

С. Г. Опімах ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Україна

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

С. Г. Опімах

Резюме

Із захворюваннями органів дихання людство стикається протягом свого існування. У намірах їх подолання зародилася інгаляційна терапія, розвиток якої триває дотепер.

В огляді наведено аналіз літератури щодо історії розвитку та перспектив інгаляційної терапії.

Ефективний метод інгаляційного введення ліків люди шукали з давніх часів. Основним засобом лікування легеневих захворювань, зокрема астми, протягом понад 3500 років була аерозольна доставка ліків. У давні часи лікувальні аерозолі часто доставляли шляхом куріння або поміщення трав'яних сумішей у нагріту ємність і вдихання утворених парів. З давнини до сучасності як основну сировину використовували рослини, що містять алкалоїди тропану (такі як *Datura stramonium*, *Hyoscyamus niger* та *oripum*). Удосконалення виробничих можливостей на зорі промислової революції призвело до більш складних методів генерації терапевтичних парів або розпилення лікарських розчинів. Швидкий прогрес у розвитку пристроїв аерозольної терапії спостерігався з 18 століття. Безсумнівний вплив на конструювання небулайзерів мав винахід анестезії, оскільки це ознаменувало початок пошуку пристроїв для ефективного знеболення. Перший дозований аерозольний інгалятор був представлений у 1956 році та значно просунув розвиток терапевтичних аерозолів. Перші дозовані порошкові інгалятори були розроблені у середині 19 століття, але не мали популярності у клінічній практиці до 1990-х років. Підписання Монреальського протоколу в 1987 році призвело до сплеску інновацій, що сформувало поточний ринок інгаляторів. Натепер інгаляційна терапія вийшла за межі не лише лікування бронхообструктивної патології, але й за межі пульмонології. Перспективи її подальшого розвитку полягають як в удосконаленні вже існуючих молекул лікарських засобів і доставкових пристроїв, так і в створенні нових із залученням цифрових технологій.

Ключові слова: інгаляційна терапія, доставкові пристрої, інгалятор, небулайзер, дозований аерозольний інгалятор, дозований порошковий інгалятор, історія пульмонології.

Укр. пульмонол. журнал. 2025;33(1):61–72.

Опімах Світлана Генріхівна

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології
захворювань легень

Старший науковий співробітник

Канд. мед. наук

10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна

Тел./факс: 380 44 275-27-33, opimakh@ifp.kiev.ua

Протягом життя людина дихає повітрям, якість якого не здатна самостійно оцінити та покращити. Дихальні шляхи мають складну високорозвинену систему захисту, при перевантаженні або порушеннях в якій виникають респіраторні захворювання. Їх лікування за допомогою системного введення ліків не завжди ефективне, може вимагати застосування високих доз і призводити до побічних ефектів [1]. Легенева система доставки ліків є найбільш прямим, ефективним і локалізованим шляхом лікування респіраторних захворювань. Легенева доставка ліків має багато переваг порів-

HISTORY OF THE DEVELOPMENT AND FUTURE OF THE INHALATION THERAPY

S. G. Opimakh

Abstract

Throughout its existence, humanity encounters respiratory diseases. In an attempt to overcome these diseases, inhalation therapy was born, continuing to develop nowadays.

The review analyses the literature data on the development and future of the inhalation therapy.

Humans seek for an effective method of inhaling drugs since ancient times. The aerosol drug delivery has been the mainstay of treatment for pulmonary diseases, particularly asthma, for over 3500 years. In ancient times, therapeutic aerosols were often delivered by smoking or by placing herbal mixtures in a heated container and inhaling the vapors. From ancient times to the present day, plants containing tropane alkaloids (such as *Datura stramonium*, *Hyoscyamus niger*, and *opium*) have been used as the main raw materials. Improvements in manufacturing capabilities at the dawn of the Industrial Revolution led to more sophisticated methods of generating therapeutic vapors or atomizing drug solutions. Rapid progress in aerosol therapy technology has been observed since the 18th century. The development of nebulizers was undoubtedly influenced by the invention of anesthesia, as it marked the beginning of the search for devices for effective pain relief. The first metered-dose aerosol inhaler was introduced in 1956 and significantly advanced the development of therapeutic aerosols. The first dry powder inhaler was developed in the mid-19th century. It did not gain popularity in clinical practice until the 1990s. The signing of the Montreal Protocol in 1987 led to a surge of innovation in the development of inhalers, which formed the current inhaler market. Nowadays, inhalation therapy has gone beyond the treatment of obstructive lung diseases, and far beyond pulmonology as well. The prospects for its further development lie both in the improvement of existing drug molecules and delivery devices, and in the creation of new ones with the use of the digital technologies.

Key words: inhalation therapy, delivery devices, inhaler, nebulizer, metered-dose inhaler, dry powder inhaler, history of pulmonology.

Ukr. Pulmonol. J. 2025;33(1):61–72.

Svitlana G. Opimakh

SO "National scientific center of phthisiology, pulmonology and allergology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine"

Department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases

Senior research associate

MD, PhD

10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Tel./fax: 380 44 270 27 33, opimakh@ifp.kiev.ua

няно з традиційними шляхами (наприклад, пероральним і внутрішньовенним), включно з вищою концентрацією препарату у легенях, потребою у меншій дозі ліків, з меншою кількістю побічних ефектів, уникненням шлункової абсорбції та портальної циркуляції, швидшим початком дії, неінвазивністю з низьким ризиком інфікування порівняно з ін'єкціями [2]. Натепер ми обґрунтовано вважаємо, що інгаляційна терапія — це сучасний підхід до доставки лікарських засобів. І разом з тим — це кілька тисяч років історії з часів Стародавнього світу та поява численних геніальних пристроїв і багатообіцяючих ліків [3].

Метою роботи є дослідження історії розвитку та перспектив інгаляційної терапії за даними літератури.

© Опімах С. Г., 2025

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2025-33-1-61-72

Доставка інгаляційних ліків у Стародавньому світі та Середньовіччі до промислової революції

За різними даними історія інгаляційної терапії бере початок від 4 до 3,5 тисяч років тому. Вдихання парів ладану, ароматичних олій, смол та парфумів для зміни свідомості або як частина релігійних церемоній відоме із стародавніх культур. Перша відома згадка про доставку парів з метою лікування зустрічається в сувої давньоєгипетського папірусу (папірус Еберса), датованому ~1554 роком до нашої ери, медичному творі, який відносять до найстаріших із відомих збережених рукописів. У цьому папірусі викладена порада для пацієнтів, котрим важко дихати, вдихати пару, утворену при нагріванні частин рослини блекоти чорної (*Hyoscyamus niger*) на гарячих цеглинах. Блекота чорна — це листяна квіткова рослина, яка містить алкалоїд атропін, блокатор М-холіно-рецепторів. Після того, як траву поміщали на розігрітий камінь, її накривали посудиною з перфорованим дном, і пацієнт вдихав пари через отвір за допомогою стебла очерету (рис. 1) [4].

Окрім парів, для лікування використовували дим рослинних препаратів, які містять сильнодіючі алкалоїди з антихолінергічними бронхолітичними властивостями, особливо дурману (*Datura stramonium*). Коріння дурману подрібнювали разом з іншими матеріалами, такими як імбир і перець, готували пасту, наносили на очерет, далі сушили і курили через люльку. Історія інгаляційної терапії зародилася не тільки на теренах Африки та Азії, але й корінні народи Центральної та Південної Америки виготовляли трубки та пристрої для вдихання диму тютюну та інших рослин [3].

Стародавньою формою інгаляційної доставки ліків було куріння опіуму для терапевтичних і розважальних цілей. Затверділі шумерські глиняні таблички віком 8000 років є найдавнішими рецептами опію. Вважається, що опіумний мак почали вирощувати серед шумерського народу Нижньої Месопотамії, далі ця практика поширилася серед асирійців і вавилонян, які, у свою чергу, передали її єгиптянам. До 1300 року до нашої ери вирощування опіуму поширилося в Єгипті, Карфагені, а пізніше і у Європі. Згадка про куріння опіуму в Південній та

Центральній Америці датується 1500, а в Китаї — 1100 роком до нашої ери. Стародавні греки, індійці, китайці, єгиптяни, римляни, араби, європейці епохи Відродження вважали опіуми прийнятними ліками — панацеєю від усіх хвороб [6, 7].

Вдихання диму для лікування астми описано в працях індійських лікарів Чараки (Charaka) та Сушрути (Sushruta), які документально датуються приблизно 600 роком до нашої ери. У цих творах містяться докладні інструкції щодо приготування трав'яних композицій, у тому числі із дурману, які можна курити за допомогою люльки або сигарет для полегшення симптомів астми. Чарака також описав спалювання трав'яних композицій у чаші, доповненій іншою посудиною нагорі із вставленою в неї трубкою для вдихання парів та диму. Описані Сушрутою терапевтичні ефекти та токсичність дурману відповідають властивостям атропіну. Вважають, що витоки цієї терапії можуть датуватися ще 2000 роком до нашої ери з ранньої традиційної аюрведичної медицини. На додаток до вдихання дурману, у своїй медичній книзі першого століття нашої ери індійський лікар Чарака Самхіта (Charaka Samhita) описує низку методів лікування астми, які включають парову інгаляцію та куріння сигар з пасти куркуми, касії (сени), кориці, коренів рицини, лаку, червоного миш'яку, деодару (кедру), жовтого орпіменту (аурипігменту) і нардусу (біловусу), змащених топленим маслом [4].

Відомий грецький лікар Гіппократ (Hippocrates, 460–377 pp. до н. е.) описав пристрій для вдихання парів з метою лікування ряду захворювань. Пристрій складався з каструлі та кришки з отвором, крізь який можна було помістити тростину для вдихання парів, що утворювалися із зварених в оцті та олії трав і смол. У другому столітті нашої ери грецький лікар Гален Пергамський (Galen of Pergamon) описав вдихання порошкоподібних ліків для полегшення проблем з носом і грудною кліткою. Гален описав вдихання порошоків мирри та горіха в гортань через зігнуту тростину для лікування стенокардії та приписує походження цієї практики Ескулапу, богу медицини та цілення [3].

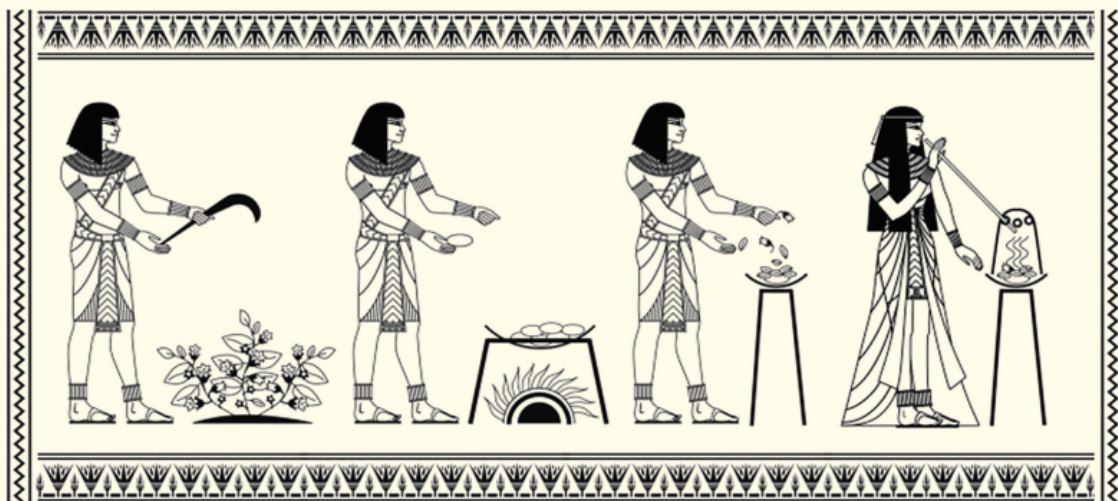


Рис. 1. Схематичне зображення найдавнішого відомого способу доставки інгаляційних ліків — вдихання парів через стебло очерету [5]

Ефедра (відома в Китаї як Ма Huang), хоча й не застосовувалася інгаляційно, відігравала ключову роль у лікуванні астми протягом тисяч років. У китайській медичній книзі «Ней Цзин, Nei Ching», написаній Хуан-Ті (Huang-Ti) приблизно за 1000 р. до н. е., описано використання ліків Ма Хуан для лікування астми. Пізніше було показано, що Ма Хуан, яку зазвичай застосовували всередину у вигляді чаю, містить активний інгредієнт ефедрин. Ефедрин, який пізніше буде виділено з ефедри японським хіміком Нагайосі Nagai (Nagayoshi Nagai) в 1885 році, широко використовувався для лікування кашлю та респіраторних захворювань до 1950-х років, коли його почали витісняти інші бронходилататори з покращеним профілем безпеки. У Стародавньому Єгипті для інгаляцій використовувалася Амі зубна (Ātmmi visnāga), багата хеллінами. Ця рослина є попередником кромоглікатів, використання яких у терапії астми почалося лише в 1960-х роках [7].

У період між падінням Риму (476 р. н. е.) і початком промислової революції (приблизно 1760 р. н. е.) було відносно небагато серйозних інновацій у доставці терапевтичних аерозолів, загалом вони значною мірою поклалися на практики, розроблені до п'ятого століття нашої ери, і на фітотерапію з використанням різних рослин [4].

Доставка терапевтичних аерозолів з 1760 по 1955 рік

З початком промислової революції в 1760 році нові виробничі можливості та технічні відкриття проклали

шлях для ідентифікації нових лікувальних речовин та розробки методів ізоляції активних інгредієнтів для підвищення їх ефективності та безпеки [5].

Парові інгалятори

Наприкінці 1700-х і протягом 1800-х років інгаляційна доставка ліків продовжувала покладатися на вдихання лікарських парів. Поняття «лікарська пара» є спрощеним, оскільки деякі з методів, що використовувалися протягом цього періоду, призводили до утворення крапель аерозолу або через конденсацію насиченої водяної пари в системі, або через розпилення лікарського розчину (наприклад, коли розчин кип'ятять або пропускають через нього повітря). Тобто терапевтичні ефекти цих методів, імовірно, були обумовлені як властивостями пари, так і аерозольних крапель [5].

Англійського лікаря Джона Маджа (John Mudge) вважають першою людиною, яка використала слово «інгалятор». Інгалятор Маджа, винайдений ним у 1778 році, являв собою олов'яну кружку з кришкою з мундштуком і просвердленими через ручку отворами для повітря. Коли пацієнт вдихав через мундштук, повітря втягувалося через отвори в ручці та проходило через рідину у посудині (рис. 2). Мадж писав про застосування гарячої водяної пари з додаванням опію як про ліки від катарального кашлю. Завдяки наявності клапана на кришці пацієнти могли тримати губи навколо мундштука та вдихати і видихати через трубку подібно до багатьох сучасних небулайзерів [8].



Рис. 2. Рисунок (а) і світлини (b) інгалятора Маджа [5, 8]



Рис. 3. Керамічні інгалятори [10]

З 19 століття стали популярними численні моделі керамічних інгаляторів, котрі мали схожу до інгалятора Маджа конструкцію, що ґрунтувалася на пасажі повітря крізь теплу воду або настій (рис. 3) [9]. Окрім інгаляторів в той час використовувалися й інші підходи для створення лікарських парів, наприклад, наливання лікувального розчину на губку [3].

З поширенням пристроїв для генерування лікарських парів збільшувалися пропозиції рекомендованих методів лікування. У 1834 році сер Чарльз Скудамор (Charles Scudamore) запропонував нагрівати йод і болиголов (коніум) у воді та вдихати пару протягом 15–20 хвилин тричі на день для лікування туберкульозу або інших легеневих захворювань. У виданні 1867 р. Британська фармакопея містила докладні інструкції щодо отримання різних лікувальних розчинів для інгаляцій, включаючи синильну кислоту для лікування кашлю, хлор для лікування туберкульозу, болиголов для лікування кашлю, креазот для лікування туберкульозу та бронхіту, йод для лікування туберкульозу, фарингіту та ларингіту. Включення цих методів лікування до Британської фармакопеї демонструє, що на той час вони отримали широке визнання [3].

Історія інгаляційних анестетиків

Відкриття та розробка інгаляційних анестетиків зіграло ключову роль у медичній та світовій історії. Описи речовин, отриманих із коноплі, насіння маку та кореня мандрагори, котрі даються перед операцією та змінюють сенсоріку, відомості про їх спалювання та вдихання, щоб викликати снодійні та паралітичні ефекти, відносяться до цивілізацій стародавнього Єгипту та долини Інду. Діетиловий ефір є першим інгаляційним анестетиком. Вважається, що він був відкритий Раймондом Луллі (Raymond Lully), іспанським алхіміком 13 століття, внаслідок експериментів з комбінаціями сірчаної кислоти та вина. У 1842 році Кроуфорд Вільямсон Лонг (Crawford Williamson Long) встановив важливий зв'язок між ефіром і хірургічною анестезією, використовуючи рушник для введення ефіру під час видалення пухлини шиї. Однак Лонг опублікував свої відкриття лише в 1849 році, що коштувало йому визнання як першовідкривача анестезії. В 1845 році була влаштована демонстрація використання оксиду азоту для знебо-

лення видалення зубів в Массачусетській лікарні. Сам оксид азоту було відкрито у 1772 році англійським хіміком Джозефом Прістлі (Joseph Priestly), а безпечні властивості цього газу стали відомі на початку 1800-х років [11].

У 1846 році Вільям Томас Грін Мортон (William Thomas Green Morton) почав експериментувати з інгаляційним ефіром після того, як дізнався про його знеболювальну дію на шкіру. Він успішно використовував його для анестезії пацієнтів під час стоматологічних процедур. В амфітеатрі Bullfinch лікарні штату Массачусетс, пізніше відомому як «Ether Dome», 16 жовтня 1846 року, який тепер відзначається як День ефіру, Мортон ввів анестезію пацієнту, котрому видаляли пухлину щелепи. Того дня Мортон також продемонстрував розроблений ним інгалятор, який складався з великої скляної колби, що містила губку, змочену ефіром, і носик, через який пацієнт міг вдихати (рис. 4) [11].

У цей час в Единбурзі, Шотландія, акушер Джеймс Янг Сімпсон (James Young Simpson) почав використовувати ефір для полегшення болю при пологах, але був незадоволений його результатами. За пропозицією Девіда Волді (David Waldie) Сімпсон спробував використати хлороформ як альтернативу. Його дім в Единбурзі слугував місцем для експериментів, «випробувальних вечірок», де відбувалися регулярні зустрічі друзів і колег Сімпсона, і де вони разом споживали певну кількість нових хімічних речовин, щоб побачити побічні ефекти від ліків і чи можуть вони бути корисними, в тому числі для можливого анестезуючого ефекту. Разом зі своїми колегами, доктором Томасом Кейтом (Thomas Keith) і доктором Метьюзом Дунканом (Mathews Duncan), у власній їдальні Сімпсон проводив досліди з використанням різних розчинників. У кожному випадку невелику кількість рідини з досліджуваною речовиною поміщали в чашку і занурювали в гарячу воду, щоб збільшити її летучість. Сімпсон і його помічники вдихали пари і записували ефект. Завдяки цим експериментам на одній із таких вечірок 4 листопада 1847 року Сімпсон відкрив анестезуючу властивість хлороформу. Після вдихання хімічної речовини трихлорметан, широко відомої як хлороформ, колеги спочатку відчули веселий, жартливий настрій, а після короткого запаморочення всі троє впали в глибокий наркоз (рис. 5) [13].



Рис. 4. Інгалятор ефіру Мортон (1846) [12]



Рис. 5. Ранок після хлороформної вечірки Джеймса Янга Сімпсона (на колінах, ліворуч) [14]

З усіх віх і досягнень у медицині подолання болю є одним із небагатьох, які потенційно вплинули на кожну людину у світі. Сучасна хірургія та користь, яку вона приносить, були б неможливі без практичних досягнень у сфері інгаляційної анестезії 19 сторіччя [15].

Попередники дозованих інгаляторів

Остання половина 19 століття ознаменувалася появою небулайзерів, дозованих порошкових інгаляторів (ДПІ), прогресом у комерціалізації сигарет проти астми та рядом інших технологій. Одним із нововведень стало пряме розпилення лікувальних розчинів у дихальні шляхи. У 1852 році Айра Воррен (Ira Warren) продавав набір, що складався зі шприца для душу гортані, глотки та носа для нанесення водного розчину нітрату срібла для лікування катару носа та горла. У 1890 році Дж. Маунт Бліер (J. Mount Bleyer) опублікував статтю, в якій описував подібний підхід, який, як він стверджував, здатний вводити такі ліки, як нітрат срібла, йод, дубильна кислота та перекис водню глибше в бронхи [3].

Вдихання парів палаючого нітрового паперу (який утворює аміак під час горіння) було рекомендовано Генрі Хайдом Солтером (Henry Hyde Salter) у його відомій книзі 1860 року «Про астму, її патологію та лікування». У 1890-х роках був доступним інгалятор Wyeth Pencil як портативний і зручний засіб для лікування різних захворювань, включаючи катар, бронхіт і круп. Цей інгалятор містив кристали ментолу та обертовий ковпачок з отворами, який, будучи в належній орієнтації, дозволяв повітрю проникати через отвори та рухатися над кристалами для випаровування ментолу, щоб дозволити пацієнту вдихнути пару [3].

Ще одним цікавим нововведенням у цей період був патент Хелбінга (Helbing) та Перча (Pertch) у 1899 році на генератор рідкого аерозолу на основі пропеленту, який використовував етил або метилхлорид (тепер вважається токсичним при вдиханні) як пропелент для розпилення рідини. Винахід використовував тепло руки для підвищення тиску пари цих рідин і забезпечував достатній тиск для розпилення препарату через невеликий отвір.

Інгалятор Хелбінга та Перча був багато в чому попередником дозованого аерозольного інгалятора під тиском (ДАІ), який змінив лікування легеневих захворювань, коли був представлений у 1956 році [5].

Сигарети проти астми

Індійські витоки терапії димом для лікування респіраторних захворювань датуються принаймні 600 роком до нашої ери. Після того, як цей метод лікування був представлений у Сполучених Штатах філадельфійським лікарем Семюелем Купером (Samuel Cooper) у 1797 році та у Великій Британії у 1802 році генералом Гентом (Gent) після його повернення з Індії, дим страмонію швидко став популярним засобом лікування астми в 1800-х роках у Європі та Сполучених Штатах. Препарат увійшов в ортодоксальні фармакопеї Європи у першій половині 19 століття, його алкалоїдний компонент був ідентифікований як атропін у 1833 році [9]. Спочатку лікування курінням підбиралося індивідуально для конкретного пацієнта, однак на рубежі 20-го століття почалося масштабне комерційне виробництва сигарет для продажу у Європі, Сполучених Штатах і Китаї (рис. 6). Деякі сигарети включали інші складники, такі як листя чаю, горіхи коли, трава лобелії та листя беладони, що містить атропін. У рекламі сигар Cigares de Joy для швидкого полегшення симптомів астми, свистячого дихання та зимового кашлю зазначалося, що вони «приємні для вживання, ефективні і нешкідливі за своєю дією, їх можна безпечно курити жінкам і дітям» [5].

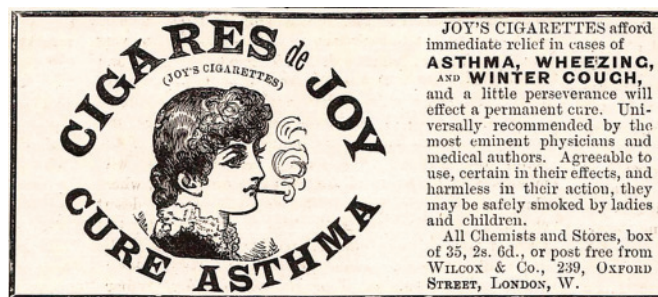


Рис. 6. Приклад реклами сигар Cigares de Joy [16]

На той час терапевтичний вплив сигаретного диму, що містить атропін, був дієвим і відносно швидким. Надзвичайно тонка природа горючих аерозолів сигаретного диму призводила до виняткового відкладення в легенях, яке, ймовірно, значно перевищувало ефективність інших систем доставки в першій половині 20-го століття. Як результат, терапевтична користь від сигарет проти астми могла значно перевищувати їх потенційну шкоду, і таке лікування підтримувалося лікарями [5]. Окрім сигарет, використовували порошок, який клали в блюдце і спалювали, а дим вдихали, лікування подібними інгаляціями було дуже популярним. Для цього застосовували дим ментолу, креозоту, скипидару, камфори, евкаліпта, бальзаму сосни або гірчиці [9].

Поява атомайзерів і небулайзерів

Винахід і вдосконалення пристроїв, які перетворюють лікарську рідину на дрібні краплі для інгаляції, став значним прогресом. Ці пристрої можна розділити на атомайзери та небулайзери. Атомайзери можуть використовувати різні підходи, щоб розбити рідину на дрібні частинки, але їм не вистачає системи перегородок пізніших пристроїв — небулайзерів, і вони генерували грубі аерозолі, з яких лише невелика частина крапель була достатньо маленькою, щоб осідати в легенях. Небулайзери — це атомайзери, які містять систему перегородок для видалення грубих крапель із повітряного потоку і таким чином створюють аерозолі, частинки яких досягають легень. Великі краплі, які стикаються з перегородкою, потрапляють назад у резервуар для повторного розпилення [17].

Атомайзери були розроблені в середині 1800-х років у Франції як продукт парфумерної промисловості та відповідь на моду вдихати термальну воду в спа-центрах. Доктор Офон Еж-Ле Бен (Aurphon Eugé-les Bain) винайшов розпилювач у 1849 році, а в 1858 році Жан Салес-

Жіронс (Jean Sales-Girons) представив портативний небулайзер, який назвав пульверизатором (рис. 7). Винахід, за який доктор Салес-Жіронс отримав срібну премію Паризької академії наук, використовував насос для забору рідини з резервуару, розпилення через невелику насадку та утворення дрібного спрею [7].

У 1862 році німецький лікар Бергсон (Bergson) розробив інший підхід до розбиття рідини на дрібні краплі. У його пристрої під назвою Hydrokonium високошвидкісний повітряний струмінь, створений за допомогою гумового нагнітачу повітря, проходив безпосередньо над іншою трубкою, крізь яку рідина втягувалася та розпилювалася. Цей підхід, який потім широко застосовували в багатьох інших розпилювачах і сучасних струмінних небулайзерах, ґрунтується на принципі, описаному у 1738 році швейцарським фізиком Даніелем Бернуллі (Daniel Bernoulli) та використаному італійським фізиком Джованні Баттістою Вентурі (Giovanni Battista Venturi) [5, 9].

Пристрої, які застосовують принцип Вентурі, використовували різноманітні джерела для забезпечення високошвидкісного потоку повітря під тиском для розпилення лікарських розчинів. На додаток до Hydrokonium Бергсона, який використовував ножні сильфони для забезпечення повітряного потоку, Соліс-Коен (Solis-Cohen) описав паровий розпилювач Siegle, який використовував вогонь для створення пари як джерела повітряного потоку під тиском [17].

На початку 20-го століття удосконалення у виробництві гуми дозволило розробити зручні портативні скляні небулайзери, які приводилися в дію від гумових нагнітачів повітря. У 1930-х рр. в Німеччині був розроблений компресорний небулайзер, пневмостат, що використовував стиснене повітря для генерації аерозолі. Це обладнання мало реостат, що дозволяло регулювати електрич-



Рис. 7. Пульверизатор Салеса-Жіронса [9]



ну напругу, що живить компресор. Приблизно у той час у London Inhalatorium запрацювала процедурна кімната, у якій використовувався небулайзер, що живився від балона зі стисненим киснем, для вдихання парів адреналіну, ментолу, евкаліпта, скипидару та інших ліків [9, 17].

Перший пластиковий небулайзер, небулайзер Wright, був представлений у 1950-х роках. Пластмасова сировина дозволила підвищити точність отвору Вентурі та створювати набагато більш тонкі спреї, здатні потрапляти глибоко у легені, що призвело до продуктивності, подібної до сучасних небулайзерів. Таким чином, протягом ста років з 1850 до 1950 технологія небулайзерів просунулася від прототипів до пристроїв, здатних доставляти аерозолі, які ефективно глибоко вдихаються [17].

Ранні ДПІ

Перший відомий ДПІ був винайдений бостонським лікарем Айрою Воррен (Ira Warren) у 1852 році. Скляний інгалятор складався з внутрішньої трубки з тонкими отворами, в яку поміщався порошок. Внутрішня трубка була укладена в зовнішню трубку з мундштуком. Внутрішню трубку повертали вручну, коли пацієнт вдихав, у результаті чого порошок розпилювався через отвори та доставлявся пацієнту через мундштук. У патенті Воррен стверджував, що порошковий інгалятор призначений для вдихання ліків у горло та легені та, в той же час, для запобігання їх осіданню в порожнині рота. Інгалятор продавався за 1 долар. Флакон порошку для інгаляцій (нітрату срібла, сульфату міді або нітрату ртуті) можна було придбати за 0,50 доларів [5].

Цікавим раннім пристроєм ДПІ була карболова димова куля Carbolic Smoke Ball, винайдена Фредеріком Роу (Frederick Roe) в 1889 році. Пристрій складався з порожнистої кулі діаметром ~ 5 см, виготовленої з індійської гуми з ситом на отворі для дезагрегації порошку. Всередині кулі містився порошок із солодки, морозника та карболової кислоти. Коли пацієнт стискав гумовий нагнітач, порошок проходив крізь сито, аерозолювався та деагломерувався подібно до Роталалеру, представленому приблизно століттям пізніше [7].



Рис. 8. AsthmaNefrin [9]

Іншим помітним ДПІ в цю епоху був запатентований у 1864 році Альфредом Ньютоном (Alfred Newton's) ДПІ для доставки мілко подрібнених порошків. Ньютон відкрив важливість мінімізації впливу вологи на порошок для досягнення їх ефективної доставки в легені [7].

Першим комерційно успішним ДПІ був Aerohalor, розроблений Мак Філдсом (Mack Fields) з Abbott Laboratories. Його застосовували для доставки β -агоніста ізопреналіну сульфату під торговою маркою Norisodrine®, а також пеніциліну для лікування респіраторних інфекцій. Пристрій використовував сталеву кульку, яка рухалася і постукувала по картриджу з препаратом для розпилення порошку коли пацієнт вдихав. Прилад мав мундштук або носовий адаптер залежно від бажаного шляху доставки [5].

Попередники сучасної ери фармацевтичних аерозолів

Перша половина 20-го століття примітна відкриттям нових ліків. Прийняття Закону про харчові продукти та ліки (Food and Drug Act) 1906 року сприяло розвитку контрольованих клінічних випробувань для оцінки ефективності різних терапевтичних аерозолів [5].

Двома особливо важливими класами ліків, вперше доставленими через аерозоль у цей період, були β -агоністи та глюкокортикостероїди (ГКС). У 1900 році Соломон Соліс-Кое (Solomon Solis-Cohen) продемонстрував, що прийом таблеток екстракту надниркової залози, який, ймовірно, містить як β -агоніст адреналін, так і ГКС кортизон, викликає бронходилатацію. У 1910 році Баргером (Barger) і Дейлом (Dale) була показана терапевтична ефективність вдихання адреналіну для лікування астми [7].

Розчин адреналіну хлориду використовувався у 1930-х роках як бронхолітичний засіб і розпилювався за допомогою небулайзерів зі скляною колбою, таких як Parke-Davis Glaseptic, а в 1940-х роках — за допомогою небулайзерів із пластиковою колбою, таких як AsthmaNefrin (рис. 8). В інструкціях AsthmaNefrin зазначено, що «прилад перетворює розчин у такий тонкий туман, що він фактично плаває в повітрі. Ви вдихаєте його так само легко, як вологий морський бриз» [9]. β -агоніст ізопреналін (ізопротеренол), що доставлявся за допомогою Aerohalor ДПІ, вперше був комерційно випущений у 1948 році. Неселективні β -адренергічні агоністи були ефективними бронходилататорами, але мали значні побічні ефекти [18].

Перше опубліковане дослідження використання інгаляційних ГКС (ІКС) — це робота Рідера (Reeder) та Маккея (Mackay) в 1950 році, яка продемонструвала, що небулайзерний кортизон був ефективним для полегшення симптомів бактеріальної пневмонії. У 1951 році Гельфанд (Gelfand) продемонстрував ефективність інгаляційного кортизону для лікування астми [3].

Постачання терапевтичних аерозолів з 1956 по 1986 рік

Період з 1956 по 1986 рік ознаменувався впровадженням фармацевтичних аерозольних пристроїв, які широко використовуються сьогодні. У квітні 1955 року молода дівчина на ім'я Сюзі Мейсон (Susie Maison) була

незадоволена своїм небулайзером з грушою для стискання, який вона використовувала для лікування астми, і запитала свого батька, Джорджа Мейсона (George Maisson), доктора медичних наук, президента Riker Laboratories, «Тату, чому не можна помістити мої ліки від астми в балончик, як лак для волосся?» Випадкове просте запитання призвело до розробки важливого нового доставкового пристрою, ДАІ, що покращила якість життя сотень мільйонів людей у всьому світі та врятувала незліченну кількість людських життів. Протягом 2 місяців після запитання Сьюзі лабораторії Riker почали клінічні випробування препаратів ДАІ ізопротеренолу та адреналіну з використанням розчинів (розроблених Ірвінгом Порушем (Irving Porush) з Riker), що містять суміш Freon 12™ і Freon 114™ з 35 % етанолу. 12 січня 1956 року було подано заявки на нові ліки для Medihaler Epi (епінефрин) і Medihaler Iso (ізопротеренон). Після схвалення 9 березня 1956 року Medihaler Epi та Medihaler Iso обидва продукти до кінця місяця надійшли у продаж. Перша клінічна оцінка ДАІ серед 42 астматиків свідчила, що 30 пацієнтів отримали від хорошого до відмінного полегшення симптомів, а п'ять — достатнє полегшення. Ця відповідь на терапію Medihaler була чудовою з огляду на те, що більшість пацієнтів не мали вдалої реакції на інші загальноприйняті терапевтичні заходи [5].

Підбадьорений успішним запуском Medihaler Iso та Epi, Riker почав застосовувати їх платформу ДАІ для інших показань. Medihaler Nitro (октил нітрит) був випущений наприкінці 1956 року для лікування стенокардії. Хоча він був терапевтично ефективним (припиняв напади стенокардії приблизно через 20 секунд після вдихання), його вилучили з продажу на початку 1958 року, оскільки більшість пацієнтів були готові терпіти кілька хвилин болю, перш ніж дочекатися полегшення, але віддавали перевагу таблеткам нітрогліцерину, а не використанню інгалятора. Перший назальний спрей, Medihaler Phen, був випущений навесні 1957. Medihaler Phen був потрійною комбінованою терапією, яка доставляла фенілефрин, неоміцин і гідрокортизон, і був першою лікарською формою ДАІ, в якій препарати містилися у вигляді суспензій, оскільки розчини з 35 % етанолом подразнювали ніс. Medihaler Ergotamine був схвалений для лікування головного болю та мігрені в 1959 році. Medihaler Duo, перша комбінована терапія ДАІ для лікування астми, доставляв ізопротеренон гідрохлорид і фенілефрин бітарtrat і був схвалений у 1962 році [5].

Наприкінці 1950-х і в 1960-ті роки досліджували широкий спектр ліків для доставки за допомогою ДАІ, але більшість з них так і не вийшли на ринок. Було продемонстровано, що препарати інсуліну ДАІ викликають гіпоглікемічну реакцію, але розробка не була продовжена, оскільки така доставка вважалася надто варіативною для безпечного використання людьми. Серед інших складів ДАІ досліджували вакцину проти туберкульозу БЦЖ (Bacillus Calmette–Guérin), живу вакцину проти кори, метилфенідат для лікування синдрому дефіциту уваги та трифторидотрипентин як засіб від похмілля [5].

У міру накопичення досвіду про те, що деякі пацієнти відчувають труднощі з синхронізацією активації ДАІ з вдихом, стала очевидною доцільність ДАІ, що активується

ся диханням. Перший ДАІ, що активується вдихом, Autohaler, був комерційно розроблений Riker у 1970 році як Duohaler (ізопротеренолу гідрохлорид і фенілефрин бітарtrat), а незабаром за ним з'явився Iso-Autohaler (ізопротеренон) [2].

Ранні ДАІ були відносно неефективними і призводили до того, що значна частина доставленого аерозолу складалася з великих крапель, які осідали в роті та горлі пацієнта. У 1958 році Франклін (Franklin) та ін. показали, що відкладення в ротовій порожнині та горлі можна значно зменшити за допомогою додаткових пристроїв — у їхньому випадку пластикової трубки діаметром 1 дюйм і довжиною 14 дюймів. Лікарі навчали пацієнтів використовувати різноманітні саморобні пристосування, включаючи порожні пляшки з-під оцту, трубки від туалетного паперу, пластикові стаканчики та паперові пакети. Першим трубчастим спейсером, який широко використовувався, був Breathancer®, представлений Ciba-Geigy наприкінці 1970-х років. Починаючи з кінця 1970-х років були розроблені клапанні спейсери, щоб допомогти утримувати аерозоль перед вдиханням для пацієнтів із поганою координацією. На додаток до зменшення відкладень у роті та горлі спейсери сприяли збільшенню депозиції ліків у дрібних дихальних шляхах [7].

Важливим проривом у лікуванні астми в цей період стало впровадження сальбутамолу, першого селективного β_2 -агоністу. Дослідження на початку 1960-х років виявили, що β -адренорецептори мають два підтипи: β_1 -рецептори, які в основному знаходяться в серці, і β_2 -рецептори, які в основному знаходяться в бронхах. Попередні β -агоністи, такі як ізопреналін, ефективно викликали бронходилатацію, але мали значні побічні ефекти, такі як тахікардія, через відсутність β_2 селективності. Дослідники з Allen & Hanburys створили сальбутамол, аналог ізопреналіну, який мав у 500 разів більшу ефективність відносно β_2 порівняно з β_1 рецепторами. Вентолін, ДАІ, що доставляє сальбутамол, був комерційно запущений у 1968 році, а потім з'явилися розчини сальбутамолу для небулайзерів та ДПІ. Сальбутамол став критично важливою рятівною терапією для мільйонів пацієнтів з астмою [19].

У 1970-х і 1980-х роках популярність ДАІ продовжувала зростати. У 1972 році комерціалізували перший беклометазону дипропіонат ДАІ в Європі, і у 1982 році — у Сполучених Штатах. У 1973 році з'явився Алуцент (метапротеренон сульфат). Аеробід (флунізолід) був представлений у 1984 році, атровент (іпратропіум бромід) — у 1986 році [19].

У період з 1956 по 1986 рр. відбувся прогрес у технологіях ДПІ та небулайзерів. У 1967 р. у Сполученому Королівстві був представлений ДПІ кромоглікату натрію, Spinhaler, котрий доставляв порошок з желатинової капсули, яка вставляється в простір, з'єднаний з робочим колесом. Капсула проколювалася рухом корпусу пристрою перед дозуванням. Під час вдиху обертання робочого колеса викликало рух порошку в капсулі, переносило його з капсули в повітряний потік, де взаємодія з обертовим колесом додатково розсіювала порошок на дрібні частинки, придатні для інгаляції [2].

Rotahaler ДПІ був представлений у 1977 році для доставки сальбутамолу. Rotahaler використовував обертання двох частин інгальатора для розділення двох половинок капсули, що містить препарат. Частина вмісту цих капсул спорожнялася, коли пацієнт вдихав, і розсіювалася через просту пластикову сітку, розташовану в одній із половинок інгальатора [2].

Небулайзери залишалися важливою частиною основної інгаляційної терапії між 1956 і 1986 роками. Завдяки вдосконаленням можливостям лиття під тиском і доступним безмасляним насосам стисненого повітря, у цей період був представлений широкий спектр індивідуальних небулайзерів. Крім того, були вивчені та вдосконалені вихідні характеристики струмінних небулайзерів шляхом оптимізації конструкції повітряного струменя, капілярної трубки та перегородки. Технологічні інновації небулайзерів прискорювалися протягом 20-го століття разом із подальшим науковим прогресом. У 1962 році Роберт Ленг (Robert Lang) винайшов перший ультразвуковий небулайзер, використавши п'єзоелектричні кристали для розпилення розчинів за допомогою ультразвукових хвиль. Цей підхід був більш простішим у використанні, міг швидше доставляти аерозолі, здатні проникати глибоко у легені, ультразвукові небулайзери були портативними. Однак поширення цієї технології було обмежено низькою надійністю початкових п'єзоелектричних кристалів [17].

Постачання терапевтичних аерозолів з 1987 року по теперішній час.

Монреальський протокол і вибух інновацій

До 1980-х років ДАІ стали переважною системою доставки терапевтичних аерозолів у легені. Молекули пропелентів хлорфторвуглеців (chlorofluorocarbon, CFC), які використовували в ДАІ (і для багатьох інших промислових потреб того часу), дифундували у верхні шари стратосфери, руйнувалися під дією сонячного світла, вивільняли радикали хлору та розщеплювали молекули озону. У 1987 році був підписаний Монреальський протокол щодо припинення використання пропелентів CFC з січня 1996 року. Незважаючи на те, що ДАІ були звільнені від цієї заборони до появи доступних і прийнятних з медичної точки зору альтернатив, вплив Монреальського протоколу на промисловість фармацевтичних аерозолів був винятковим і призвів до перегонів у галузі розробки нових інгальторів [20].

Фармацевтичні компанії почали пошуки пропелентів для заміни фреонів, для цього було проаналізовано тисячі різних сполук, нехлоровані гідрофторалкани (hydrofluoroalkane, HFA) розглядалися як перспективні кандидати, а HFA-134 і HFA-227 були швидко визначені як найкращі на заміну CFC. Перехід на HFA сприяв удосконаленню еластомерних компонентів клапана ДАІ, що призвело до значного покращення точності дозування та зменшення витоку препарату. Високоєфективні рішення були здійснені для керування або утримання шлейфу таким чином, щоб зменшити відкладення препарату в ротоглотці, збільшити — в легенях і таким чином покращити терапевтичні результати [2].

До 1987 року ранні пристрої ДПІ, такі як Spinhaler і Rotahaler, мали одинарні дози, що зберігалися в окремій капсулі, яку пацієнт повинен був завантажити під час дозування. З 1987 року було значно покращено функціональність і зручність ДПІ, вони стали багатодозовими і вимагають менше маніпуляцій перед дозуванням. Перші багатодозові ДПІ, Diskhaler™ і Turbohaler™, були випущені в Європі в 1988 році компаніями Glaxo і Astra відповідно [2].

Через когезивні властивості інгаляційних порошків для їх ефективного диспергування та деагломерації необхідна значна енергія. Більшість підходів використовують енергію потоку вдиху пацієнта (пасивну енергію), але було розроблено кілька пристроїв, які використовують активні джерела енергії, таким чином забезпечуючи ефективну доставку ліків навіть для пацієнтів із зниженою швидкістю вдиху [5].

Удосконалення технології пристроїв ДПІ з 1987 року супроводжувалося покращенням рецептур ДПІ. Щоб бути придатним для використання в ДПІ, порошок повинен мати властивості текучості, які забезпечують послідовне вимірювання дози пристроєм. Крім того, порошок повинен бути здатним до деагломерації, щоб частинки препарату доставлялися у респірабельній формі. Це призвело до численних раціоналізацій, у тому числі замість моногідрату лактози у допоміжну речовину стали включати тонкодисперсну лактозу або стеарат магнію, а пізніше розробили порошкові композиції без носія, включаючи м'які агрегати мікронізованих частинок, які називаються сфероїдами [20].

Більшість препаратів, які в даний час використовуються для лікування астми та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), були відкриті та/або комерційно представлені після 1987 року. Важливі нові препарати, відкриті та розроблені в цей період для лікування астми та ХОЗЛ, включають ІКС (будесонід, флутиказон, флунізолід, мометазон, циклесонід), β₂-агоністи тривалої дії, БАТД, (формотерол, сальметерол, індакатерол, вілантерол, олодатерол) і антихолінергічні препарати (тіотропіум, глікопіролат, аклідініум, умеклідініум). Дослідження, що продемонстрували терапевтичну синергію ІКС та БАТД, призвели до швидкого впровадження подвійної комбінованої терапії [19]. Наразі розроблені і впроваджені інгальатори потрійної комбінованої терапії, що містять антихолінергічний препарат на додаток до ІКС та БАТД [21].

Численні сучасні небулайзерні системи були розроблені для усунення деяких обмежень звичайних компресорних небулайзерів, зокрема тривалого часу лікування та неефективного використання лікарського засобу. Вібраційні сітчасті небулайзери забезпечують підвищену портативність, зручність та енергоефективність разом із подібним осадженням у легенях і підвищеною простотою використання порівняно зі струминними небулайзерами [22].

Першою комерційно доступною компактною водною системою доставки є RespiMat® Inhalation Spray, представлена у 2003 і схвалена в 2004 році у Німеччині, а незабаром також у Сполучених Штатах та інших країнах. Це інгальатор з м'яким туманом (soft mist inhaler, SMI), який генерує малошвидкісний аерозоль із дрібними

частинками без допомоги пропеленту за рахунок стиснення пружини, яка слугує джерелом енергії для доставки препарату. Інгалатор з м'яким туманом не потребує вдихальних зусиль або координації, що підвищує його ефективність [4].

За останні 50 років відбувся значний прогрес у технології пристроїв і рецептур для інгаляційних ліків. На них значно вплинули наукові розробки в кількох сферах: теоретичне моделювання та непрямі вимірювання осадження в легенях, методи визначення розміру частинок та дослідження осадження *in vitro*, сцинтиграфічні дослідження осадження, фармакокінетика та фармакодинаміка, а також Монреальський протокол 1987 року, який заборонив хлорфторвуглецеві пропеленти [9].

Випробування, надії та розчарування інгаляційного інсуліну

Концепція використання легень для доставки інсуліну та інших білків і пептидів бере свій початок з перших клінічних випробувань інгаляційного інсуліну в 1925 році. З кінця 1980-х років відбулося значне збільшення таких досліджень, а до кінця 1990-х було досліджено понад 20 великих молекул, причому хвилю розвитку очолив інгаляційний інсулін. На розробку інгалаторів інсуліну для неінвазивного лікування діабету були покладені монументальні зусилля. На початку 1990-х років було розроблено ряд доставкових систем ДПІ для інгаляційного інсуліну, перевагою котрих було виробництво стабілізованих порошків, які можна було зберігати без охолодження [5].

У пристрої Exubera ДПІ використовували сухий порошок людського інсуліну, який зберігався в окремих блістерах. Exubera вийшов на ринок у 2006 році, але його продажі були нижчими від очікувань, вартість була занадто високою, маркування та національні вказівки були занадто обмежувальними, інгаляційний пристрій виявився менш зручним, ніж передбачалося, дозування було заплутаним (маркування доз у міліграмах, а не в одиницях інсуліну) та залишалися сумніви щодо його довгострокової безпеки. Потреба у додатковому постійному моніторингу функції легень створювала незручності та додаткові витрати для пацієнта. З'явилися повідомлення про більш високий рівень захворюваності на вперше виявлений рак легень у пацієнтів, які отримували Exubera. Препарат був вилучений із продажу 2007 року. Інші компанії припинили спільні розробки інгаляційного інсуліну, хоча дві системи були вже на етапі III фази клінічних випробувань [5, 23]. Єдиний препарат інгаляційного інсуліну, що зараз є у продажу, це інсулін надшвидкої дії Afrezza, котрий був запущений на ринок у лютому 2015 року і наразі доступний у США [24].

Сфера застосування інгаляційної терапії

Інгаляційна терапія є привабливим варіантом лікування інших, окрім астми та ХОЗЛ, захворювань, в тому числі є основою лікування муковісцидозу (МВ). Дев'яносто відсотків пацієнтів із МВ помирають від деструкції легень, пов'язаної з хронічними легеневи-

мі інфекціями, особливо проблемним патогеном є *Pseudomonas aeruginosa*. Важливі інгаляційні антибіотики для лікування легеневої інфекції при МВ включають колістиметат, тобраміцин і азтреонам лізин. Через необхідність застосування високих доз, інгаляційні антибіотики традиційно доставляли через небулайзер. Однак останнім часом свою ефективність у лікуванні МВ довели високі дози ДПІ з високодиспергованими порошками. У 2013 році Novartis отримала дозвіл на Tobi Podhaler для лікування легеневої інфекції, пов'язаної з МВ. Кожна доза Tobi Podhaler складається з вдихання вмісту чотирьох капсул, кожна з яких містить 28 мг порошку для інгаляції тобраміцину [4, 20, 25].

Окрім лікування інфекцій, інгаляційна терапія також використовується для розщеплення в'язкого шару слизу у дихальних шляхах хворих на МВ. Небулізована дорназа альфа була схвалена у 1993 році, вона зменшує в'язкість мокротиння та призводить до покращення прохідності бронхів. Для покращення гідратації і мукоциліарного кліренсу розроблено препарати маніту у ДПІ і у гіпертонічному розчині для доставки через небулайзер [5].

Подібним чином, при бронхолегеневих інвазивних цвільових інфекціях інгаляційні протигрибкові засоби можна доставляти безпосередньо в легені. Для цього використовують ітраконазол, ліпосомальний амфотерицин В, вориконазол [26]. Інгаляційні протівірусні препарати представлені рибавирином для лікування респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції, занамівіром для лікування грипу, інтраназальним інтерфероном $\alpha 2$ для лікування та профілактики риновірусних інфекцій [27].

Інгаляційний шлях використовується для вакцинації. Аерозольна доставка вакцин проти кору та краснухи має потенціал для кращої імунної відповіді порівняно з ін'єкційними вакцинами. Перевагою інгаляційних вакцин є відсутність вимог щодо холодового ланцюга, адже вони містять стабільні при кімнатній температурі порошки і можуть бути доставлені за допомогою простих одnorазових ДПІ. Назальне введення живого вірусу грипу виявилось більш ефективним, ніж інактивована вакцина, яка вводиться внутрішньокірно [5].

Інгаляційний імунодепресант ліпосомальний циклоспорин застосовують у пацієнтів після трансплантації легень [28]. Інгаляційні ілопрост, епопростенол і трепростиніл продемонстрували свою ефективність у лікуванні тяжкої легеневої гіпертензії [29]. Тривають дослідження щодо використання небулайзерної терапії $\alpha 1$ -анти-трипсином, І-аргініном, магнізією сульфатом [30].

Системна доставка ліків через інтраназальний шлях може служити альтернативою парентеральному введенню для препаратів, які мають низьку біодоступність після перорального введення. Наприклад, кальцитонін лосося, препарат, який не є біодоступним при пероральному прийомі, успішно використовується як інтраназальний препарат для лікування постменопаузального остеопору. Невідкладні стани, такі як спричинена інсуліном гіпоглікемія, судоми та спричинене опіоїдами пригнічення дихання, потребують швидкого лікувати, щоб запобігти несприятливим ускладненням, які загрожують життю. Для надання екстреної допомоги за межами лікувальних

закладів створені глюкагон, діазепам і налоксон для інтраназального введення [31].

Погляд у майбутнє

Пристрої інгаляційної доставки ліків все ще мають недоліки. Останні розробки спрямовані на створення частинок з кращим проникненням до цільових ділянок і полегшення активації пристроїв під час вдиху. Для розробки інтелектуальних пристроїв доставки, які забезпечують зворотній зв'язок з пацієнтами, використовують комп'ютерні чіпи. Нові технології інгаляторів застосовують електронні датчики, прикріплені до інгалятора або вбудовані в нього. Ці так звані «розумні інгалятори» можуть надавати об'єктивні дані про їх використання в режимі реального часу, а в поєднанні з додатком для самоконтролю полегшити консультації між пацієнтом і лікарем. При автономному використанні розумні інгалятори можуть надавати пацієнтам нагадування про необхідність прийняти ліки, а також аналіз про щоденне використання та техніку інгаляції [32].

Цікавим аспектами подальшого розвитку інгаляційної терапії є підвищення ефективності пристроїв з використанням різних підходів для оцінки розподілу ліків у дихальних шляхах. У дослідженнях *in silico* (експериментах, що проводяться за допомогою комп'ютера) поєднують візуалізацію із фізичними моделями руху частинок та генерують моделі розподілу вдихуваних частинок. Обчислювальні підходи та підходи на основі штучного інтелекту можуть передбачити взаємодію між вдихуваними молекулами та біологічними структурами з урахуванням фармакокінетичних механізмів [33].

На створення нових і удосконалення існуючих ліків зараз спрямовані зусилля нанотехнологій. Ліки, що вводяться шляхом інгаляції, стикаються зі специфічними та неспецифічними захисними механізмами, які можуть зменшити їх біодоступність. Використання наночастинок як носіїв ліків пропонує рішення як обійти ці перешкоди [33].

Термін «нано» позначає частинки, які знаходяться в діапазоні розмірів від 1 до 100 нм у всіх напрямках. Застосування систем доставки ліків на основі наночастинок при респіраторних захворюваннях має великий потенціал. Для інгаляційної доставки ліків зараз випробовують полімерні і неорганічні наночастинки, наноліпосоми, дендритні макромолекули, наногелі, нанокришталі, екзосоми, вірусні вектори та інші. Системи нанодоставки можуть регулювати вивільнення ліків, долати легеневий бар'єр, особливо за наявності надмірних виділень слизу. Системи нанодоставки підвищують локальну концентрацію ліків у цільовій зоні, покращують терапевтичну ефективність та зменшують загальну дозу введенного препарату, тим самим зменшуючи побічні ефекти. Для наномедичної терапії респіраторних пухлин активне інгаляційне націлювання спрямоване на пухлинні клітини або ендотелій судин пухлини з вибором відповідних рецепторів пухлини [34].

При МВ, котрий виникає внаслідок генетичних аномалій гена білка-регулятора трансмембранної провідності (cystic fibrosis transmembrane conductance

regulator, CFTR), широко використовується генна терапія для виправлення цих аномалій на клітинному рівні. Правильна копія CFTR вводиться в епітеліальні клітини дихальних шляхів. Для перенесення генів CFTR використовуються два основних типи векторів: вірусні та невірусні. Невірусні вектори мають позитивний заряд для сприяння електростатичним взаємодіям з терапевтичними нуклеїновими кислотами, які мають негативний заряд. Так як слиз у хворих на МВ містить велику кількість негативно заряджених макромолекул, нанопрепарати є успішним вектором для переносу генів і створюють часткову корекцію різниці потенціалів без негативних наслідків [34].

У фокусі уваги нанотехнологій, окрім пухлин та МВ — препарати для лікування респіраторних інфекцій, туберкульозу, протизапальні лікарські засоби, ІКС [34]. Прикладами досліджуваних нанопрепаратів для лікування астми є використанням антагоністів субоддиниці рецептора інтерлейкіну-4 альфа (IL-4Ra) з наноносійми ліпокаліну-1 для пригнічення запалення при алергічній астмі (проходять дослідження I/II фази). При введенні салбутамолу сульфату через везикулярні/ніосомні системи доставки спостерігається пролонгований бронхолітичний ефект. Досліджено, що щотижневе введення ліпосомальних наночастинок з будесонідом є таким же ефективним, як щоденна терапія будесонідом, що потенційно покращує прихильність і зменшує побічні ефекти. При ХОЗЛ перспективною є мікроРНК-146а для регуляції запальних цитокінів шляхом пригнічення IL-1R і Toll-подібних рецепторів. Нанотехнології пропонують потенційні рішення для легеневої доставки антибіотиків. Антибіотики, інкапсульовані в ліпосомах, вивільняють активну речовину після розкладання бактеріальною ліпазою при інфекціях, викликаних *Pseudomonas aeruginosa*, ефективно борючись як із позаклітинними, так і внутрішньоклітинними резистентними до антибіотиків бактеріями [33].

Доклінічні експериментальні розробки з інгаляційного лікування ідіопатичного легеневого фіброзу також використовують нанотехнології та стосуються націлювання на окиснювально-антиоксидантні сигнальні шляхи, а також запальні сигнальні шляхи фосфатидилінозитол 3-кінази/протеїнкінази B. Клінічні дослідження I/II фаз базуються на застосуванні генних інгібіторів Gal-3, TD139 та ін. для інгаляційної терапії цього захворювання [35].

Підсумок

Сучасна інгаляційна терапія представлена широкою лінійкою фармацевтичних засобів і доставкових пристроїв. Робота людства над створенням цих ефективних засобів лікування патології органів дихання тривала із стародавніх часів. Інноваційна діяльність у сфері інгаляційної терапії продовжується дотепер і полягає в удосконаленні пристроїв доставки, хімії та рецептури молекул, цифрових і нанотехнологіях. Вивчаються можливості і впроваджується на практиці поширення інгаляційних засобів доставки ліків на інші, окрім пульмонології, галузі клінічної медицини.

ЛІТЕРАТУРА

- Anderson S, Atkins P, Bäckman P, et al. Inhaled Medicines: Past, Present, and Future. *Pharmacol Rev.* 2022;74(1):48–118. doi: 10.1124/pharmrev.120.000108.
- Wang B, Wang L, Yang Q, et al. Pulmonary inhalation for disease treatment: Basic research and clinical translations. *Mater Today Bio.* 2024;25:100966. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.100966.
- Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J.* 2007;16(2):71–81. doi: 10.3132/pcrj.2007.00017.
- Canto Mangana J, Schilder KA, Bretones-Pedrinaci JJ, et al. A perspective current and past modes of inhalation therapy. *Microb Biotechnol.* 2024;17(2):e14419. doi: 10.1111/1751-7915.14419.
- Stein SW, Thiel CG. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):20–41. doi: 10.1089/jamp.2016.1297.
- Bandyopadhyay S. An 8,000-year history of use and abuse of opium and opioids: how that matters for a successful control of the epidemic? *Neurology.* 2019;92(Suppl.15). https://doi.org/10.1212/WNL.92.15_supplement.P4.9-055.
- Rospond B, Krakowska A, Muszyńska B, et al. The history, current state and perspectives of aerosol therapy. *Acta Pharm.* 2021;72(2):225–243. doi: 10.2478/acph-2022-0017.
- Mudge Inhaler. Available at: <http://www.inhalatorium.com/wpcproduct/mudge-inhaler/>
- Anderson PJ. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care.* 2005;50(9):1139–1150. PMID: 16122398.
- Ceramic Inhalers. Available at: <http://www.inhalatorium.com/the-collection/ceramic-inhalers/>
- Darwish D, Kumar P, Urs K, et al. Inhaled Anesthetics: Beyond the Operating Room. *Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(24):7513. <https://doi.org/10.3390/jcm13247513>.
- Morton's ether inhaler. Available at: <http://himetop.wikidot.com/morton-ether-inhaler>
- Todman D. James Young Simpson And The Development Of Obstetric Anaesthesia. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2007;10:1.
- The thread about T. & H. Smith. Available at: <https://threadinburgh.scot/2024/11/04/the-thread-about-t-h-smith-coffee-cannabis-and-chloroform-in-canonmills/>
- Robinson DH, Toledo AH. Historical development of modern anesthesia. *J Invest Surg.* 2012;25(3):141–149. doi: 10.3109/08941939.2012.690328.
- Victorian asthma cigarettes: who was Dr Batty? Available at: <https://thequackdoctor.com/index.php/victorian-asthma-cigarettes-who-was-dr-batty/>
- Arnott A, Watson M, Sim M. Nebuliser therapy in critical care: The past, present and future. *Journal of the Intensive Care Society.* 2024;25(1):78–88. doi:10.1177/17511437231199899.
- Chu EK, Drazen JM. Asthma: one hundred years of treatment and onward. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(11):1202–1208. doi: 10.1164/rccm.200502-2570E.
- Tanaka A. Past, Present and Future Therapeutics of Asthma: A Review. *Journal of General and Family Medicine.* 2015;16:158–169. https://doi.org/10.14442/jgfm.16.3_158.
- Biddiscombe MF, Usmani OS. Is there room for further innovation in inhaled therapy for airways disease? *Breathe (Sheff).* 2018;14(3):216–224. doi: 10.1183/20734735.020318.
- Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3971–3981. doi: 10.2147/COPD.S185975.
- Pritchard JN, Hatley RH, Denyer J, et al. Mesh nebulizers have become the first choice for new nebulized pharmaceutical drug developments. *Ther Deliv.* 2018;9(2):121–136. doi: 10.4155/tde-2017-0102.
- Bailey CJ, Barnett AH. Why is Exubera being withdrawn? *BMJ.* 2007;335(7630):1156. doi: 10.1136/bmj.39409.507662.94.
- Goldberg T, Wong E. Afrezza (Insulin Human) Inhalation Powder: A New Inhaled Insulin for the Management Of Type-1 or Type-2 Diabetes Mellitus. *P T.* 2015;40(11):735–741.
- Elborn JS, Blasi F, Burgel PR, et al. Role of inhaled antibiotics in the era of highly effective CFTR modulators. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220154. doi: 10.1183/16000617.0154-2022.
- Brunet K, Martellosio JP, Tewes F, et al. Inhaled Antifungal Agents for Treatment and Prophylaxis of Bronchopulmonary Invasive Mold Infections. *Pharmaceutics.* 2022;14(3):641. doi: 10.3390/pharmaceutics14030641.
- Nainwal N. Treatment of respiratory viral infections through inhalation therapeutics: Challenges and opportunities. *Pulm Pharmacol Ther.* 2022;77:102170. doi: 10.1016/j.pupt.2022.102170.
- Neurohr C, Kneidinger N, Ghiani A, et al. A randomized controlled trial of liposomal cyclosporine A for inhalation in the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome following lung transplantation. *Am J Transplant.* 2022;22(1):222–229. doi: 10.1111/ajt.16858.
- Han F, Chen Y, Li S, et al. Advances in the Study of Inhaled Formulations for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Appl Bionics Biomech.* 2022;2022:6495645. doi: 10.1155/2022/6495645.
- Olveira C, Muñoz A, Domenech A. Nebulized therapy. *SEPAR year. Arch Bronconeumol.* 2014;50(12):535–545. doi: 10.1016/j.arbres.2014.05.003.
- Vitore JG, Bharathi K, Salave S, et al. Intranasal transmucosal drug delivery: An alternative approach to the parenteral route for medical emergencies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2023;3:104421. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104421>.
- Jansen EM, van de Hei SJ, Dierick BJH, et al. Global burden of medication non-adherence in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma: a narrative review of the clinical and economic case for smart inhalers. *J Thorac Dis.* 2021;13(6):3846–3864. doi: 10.21037/jtd-20-2360.
- Cojocar E, Petriș OR, Cojocar C. Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems in Inhaled Therapy: Improving Respiratory Medicine. *Pharmaceutics.* 2024;17(8):1059. <https://doi.org/10.3390/ph17081059>.
- Feng X, Shi Y, Zhang Y, et al. Opportunities and Challenges for Inhalable Nanomedicine Formulations in Respiratory Diseases: A Review. *Int J Nanomedicine.* 2024;19:1509–1538. doi: 10.2147/IJN.S446919.
- Zheng M, Zhu W, Gao F, et al. Novel inhalation therapy in pulmonary fibrosis: principles, applications and prospects. *J Nanobiotechnology.* 2024;22(1):136. doi: 10.1186/s12951-024-02407-6.

REFERENCES

- Anderson S, Atkins P, Bäckman P, et al. Inhaled Medicines: Past, Present, and Future. *Pharmacol Rev.* 2022;74(1):48–118. doi: 10.1124/pharmrev.120.000108.
- Wang B, Wang L, Yang Q, et al. Pulmonary inhalation for disease treatment: Basic research and clinical translations. *Mater Today Bio.* 2024;25:100966. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.100966.
- Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J.* 2007;16(2):71–81. doi: 10.3132/pcrj.2007.00017.
- Canto Mangana J, Schilder KA, Bretones-Pedrinaci JJ, et al. A perspective current and past modes of inhalation therapy. *Microb Biotechnol.* 2024;17(2):e14419. doi: 10.1111/1751-7915.14419.
- Stein SW, Thiel CG. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):20–41. doi: 10.1089/jamp.2016.1297.
- Bandyopadhyay S. An 8,000-year history of use and abuse of opium and opioids: how that matters for a successful control of the epidemic? *Neurology.* 2019;92(Suppl.15). https://doi.org/10.1212/WNL.92.15_supplement.P4.9-055.
- Rospond B, Krakowska A, Muszyńska B, et al. The history, current state and perspectives of aerosol therapy. *Acta Pharm.* 2021;72(2):225–243. doi: 10.2478/acph-2022-0017.
- Mudge Inhaler. Available at: <http://www.inhalatorium.com/wpcproduct/mudge-inhaler/>
- Anderson PJ. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care.* 2005;50(9):1139–1150. PMID: 16122398.
- Ceramic Inhalers. Available at: <http://www.inhalatorium.com/the-collection/ceramic-inhalers/>
- Darwish D, Kumar P, Urs K, et al. Inhaled Anesthetics: Beyond the Operating Room. *Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(24):7513. <https://doi.org/10.3390/jcm13247513>.
- Morton's ether inhaler. Available at: <http://himetop.wikidot.com/morton-ether-inhaler>
- Todman D. James Young Simpson And The Development Of Obstetric Anaesthesia. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2007;10:1.
- The thread about T. & H. Smith. Available at: <https://threadinburgh.scot/2024/11/04/the-thread-about-t-h-smith-coffee-cannabis-and-chloroform-in-canonmills/>
- Robinson DH, Toledo AH. Historical development of modern anesthesia. *J Invest Surg.* 2012;25(3):141–149. doi: 10.3109/08941939.2012.690328.
- Victorian asthma cigarettes: who was Dr Batty? Available at: <https://thequackdoctor.com/index.php/victorian-asthma-cigarettes-who-was-dr-batty/>
- Arnott A, Watson M, Sim M. Nebuliser therapy in critical care: The past, present and future. *Journal of the Intensive Care Society.* 2024;25(1):78–88. doi:10.1177/17511437231199899.
- Chu EK, Drazen JM. Asthma: one hundred years of treatment and onward. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(11):1202–1208. doi: 10.1164/rccm.200502-2570E.
- Tanaka A. Past, Present and Future Therapeutics of Asthma: A Review. *Journal of General and Family Medicine.* 2015;16:158–169. https://doi.org/10.14442/jgfm.16.3_158.
- Biddiscombe MF, Usmani OS. Is there room for further innovation in inhaled therapy for airways disease? *Breathe (Sheff).* 2018;14(3):216–224. doi: 10.1183/20734735.020318.
- Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3971–3981. doi: 10.2147/COPD.S185975.
- Pritchard JN, Hatley RH, Denyer J, et al. Mesh nebulizers have become the first choice for new nebulized pharmaceutical drug developments. *Ther Deliv.* 2018;9(2):121–136. doi: 10.4155/tde-2017-0102.
- Bailey CJ, Barnett AH. Why is Exubera being withdrawn? *BMJ.* 2007;335(7630):1156. doi: 10.1136/bmj.39409.507662.94.
- Goldberg T, Wong E. Afrezza (Insulin Human) Inhalation Powder: A New Inhaled Insulin for the Management Of Type-1 or Type-2 Diabetes Mellitus. *P T.* 2015;40(11):735–741.
- Elborn JS, Blasi F, Burgel PR, et al. Role of inhaled antibiotics in the era of highly effective CFTR modulators. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220154. doi: 10.1183/16000617.0154-2022.
- Brunet K, Martellosio JP, Tewes F, et al. Inhaled Antifungal Agents for Treatment and Prophylaxis of Bronchopulmonary Invasive Mold Infections. *Pharmaceutics.* 2022;14(3):641. doi: 10.3390/pharmaceutics14030641.
- Nainwal N. Treatment of respiratory viral infections through inhalation therapeutics: Challenges and opportunities. *Pulm Pharmacol Ther.* 2022;77:102170. doi: 10.1016/j.pupt.2022.102170.
- Neurohr C, Kneidinger N, Ghiani A, et al. A randomized controlled trial of liposomal cyclosporine A for inhalation in the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome following lung transplantation. *Am J Transplant.* 2022;22(1):222–229. doi: 10.1111/ajt.16858.
- Han F, Chen Y, Li S, et al. Advances in the Study of Inhaled Formulations for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Appl Bionics Biomech.* 2022;2022:6495645. doi: 10.1155/2022/6495645.
- Olveira C, Muñoz A, Domenech A. Nebulized therapy. *SEPAR year. Arch Bronconeumol.* 2014;50(12):535–545. doi: 10.1016/j.arbres.2014.05.003.
- Vitore JG, Bharathi K, Salave S, et al. Intranasal transmucosal drug delivery: An alternative approach to the parenteral route for medical emergencies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2023;3:104421. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104421>.
- Jansen EM, van de Hei SJ, Dierick BJH, et al. Global burden of medication non-adherence in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma: a narrative review of the clinical and economic case for smart inhalers. *J Thorac Dis.* 2021;13(6):3846–3864. doi: 10.21037/jtd-20-2360.
- Cojocar E, Petriș OR, Cojocar C. Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems in Inhaled Therapy: Improving Respiratory Medicine. *Pharmaceutics.* 2024;17(8):1059. <https://doi.org/10.3390/ph17081059>.
- Feng X, Shi Y, Zhang Y, et al. Opportunities and Challenges for Inhalable Nanomedicine Formulations in Respiratory Diseases: A Review. *Int J Nanomedicine.* 2024;19:1509–1538. doi: 10.2147/IJN.S446919.
- Zheng M, Zhu W, Gao F, et al. Novel inhalation therapy in pulmonary fibrosis: principles, applications and prospects. *J Nanobiotechnology.* 2024;22(1):136. doi: 10.1186/s12951-024-02407-6.