

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА ДОСТАВОЧНОГО УСТРОЙСТВА

В настоящее время в соответствии с международными рекомендациями клиницисту оптимально принять решение начать терапию бронхиальной астмы (БА) или хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) с помощью ингаляционных β_2 -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), так как эффективность и безопасность этих препаратов имеет высокий уровень доказательности. Однако на практике врач испытывает значительные трудности с выбором лекарственного средства (ЛС) и типа ингалятора, а также с доступным разъяснением ингаляционной техники. Между тем точное следование больными указаниям врача отражается на комплайнсе и в конечном счете на эффективности терапии.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА ИНГАЛЯТОРА

Приспособления для доставки ЛС в дыхательные пути (ДП) — ингаляторы — должны отвечать следующим потребностям:

- для больных значимыми факторами являются простота в использовании ингалятора, размеры, отсутствие раздражающего действия, вкус, запах и другие свойства (например, стоимость), которые окажут влияние на комплайнс и на эффективность в целом;
- врач должен знать особенности строения ДП и аэродинамики в них, а также количество препарата, достигающее определенных участков ДП при использовании различных типов ингаляторов больными разного возраста и клинического статуса;
- для регуляторных органов важно иметь данные о воспроизводимости доставляемой дозы *in vitro*: если для β_2 -агонистов можно допустить легкую погрешность в точности из-за широкого терапевтического коридора, то для ИГКС высокая воспроизводимость доз обязательна.

Ингаляция порошка является одним из самых надежных и эффективных способов ингаляционной терапии (ИТ), что делает *порошковые ингаляторы* (ПИ) устройствами первой линии для терапии больных БА и ХОЗЛ, особенно на этапе поддерживающей терапии в амбулаторных условиях. Для ингаляции порошка требуется приспособление для доставки ЛС в легкие, которое определяет свойства аэрозоля и его аэродинамику, и собственно фармацевтический продукт с его специфическими физико-химическими свойствами.

Несмотря на кажущуюся простоту проведения ИТ, нужно учесть, что ингалируемый препарат в составе воздушного потока проходит сложный путь до места его отложения и действия, а строение и функциональные особенности ДП сильно различаются в направлении от центра к периферии.

По направлению к периферии не только уменьшается калибр ДП, но также меняется их структура. В зоне ацинуса исчезает гладкая мускулатура, и поэтому состояние респираторных бронхиол и альвеолярных ходов не подвергается влиянию дыхательного цикла. В ацинусах отсутствуют слизистые железы, происходит активная абсорбция жидкости и ЛС, а также продуцируется сурфактант, препятствующий спадению альвеол.

При вдохе воздушный поток развивает большую скорость. Преграда потоку в виде бифуркации трахеи замедляет его и меняет его характер на турбулентный (завихренный), а на периферии, в респираторных бронхиолах (ацинусах), молекулы газа остаются во взвешенном состоянии и, сталкиваясь между собой, движутся хаотично. Таким образом, в процессе вдоха характер движения воздушного потока меняется: будучи ламинарным в трахее, он становится турбулентным в проксимальных и в терминальных бронхах, а далее в ацинусах — хаотичным (броуновское движение).

Из-за действия механических и электростатических сил траектория, по которой движутся частицы ЛС, несколько отличается от оси воздушного потока. В дыхательных путях частицы ЛС подвергаются механическому перемещению и осажению: инерционному, диффузионному и гравитационному.

Вдыхаемый воздух меняет свою вязкость и направление движения по мере поступления в легкие. Крупные частицы (>6 мкм в диаметре) подвержены *инерционному перемещению*, которое нарастает с увеличением вязкости газа, диаметра и массы частиц, поэтому инерционное отложение частиц будет наибольшим в зоне с максимальной вязкостью газа, то есть в крупных ДП.

Диффузионному осажению в большей степени подвергаются мелкие частицы ЛС, сопоставимые по массе с молекулами газа. При каждом их столкновении с молекулой газа изменяется кинетическая энергия и направление движения частиц, их движение становится хаотичным (броуновское движение или диффузия). Максимальное отложение этих частиц происходит на периферии, в ацинусе, где время задержки максимальное.

Частички размером более 0,1 мкм в диаметре подвергаются больше *гравитационному осажению*, чем диффузии. Гравитационное осаждение увеличивается со временем, с увеличением размера и плотности частиц, большее их отложение происходит также на периферии и в зоне ацинуса. Диффузионное и гравитационное осаждение является времязависимым, тогда как инерционное — вязкозависимым.

На осаждение частиц на поверхности ДП оказывают влияние следующие параметры: диаметр и масса частиц, вязкость газа и время его нахождения в ДП. Обычно длительность дыхательного цикла и скорость потока применяются как заменители для параметров времени и вязкости.

Локализация клеток-мишеней и рецепторов к ЛС

Бронхолитики. β_2 -агонисты короткого и длительного действия расслабляют гладкую мускулатуру бронхов посредством стимуляции β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР), в то время как антихолинергические препараты (ипратропий и тиотропий) предупреждают сокращение гладкой мускулатуры, блокируя М-холинорецепторы (М-ХР). Очевидно, что эти препараты должны быть доставлены в те зоны легких, где количество миоцитов и плотность указанных рецепторов максимальны.

Распределение гладкой мускулатуры в дыхательных путях у здоровых людей и больных БА отличается. У здоровых лиц количество гладкой мускулатуры уменьшается в направлении от крупных ДП к периферическим, тогда как у больных БА эта тенденция менее значима при общем увеличении содержания миоцитов во всех бронхах.

С помощью радиографических исследований было показано, что β -АР концентрируются вблизи гладкой мускулатуры бронхов с увеличением их содержания в мелких бронхах. β -АР были найдены в большом количестве и в альвеолах, чем, по видимому, можно обосновать эффективность небулайзерной терапии сальбутамолом при острой тяжелой обструкции.

Плотность М-ХР, в том числе и более специфичных М3-ХР, в легких очень высокая, преимущественно они располагаются в крупных ДП и меньше в периферических. В большом количестве М3-ХР найдены и в железах подслизистого слоя.

ИГКС. У больных БА основной мишенью для глюкокортикостероидов (ГКС) служат эозинофилы. ГКС уменьшают количество циркулирующих эозинофилов и их накопление в легких, их выживаемость и продукцию цитокинов, ответственных за привлечение эозинофилов.

У больных БА количество эозинофилов в ДП резко увеличено. На аутопсии у умерших больных БА было обнаружено увеличение в проксимальных отделах бронхов содержания не только эозинофилов, но и Т-лимфоцитов. Это позволяет предполагать центральную локализацию воспалительного процесса при БА.

В легких рецепторы к ГКС распространены повсеместно, хотя наибольшая их плотность обнаружена в стенках альвеол, на эндотелии сосудов, на миоцитах бронхиальных и легочных сосудов (как у больных БА, так и у здоровых). Небольшое количество рецепторов к ГКС локализуется в эпителии ДП и гладких мышцах.

Таким образом, частицы ЛС должны доставляться в зоны наибольшей плотности клеток-мишеней (гладкая мускулатура, эозинофилы) и рецепторов, то есть к крупным и мелким бронхам, что вполне обеспечивается при (ИТ) с помощью порошковых ингаляторов.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИ

Тип ПИ

Первым успешным однодозовым ПИ был Спихалер для ингаляции династрия кромогликата. В последующем появились ПИ с различным принципом дозирования: однодозовые капсульные (Ротакхалер, Аэролайзер, Хандихалер и др.). Дискхалер — многодозовый ингалятор с диском на 4 или 8 доз, Мультидиск/Дискус (содержит блистер с 60 дозами) и др.

Одним из самых распространенных ПИ является Турбухалер (AstraZeneca, Швеция) — многодозовый ингалятор резервуарного типа (рисунок).



Рис. Устройство порошкового ингалятора Турбухалер

Разовая доза порошка отмеряется простым поворотом диска в нижней части ингалятора (сначала до упора по часовой стрелке, затем в обратную сторону), причем точность дозирования гарантируется независимо от количества препарата, оставшегося в резервуаре. При вдохе воздух проходит через дозирующий диск с отверстиями, где отмеренная доза порошка захватывается потоком и поступает в ингаляционный канал, а затем — к двум спиральным каналам в мундштуке, где создается турбулентный поток воздуха. При интенсивном перемешивании порошка и воздуха порошок диспергируется с образованием мельчайших частичек ЛС диаметром <6 мкм (респираторная фракция). Случайное или преднамеренное превышение установленной дозы препарата исключается, так как избыток порошка автоматически возвращается в резервуар. Турбухалер снабжен счетчиком доз, и больной в контрольном окошке может узнать, сколько доз остается в ингаляторе.

Турбухалер отличается простотой применения (как и другие ПИ, он не требует синхронизировать вдох с активацией ингалятора), а также возможностью проводить ингаляции даже при низких значениях инспираторного потока — от 30 л/мин, что доступно и детям, и больным с тяжелой бронхиальной обструкцией.

Внутреннее сопротивление ингалятора

Внутреннее сопротивление ингалятора отличается у разных ПИ: чем оно выше, тем меньше может быть инспираторный поток, необходимый для эффективной доставки препарата в легкие, и тем меньше потребуются усилия для ингаляции. Это означает, что ПИ с низким внутренним сопротивлением более чувствительны к степени бронхиальной обструкции, чем ПИ с высоким сопротивлением.

При вдыхании препаратов с помощью Турбухалера (ПИ с высоким внутренним сопротивлением — 0,1 см вод. ст./л/мин) потребуется меньший инспираторный поток (около 30 л/мин), чем для Ротакхалера (внутреннее сопротивление 0,04 см вод. ст./л/мин) — около 70 л/мин. Это означает, что больной с выраженной бронхиальной обструкцией сможет эффективно пользоваться Турбухалером, но не Ротакхалером, и это является несомненным преимуществом Турбухалера.

Инспираторный поток и легочная депозиция ЛС

Успех ИТ в большинстве случаев определяется способностью больного создать адекватный инспираторный поток, что зависит от физического и психического состояния пациента. При глубоком и медленном вдохе увеличивается отложение ЛС в периферических ДП, в то время как глубокий и быстрый вдох увеличивает инерционное отложение частиц ЛС в верхних ДП и крупных бронхах, уменьшая доставку ЛС в периферические ДП. Частое и поверхностное дыхание увеличивает потерю ЛС еще и за счет увеличения вентиляции мертвого пространства.

Оптимальный уровень инспираторного потока для ПИ колеблется в пределах 30–120 л/мин. Для Турбухалера он наименьший — 30–60 л/мин, что делает этот ингалятор применимым даже у детей и при тяжелой бронхиальной обструкции: например, при обострениях БА, когда в большей степени снижается экспираторный поток, а инспираторный поток составляет в среднем 60 л/мин (от 30 до 90 л/мин).

Все существующие ПИ функционируют за счет усилия вдоха больного, под действием которого порошок (смесь лактозы с микронизированным ЛС) покидает резервуар (дозированный диск, блистер, капсулу и т.д.). При этом различия в аэродинамических и механических характеристиках ПИ оказывают кардинальное влияние на легочную депозицию частиц ЛС и эффект терапии. Каждая комбинация ингалятора и ЛС разрабатывается компанией только для собственного продукта.

Обычно легочная депозиция препарата из ПИ меньше, чем из дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ). Это было показано в исследованиях с радиоизотопной меткой: легочная депозиция сальбутамола, ингалируемого здоровыми добровольцами через ПИ, составила 12,5 % от номинальной дозы, а через ДАИ — 22 %; у больных БА — 11,4 % (ПИ) и 18,2 %. В то же время легочная депозиция будесонида, определенная измерением системной биодоступности у здоровых добровольцев, при ингаляции из Турбухалера была больше в 2 раза, чем при ингаляции из ДАИ, — 32 против 15 %. Эти данные могут свидетельствовать о том, что частички ЛС из Турбухалера в значительной мере подвергаются диффузионному перемещению в периферические отделы ДП, где происходит их интенсивное всасывание.

Размеры частиц

На эффективность ПИ оказывают размеры частиц, частота и глубина дыхания. Для частиц размером >3 мкм механически

кое столкновение при высокой скорости вдоха может привести к увеличенному отложению ЛС в ротоглотке, гортани, трахеи и крупных бронхах. Поэтому медленный и глубокий вдох увеличивает отложение этих частиц на периферии. Для частиц, которые откладываются гравитационным осаждением (с размерами 0,5–3 мкм), увеличение глубины дыхания приведет к возрастанию депозиции в дистальных отделах легких в результате увеличения времени контакта.

Респираторная фракция (доля частиц препарата диаметром <5 мкм) для ПИ находится в прямой корреляции со степенью отложения препарата в легких, различаясь в зависимости от группы ЛС и используемого ПИ. Например, при ингаляции беклометазона дипропионата из ПИ Изихалер доля частиц диаметром <6,4 мкм составляла 19,9 %, а при ингаляции сальбутамола она увеличивалась до 36 %.

Больной также должен приложить усилие, необходимое для дезагрегации порошка, чтобы образовались респираторные частицы диаметром <5 мкм, которые эффективно будут доставлены в легкие. При производстве порошков ЛС они должны измельчаться для получения размеров частиц, однако в ингаляторе эти частицы могут подвергаться адгезии и образовывать частицы большого размера, которые будут оседать в крупных ДП. Проблема решается использованием вспомогательных веществ (лактозы или глюкозы) в качестве носителя микронизированного препарата, предохраняющего ЛС от агрегации. Лактоза в смеси с микронизированным лекарством успешно применяется в Симбикорте Турбухалере (будесонид + формотерол). В ДП ингалированный препарат освобождается от лактозы и откладывается на слизистой оболочке ДП, в дальнейшем достигая своих клеток-мишеней путем диффузии. Для предотвращения адгезии частицам лактозы придают шаровидную или неправильную с выступами форму. Шаровидная форма лактозы способна перенести на себе большее количество респираторных частиц ЛС, особенно это касается применения больших доз препаратов.

Другой путь решить проблему агрегации ЛС состоит в том, чтобы получить в фармацевтическом продукте из частиц самого ЛС сферические образования диаметром 2–4 мкм, т.е. использовать чистое лекарство без носителя, как сделано в Пульмикорте Турбухалере (содержит будесонид)

Комплајнс

Ошибки в технике ингаляции снижают дозу, доставляемую к рецепторам клеток-мишеней, ухудшая эффективность терапии. Поэтому для успеха ИТ очень важно, чтобы больной понимал суть проводимой терапии, умел правильно пользоваться ПИ и следовал предписаниям врача.

В двухлетнем клиническом исследовании ипратропия у больных ХОЗЛ, где комплајнс оценивался при помощи самоконтроля и измерения веса ингаляторов, было показано, что только 70 % больных следовали предписаниям врача. В других клинических исследованиях, проведенных с использованием электронного мониторинга, было показано, что 40 % больных «недопринимали» ЛС, а 20 % — принимали больше предписанного, причем при использовании ИГКС в виде ПИ средняя ежедневная доза (показатель комплајнса) была выше, чем при применении ДАИ.

О необходимости постоянного обучения больных технике ингаляции и ее контроля свидетельствуют данные о том, что 88 % больных БА и ХОЗЛ делали по крайней мере одну ошибку при использовании ДАИ и ПИ. Через 2 нед после инструктажа у больных снова возникали проблемы с их применением, поэтому обучение и контроль необходимо повторять периодически. Пациенты, которые не могли использовать один тип ингаляторов, успешно справлялись с другим типом. Поэтому нужно выработать рациональную тактику подбора ингалятора, принимая во внимание различные факторы, такие как возраст, способность к обучению и предпочтения больных.

Комплајнс может быть улучшен не только путем регулярного обучения больных, но и за счет меньшей частоты приема ЛС и использования одного ингалятора для поддерживающей терапии и купирования симптомов (в таком режиме может применяться Симбикорт Турбухалер у больных БА).

Вариабельность отложения частиц в легких

Отложение частиц в легких сильно различается у разных ПИ, составляя 5–30 % от отмеренной дозы. Поэтому результаты, полученные при исследовании одного ПИ, нельзя экстраполировать на другой ПИ.

При сравнении двух наиболее распространенных ПИ — Турбухалера и Дискуса (Мультидиска) — были выявлены различия не только по средней легочной депозиции, но еще в большей степени по ее вариабельности. Легочная депозиция будесонида при ингаляции из Турбухалера составила 30,8 % по сравнению с 8 % при ингаляции флутиказона из Дискуса, а вариабельность легочной депозиции была, напротив, меньше — 24,3 против 61,2 %. Аналогичные результаты были получены в исследованиях у взрослых: если легочная депозиция будесонида и ее вариабельность при ингаляции из Турбухалера у здоровых добровольцев составляли 36 и 21 %, а у больных БА — 38 и 9 %, то при ингаляции флутиказона через Дискус эти показатели равнялись 13 и 40 % у здоровых людей, а у больных БА — 14 и 37 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе порошковые ингаляторы бронхолитиков и ИГКС являются средствами первой линии для поддерживающей терапии больных БА и ХОЗЛ. Для оптимизации эффективности терапии врач должен выбирать тип ингалятора с учетом многих параметров: анатомических и функциональных особенностей бронхиального дерева, аэродинамических характеристик ингалятора, количества доставляемого к клеткам-мишеням ЛС и вариабельности легочной депозиции, клинического состояния больного и его способности создать необходимый инспираторный поток. Необходимо регулярно обучать больных технике ингаляции и осуществлять контроль за использованием ингаляторов.

ПИ Турбухалер имеет несомненные преимущества благодаря простоте использования, высокой и стабильной легочной депозиции ЛС, состоящей 20–40 % от номинальной дозы. Ингаляции из Турбухалера осуществляются даже при низких значениях инспираторного потока, которые могут создавать больные БА (в том числе и дети) с различной степенью бронхиальной обструкции, как в стабильном состоянии, так и в период обострения.

По материалам статьи А. Н. Цой. Факторы эффективности ингаляционной терапии и выбор порошкового ингалятора // Атмосфера. Пульмонология и аллергология — 2009. — № 3. — С. 16–22.