. doi: 10.1007/s12325-019-01066-6.
28. Malmberg P, Everard ML, Haikarainen J, Lahelma S. Evaluation of in vitro and in vivo flow rate dependency of Budesonide/Formoterol Easyhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27(5):329–40. DOI: 10.1089/jamp.2013.1099.
29. Malmberg LP, Pelkonen A, Lahelma S, et al. Patients with asthma and patients with COPD can generate sufficient inspiratory flows via Easyhaler dry powder inhaler [poster]. *BTS Winter Meeting, London, 5–7.12.2018*. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax-2018-212555.330>.
30. Palander A, et al. In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers, Buventol Easyhaler, Inspieryl Turbuhaler and Ventoline Diskus. *Clin Drug Invest*. 2000;20:25–33. <https://doi.org/10.2165/00044011-200020010-00004>.
31. Tamasi L, Szilasi M, Galfy G. Clinical Effectiveness of Budesonide/Formoterol Fumarate Easyhaler, for Patients with Poorly Controlled Obstructive Airway Disease: a Real-World Study of Patient-Reported Outcomes. *Adv Ther*. 2018;35:1140–1152. DOI: 10.1007/s12325-018-0753-6.
32. Vaananen A, et al. In vitro particle characteristics of budesonide containing MDI and DPI products. *Eur Respir J*. 2002;20(38):33–55.
33. Vanto T, et al. Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children. *J Aerosol Med*. 2004;17(1):15–24. DOI: 10.1089/089426804322994424.
34. Zhao X, et al. Expert consensus on nebulization therapy in pre-hospital and in-hospital emergency care. *Med*. 2019;7(18):487. DOI: 10.21037/atm.2019.09.44.
11. Tkachova TM, Okhotnikova OM. Osnovy inhalatsiinoi terapii. Pystroji, shcho dostavliaiut likarski zasoby v dykhalni shliakhy (Basics of inhalation therapy. Devices that deliver drugs to the respiratory tract). *Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2017;2(99):18–31.
12. Ashurst II, et al. Latest advances in the development of dry powder inhalers. *Pharm Sci Technol Today*. 2000;3(7):246–256. DOI: 10.1016/s1461-5347(00)00275-3.
13. Azouz W, et al. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(1):3542. DOI: 10.1089/jamp.2013.1119.
14. Chrystyn H. Closer to an “ideal inhaler” with the Easyhaler. An innovative dry powder inhaler. *Clin Drug Invest* 2006;26:175183. DOI: 10.2165/00044011-200626040-00001.
15. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J*. 2009;18(4):243–249. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00029.
16. Chrystyn H, Haahela T. Easyhaler. Produktova monohrafia (Product monograph). Kyiv, 2020. 57 s.
17. Crompton GK, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med*. 2006;100(9):1479–1494. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.01.008.
18. Galfy G, et al. Inhaler competence and patient satisfaction with Easyhaler: results of two real-life multicentre studies in asthma and COPD. *Drugs R D*. 2013;13(3):215–222. DOI: 10.1007/s40268-013-0027-3.
19. Gardenhire DS, et al. A Guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists, 4th Edition American Association for Respiratory Care. 2017. 55 p.
20. Ghosh S, Ohar JA, Drummond MD. Peak inspiratory flow rate in chronic obstructive pulmonary disease: implications for dry powder inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017;30(5):381–387. doi: 10.1089/jamp.2017.1416.
21. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org (last accessed 17.11.2021).
22. Haikarainen J, et al. Budesonide/formoterol Easyhaler: performance under simulated real-life conditions. *Pulm Ther*. 2017;3:125–138. DOI: 10.1007/s41030-016-0025-z.
23. Haikarainen J, Ryttila P, Roos S, et al. Dose uniformity of Budesonide EasyhalerR under simulated real-life conditions and with low inspiratory flow rates. *Chron Respir Dis*. 2018;15:265–271. DOI: 10.1177/1479972317745733.
24. Hantulik P, et al. Usage and usability of one dry powder inhaler compared to other inhalers at therapy start: an open, noninterventional study in Poland and Germany. *Pneumol Alergol Pol*. 2015;83:365–371. DOI: 10.5603/PiAP.2015.0059.
25. Jogi R, et al. In vitro flow rate dependency of delivered dose and fine particle dose of salmeterol-fluticasone propionate Easyhaler and Seretide Diskus with patient flow rates collected in a randomized controlled trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2019;32:88–98. DOI: 10.1089/jamp.2018.1463.
26. Laube BL, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308–1331. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
27. Levy ML, Carroll W, Izquierdo Alonso JL, et al. Understanding Dry Powder Inhalers: Key Technical and Patient Preference Attributes. *Adv Ther*. 2019;36:2547–2557. doi: 10.1007/s12325-019-01066-6.
28. Malmberg P, Everard ML, Haikarainen J, Lahelma S. Evaluation of in vitro and in vivo flow rate dependency of Budesonide/Formoterol Easyhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27(5):329–40. DOI: 10.1089/jamp.2013.1099.
29. Malmberg LP, Pelkonen A, Lahelma S, et al. Patients with asthma and patients with COPD can generate sufficient inspiratory flows via Easyhaler dry powder inhaler [poster]. *BTS Winter Meeting, London, 5–7.12.2018*. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax-2018-212555.330>.
30. Palander A, et al. In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers, Buventol Easyhaler, Inspieryl Turbuhaler and Ventoline Diskus. *Clin Drug Invest*. 2000;20:25–33. <https://doi.org/10.2165/00044011-200020010-00004>.
31. Tamasi L, Szilasi M, Galfy G. Clinical Effectiveness of Budesonide/Formoterol Fumarate Easyhaler, for Patients with Poorly Controlled Obstructive Airway Disease: a Real-World Study of Patient-Reported Outcomes. *Adv Ther*. 2018;35:1140–1152. DOI: 10.1007/s12325-018-0753-6.
32. Vaananen A, et al. In vitro particle characteristics of budesonide containing MDI and DPI products. *Eur Respir J*. 2002;20(38):33–55.
33. Vanto T, et al. Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children. *J Aerosol Med*. 2004;17(1):15–24. DOI: 10.1089/089426804322994424.
34. Zhao X, et al. Expert consensus on nebulization therapy in pre-hospital and in-hospital emergency care. *Med*. 2019;7(18):487. DOI: 10.21037/atm.2019.09.44.

Надійшла до редакції: 26.11.2021 р.

Прийнято до друку: 02.12.2021 р

О. В. Катілов

ORCIDiD

<https://orcid.org/0000-0002-8321-704X>