

## СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Ольга Толох

Львівський регіональний фтизіопульмонологічний центр

Застосування інгаляційних аерозолів з лікувальною метою відоме ще з праць Галена. Вчений рекомендував морське повітря як ефективний засіб від сухот. З давніх часів добре знані також лікувальні ефекти інгаляцій пари відварів коріння і плодів. У XIX столітті з'являється "астматична цигарка" з листям дурману і беладонною, які в процесі куріння утворювали аерозоль антихолінергічної дії з похідних скополаміну та атропіну.

Нині доведено, що саме інгаляції є оптимальним шляхом для призначення засобів, скерованих на дію в бронхіальному дереві при лікуванні гострих та хронічних легеневих захворювань, включаючи астму, бронхіт, емфізему та пневмонію.

Суттєвими перевагами інгаляційної терапії є:

1) досягнення високої концентрації активної речовини безпосередньо в ураженому органі при використанні невеликої кількості самого препарату (ефективне дозування в мікрограмах);

2) низька системна дія в межах терапевтичної концентрації препарату або її відсутність.

Спосіб доставки препаратів у бронхіальне дерево є найвагомим фактором у створенні локальної ефективної дози медикаментозного засобу.

Впровадження перших скляних розпилювачів (небулайзерів) для різних трав у XIX столітті стало ґрунтом для розвитку сучасних інгаляційних систем.

Ручні гумові балонні розпилювачі, компресор-небулайзери, газові, електричні та ультразвукові розпилювачі, дозовані аерозольні інгалятори і системи для інгаляцій сухого порошку — важливі етапи інгаляційної технології XX століття (табл. 1).

Метою сучасних інгаляційних систем є отримання мікронних частинок активних речовин діаметром 2—6 мкм. Саме такий розмір аерозолів є найоптимальнішим для депозиції препарату в трахеобронхіальному дереві. Активна речовина подрібнюється методом розмелювання — мікронізації. Цей спосіб подрібнення є придатним не для всіх сполук. Багато активних речовин неможливо мікронізувати через їх молекулярну структуру.

Нині вдається подрібнювати  $\beta_2$ -симпатоміметики, антихолінергетики, кромоглікат натрію, недокроміл натрію та кортикостероїди.

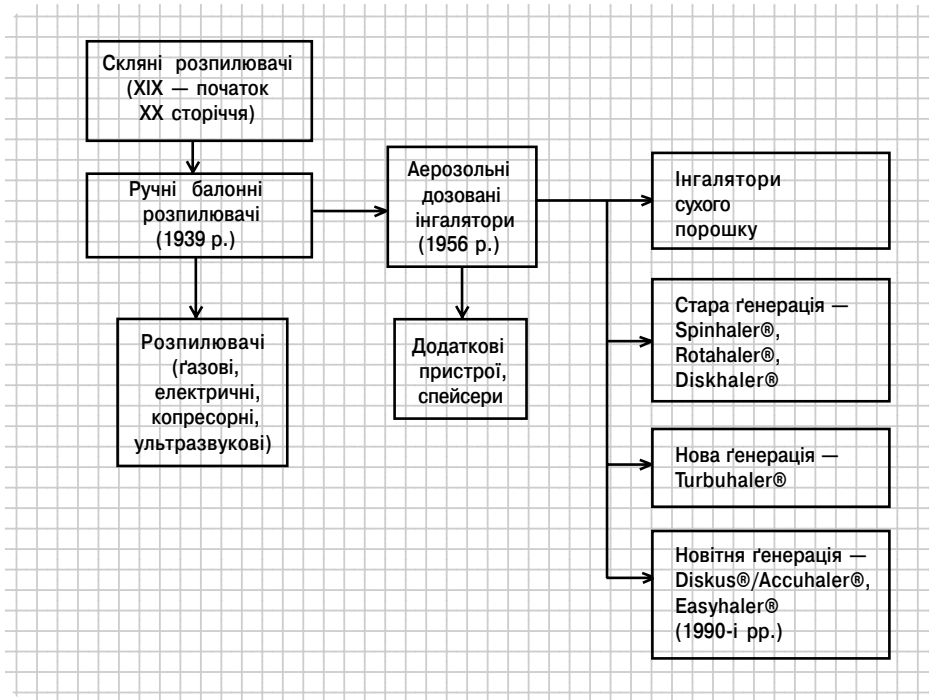
Найпоширеніші портативні системи, які генерують придатні для інгаляцій у трахеобронхіальне дерево аерозолі, поділяються на дві основні групи:

- ◆ Дозовані інгалятори під тиском (ДІ) — pressurised metered dose inhalers (pMDI);
- ◆ Сухопорошкові інгалятори під тиском (СПІ) — pressurised dry powder inhalers (pDPI).

### ДОЗОВАНІ ІНГАЛЯТОРИ

Аерозольні дозовані інгалятори, які подають певну дозу препарату під тиском, впроваджені ще в 1956 році і є недорогими, зручними пристроями для доставки ліків до дихальних шляхів. Проте значне число пацієнтів не використовує переваг таких

Таблиця 1.  
Еволюція інгаляційної технології



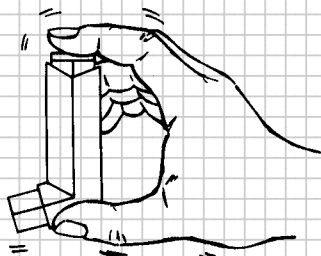
пристроїв у зв'язку зі складністю застосування, яке потребує пильної уваги до техніки інгаляції.

Загальні правила користування ДІ є такими (рис. 1):

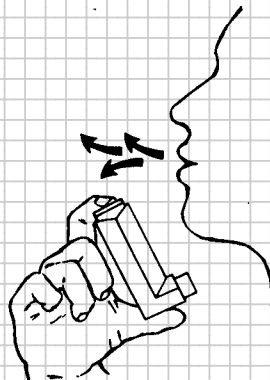
1. Необхідно старанно збовтувати “балончик” перед застосуванням.
2. Натискання на ковпачок і початок вдиху мають бути майже одночасними — синхронними.
3. Вдих глибокий та повільний і тільки ротом.
4. Затримка дихання до 10 секунд і повільний видих через ніс.

Суттєвим недоліком ДІ є використання в якості носіїв ліків хлорфторвуглеводів (ХФВ) — фреонів, які шкідливі як для навколишнього середовища, так і для миготливого епітелію дихальних шляхів. Аерозоль виштовхується зі швидкістю понад 100 км/год і з великою силою вдаряє в задню стінку глотки. Температура аерозолю низька. Зіткнення з таким холодним, сильним стимулом інколи викликає затримку вдиху, що стає причиною зниження дози препарату, яка досягає нижніх відділів бронхів. Холодний потік повітря і подразнююча дія фреонів можуть навіть викликати бронхоспазм.

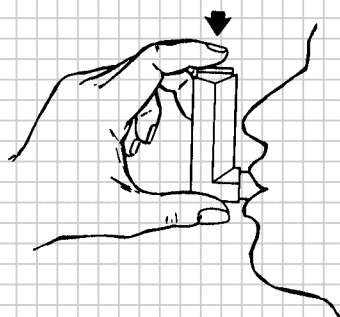
З метою захисту озонового шару Землі виробництво і використання фреонів було заборонено з 1 січня 1996 року міжнародним договором (Монреальський протокол 1989 р.). Застосування фреонових аерозолів ще протягом 10 років дозволено в країнах, що розвиваються, проте виробництво таких систем поступово скорочується.



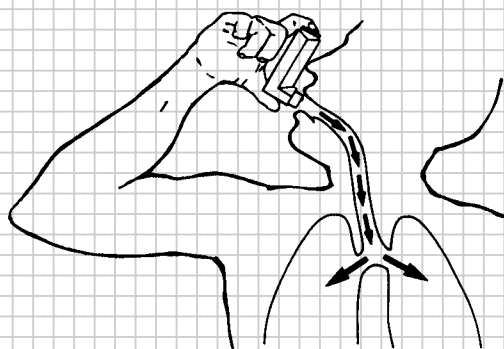
1. Зняти ковпачок з мундштука та енергійно збовтати "балончик" перед застосуванням.



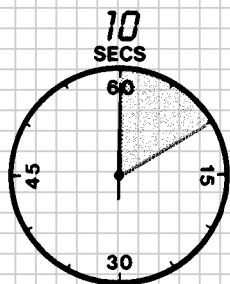
2. Зробити звичайний видих. Розмістити мундштук у порожнині рота, охопити його губами.



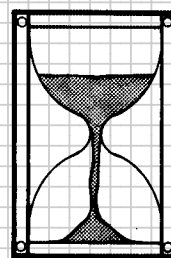
3. Натискання на ковпачок і початок вдиху мають бути майже одночасними — синхронними.



4. Вдих глибокий та повільний і тільки ротом.



5. Затримати дихання на 10 секунд і повільно видихнути через ніс.



6. При необхідності повторити інгаляцію через 1—2 хвилини.

Рисунок 1.  
Інструкція з техніки використання інгаляторів

ся. Плани на XXI століття передбачають використання альтернативних нефреонових газів у системах дозованих аерозольних інгаляторів.

Нові варіанти ДІ Autohaler®, Easi-Brease® поширені нині у Великобританії. Їх перевагою є суттєво простіша координація вдиху і звільнення дози препарату. Вони невеликі та зручні, дієздатні при помірному інспіраторному зусиллі, що дозволяє застосовувати їх і в дітей.

Ліки, які подаються з ДІ, лише частково (8–10%) проникають до нижніх дихальних шляхів. Більша частина препарату осідає в горлі і порожнині рота (80%), 10% залишається на стінках самого інгалятора, 5% проникає в горло і трахею, а 4% в легеневі пухирці. Приблизно 1% об'єму аерозолю пацієнт видихає назад.

Цінним досягненням технології останніх років є розробка різних додаткових об'ємних пристроїв для ДІ — грушоподібних спейсерів (Volumatic®, Nebuhaler®) та подовжених трубок (Babyhaler®, Aerochamber®). Найпоширенішими сьогодні є спейсери. Спейсер має певний об'єм (найчастіше 750 мл), вмонтований клапан, який дозволяє здійснювати одnobічний рух газу, що робить можливим інгалювання препарату незалежно від моменту його надходження з інгалятора.

Спейсери та інші схожі насадки усувають проблему синхронізації і звільнення дози, зменшують затримку препарату в гортані, збільшують у 2–2,5 рази кількість препарату, який досягає нижніх дихальних шляхів. Таким чином, терапевтичний ефект препарату при еквівалентній дозі зростає. Проте достатньо велика місткість більшості пристроїв (750–1000 мл) робить їх габаритними і незручними в користуванні поза домашніми умовами.

Характерні для ДІ та додаткових об'ємних пристроїв недоліки стимулюють розвиток нових альтернативних систем.

## ІНГАЛЯТОРИ СУХОГО ПОРОШКУ

У більшості країн Європи широкого розповсюдження набули системи для інгаляцій ліків у вигляді сухого порошку — сухопорошкові інгалятори (СПІ). Вони компактні, не мають ХФВ і не потребують координації між вдихом та звільненням препарату.

Вперше таку систему було розроблено ще в 1969 році для інгаляцій кромоглікату натрію (Intal®), вона отримала назву Spinhaler®. Згодом з'явилась система Rotalhaler®. Дія цих систем повністю залежить від потужності вдиху, який часто є слабким у хворих на обструктивну легеневу патологію. До того ж потрібно щоразу заряджати желатинову капсулу з порошком для кожної інгаляції. Через капсули з сухим порошком активної речовини може проникати волога, що призводить до злипання препарату. Є також ризик, що маленькі фрагменти желатинових капсул можна вдихнути разом з порошком. Деякі переваги має система Diskhaler®, де в барабан заряджено 8 доз порошку.

Суттєвим кроком уперед була розробка шведською фірмою Astra системи для інгаляцій Turbuhaler. Пристрій містить багато (найчастіше 200) доз препарату без пропелентів, розчинників, консервантів чи інших додатків, що зменшує подразнюючу дію на дихальні шляхи. Приводиться в дію лише інспіраторним зусиллям хворого, проте терапевтична ефективність препаратів залежить від швидкості вдиху. Можливості застосування такої технології при важкій бронхіальній обструкції є зниженими. Пацієнтів необхідно поінформувати, що відчуття інгаляції чогось через

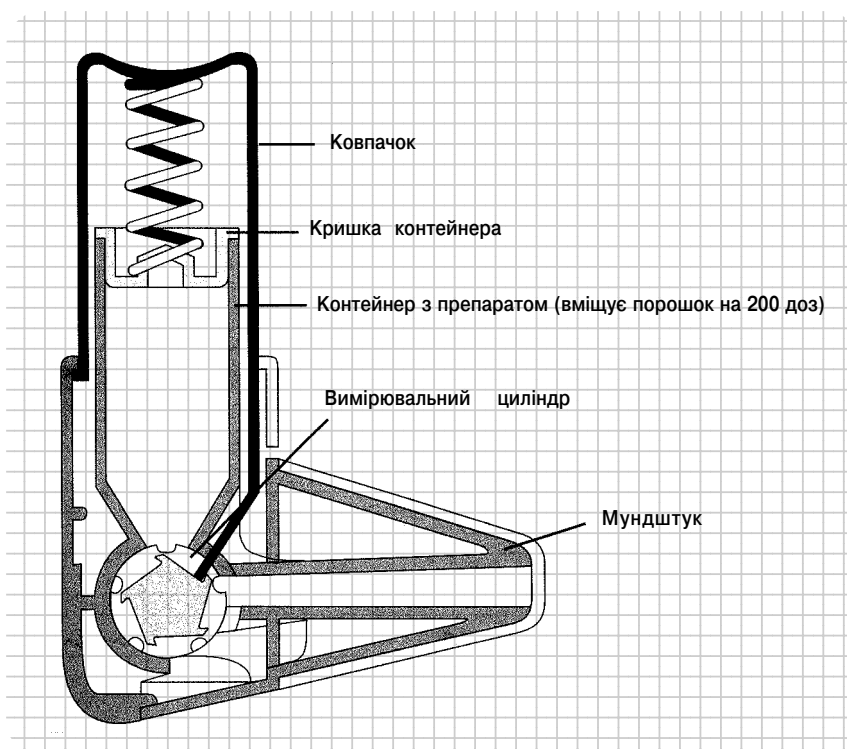


Рисунок 2.

Таблиця 2.  
Порівняння характеристик дозованих  
аерозольних інгаляторів (ДІ) і сухопорошкових інгаляторів (СПІ)

ДІ	СПІ
В основі гази пропеленти	Газів пропелентів нема
Висока швидкість аерозолю	Утворення аерозолю залежить від інспіраторного зусилля (окрім новітньої генерації СПІ)
Препарат імпульсивно вдаряє в ротоглотку	Фактично нема удару препарату в ротоглотку
Необхідна координація вдиху та інгаляції	Проблем координації нема
Доставка значною мірою не залежить від зовнішніх факторів	Простота у використанні для більшості пацієнтів
Часте недотримання техніки використання, незважаючи на повторні навчання	

Таблиця 3.  
Поширені інгаляційні системи та пристрої

Прилад	Ліки	Характеристика
<b>Спейсери</b>		
Faisoner®	Кромоглікат натрію	Великий об'єм
Itegra®	Беклометазон	Цілісний, малий об'єм
Nebuhaler®	Будесонід, тербуталін	Великий об'єм
Spacer®	Будесонід, тербуталін	Розбірний, малий об'єм
Synchroner®	Недокроміл, кромоглікат натрію (+ сальбутамол)	Цілісний, малий об'єм
Volumatic®	Беклометазон, флютиказон, сальбутамол, сальметерол	Великий об'єм
<b>Нові дозовані інгалятори</b>		
Autohaler®	Беклометазон, фенотерол/іпратропіум бромід, іпратропіум бромід, окситропіум, сальбутамол	Дієздатні при вдиху
Easi-Breathe®	Беклометазон (із спейсером), сальбутамол	Дієздатні при вдиху
<b>Сухопорошкові інгалятори</b>		
<b>Ручна зарядка</b>		
Aerohaler®	Іпратропіум бромід	Дієздатні при вдиху, капсули
Diskhaler®	Беклометазон, флютиказон, сальбутамол	Дієздатні при вдиху, «блістери» (8 в упаковці)
Rotahaler®	Беклометазон, сальбутамол	Дієздатні при вдиху, капсули
Spinhaler®	Кромоглікат натрію	Дієздатні при вдиху, капсули
<b>Попередньо заряджені</b>		
Turbuhaler®	Тербуталін, будесонід	Дієздатні при вдиху, 200 відмірених доз
Diskus®/Accuhaler®	Флютиказон, сальметерол	Дієздатні при вдиху, 60 відмірених доз
Easyhaler®	Беклометазон, сальбутамол	Дієздатні при вдиху, 200 відмірених доз

систему Turbuhaler® нема. Про закінчення порошку в бункері свідчить поява червоної мітки в індикаторному віконці.

Значні переваги перед усіма попередніми технологіями мають багатодозові порошкові інгалятори нового покоління Easyhaler® і Diskus/Accuhaler®: *постійність дози, оптимальна маса і розмір частинок, захист від вологи, висока ефективність навіть при низьких швидкісних показниках вдиху, мінімальна узгодженість між вдихом і звільненням дози препарату.*

В Україні вперше зареєстровано СПІ нової генерації для доставки інгаляційного глюкокортикостероїду беклометазону дипропіонату Beclomet-Easyhaler®, який розробила фірма Orion (Фінляндія). Easyhaler® поєднує переваги традиційних ДІ та СПІ, що є запорукою високої клінічної ефективності препаратів. Схожі форма та зовнішній вигляд зі старими ДІ, велике (200!) число доз препарату, лічильник доз, простота користування приваблюють пацієнтів. Застосування нового інгалятора не завдає шкоди довкіллю через відсутність карбонів і токсичних пластиків, він повністю піддається вторинній переробці.

Принцип дії пристрою полягає в тому, що кожна доза препарату відмірюється при натискуванні на ковпачок інгалятора, який повертає вимірювальний циліндр у нижній частині контейнера з порошковою сумішшю. Порожнина, заповнена препаратом, розміщена в мундштуці, через який препарат вдихається.

Повітряний канал всередині мундштука має таку аеродинамічну будову, що навіть невелика потужність вдиху забезпечує оптимальну бронхолегеневу депозицію (25%), тоді як у ДІ — 8—10% (Рис. 2).

Проведені рандомізовані дослідження продемонстрували тотожну, а за окремими критеріями суттєво вищу клінічну ефективність при застосуванні Beclomet-Easyhaler® порівняно з аерозольним ДІ Beclomet®.

Майбутнім для СПІ є використання електронно-механічних засобів генерування дози і координації вдиху.

Найважливіші характеристики аерозольних ДІ та СПІ узагальнено в таблиці 2.

Таким чином, ідеальні інгаляційні технології повинні бути зручними в користуванні, негабаритними, вміщувати велике число доз препарату, вимагати мінімальної узгодженості між вдихом і моментом звільнення дози, забезпечувати оптимальну бронхолегеневу депозицію і мінімальну в порожнині рота, глотці та шлунково-кишковому каналі, мати приємні відчуття.

При виборі сучасних інгаляційних технологій і придатних для них фармакологічних середників може бути корисною табл. 3.

Висловлюємо сподівання, що в недалекому майбутньому наші пацієнти позбудуться остраху перед різноманітними “балончиків” і “трубочок”, адже відвідуючи лікаря, вони отримають фаховий інструктаж щодо інгаляційної терапії. Рівень освіти лікаря і пацієнта нині є запорукою успіху сприятливого перебігу бронхіальної астми, і обструктивного бронхіту.

При підготовці статті використано такі матеріали:

1. Selroos O, Pietinalho A, Riska H. Delivery devices for inhaled asthma medication. Clin Immunother 1996;6(4):273—299.

2. Grossman J. The evolution of inhaler technology. J Asthma 1994;31(1): 55—64.

3. Ganderton D. General factors influencing drug delivery to the lung. Respir Med 1997;91(Suppl A):13—16.