

Выбор ингаляционного устройства у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями

А.Г. Романовских[✉], Ю.Г. Белоцерковская, И.П. Смирнов

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉ anngerom@gmail.com

Аннотация

Основным способом введения лекарственных препаратов при лечении бронхообструктивных заболеваний является ингаляция медицинских аэрозолей. Эффективность ингаляционной терапии зависит не только от правильного выбора препарата, но и от полноты его доставки в дыхательные пути. Оптимальной тактикой выбора ингалятора следует признать персонализированный подход, предусматривающий анализ технических характеристик устройства и оценку возможностей его использования пациентом. В 2019 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился дозированный аэрозольный ингалятор со счетчиком доз, содержащий будесонид/формотерол, что открывает новые возможности применения препарата, доступного ранее лишь в форме дозированного порошкового ингалятора, у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, фармакотерапия, будесонид/формотерол, Рапихалер.

Для цитирования: Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П. Выбор ингаляционного устройства у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200100

Review

Inhalation device choice for patients with broncho-obstructive disorders

Anna G. Romanovskikh[✉], Yuliya G. Belotserkovskaia, Igor P. Smirnov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
✉ anngerom@gmail.com

Abstract

Medicinal aerosol inhalation is the main medication administration route in treatment of broncho-obstructive disorders. Inhalation therapy effectiveness depends not only on the right choice of medication, but also on adequacy of its delivery to respiratory tract. Personalized approach with consideration of device technical characteristics and evaluation of possibilities of its use by the patient should be acknowledged to be an optimal tactics of inhalation device choice. A new dosed aerosol inhaler containing budesonide/formoterol with dose counter system appeared on Russian market in 2019. That opens new opportunities of the medication use that was previously available for patients with broncho-obstructive disorders only in the form of dosed powder inhaler.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, pharmacotherapy, budesonide/formoterol, Rapihaler.

For citation: Romanovskikh A.G., Belotserkovskaia Yu.G., Smirnov I.P. Inhalation device choice for patients with broncho-obstructive disorders. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200100

Ингаляционный способ введения является основным путем доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути. К достоинствам ингаляционной терапии следует отнести непосредственное воздействие частиц препарата на орган-мишень, более быстрое начало его действия, возможность использования меньшей дозы действующего вещества без ущерба для эффективности лечения, снижение риска возникновения нежелательных лекарственных реакций [1]. Очевидно, что ингаляционный способ доставки препаратов имеет и свои недостатки. Эффективность лечения в данном случае зависит не только от правильно выбранного лекарственного средства, но и от ингаляционного устройства, которое должно обеспечить полноту его доставки в дыхательные пути. Другими ограничениями ингаляционной терапии являются необходимость обучения больного технике выполнения ингаляции, возможность местного раздражающего действия, высокая депозиция частиц препарата в ротоглотке, сложность использования при тяжелом состоянии больного, наличие большого числа различных ингаляционных устройств и отсутствие необходимых знаний по их использованию как среди пациентов, так и среди врачей. Так, в ходе исследования Y. Audemir и соавт. [2] частота критических ошибок при использовании ингаляторов пациентами, наблюдаемыми врачами-пульмонологами составила 20,9%, врачами общей практики – 41,7% (рис. 1). При этом важно отметить, что способность пациентов правильно выполнять ингаляцию лекарственного препарата оказывает значительное влияние на течение заболеваний. Продemonстрировано, что неправильное использование ингаляторов при бронхиальной

астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ассоциируется с достоверным увеличением частоты госпитализаций, обращений за неотложной медицинской помощью, назначения антибиотиков и системных глюкокортикостероидов (ГКС) [3].

Еще одним фактором, ограничивающим эффективность ингаляционной терапии, является низкая комплаентность пациентов данной категории (рис. 2).

Таким образом, «правильное» ингаляционное устройство, подходящее пациенту, является не менее значимым фактором успешного лечения, чем используемый лекарственный препарат. Выбор «правильного» ингалятора должен осуществляться с учетом предпочтений самого пациента и индивидуальных возможностей использования устройства [5].

Рис. 1. Частота ошибок при использовании ингаляторов [2] (%).

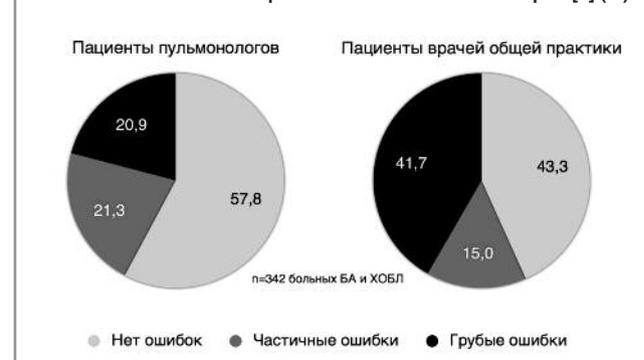
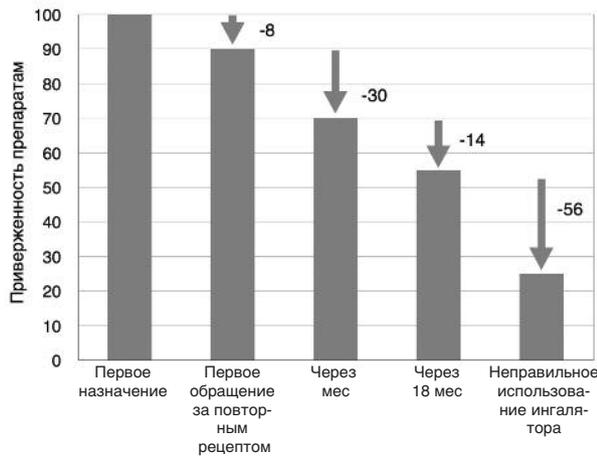


Рис. 2. Приверженность терапии ингаляционными препаратами у пациентов с ХОБЛ [4] (%).

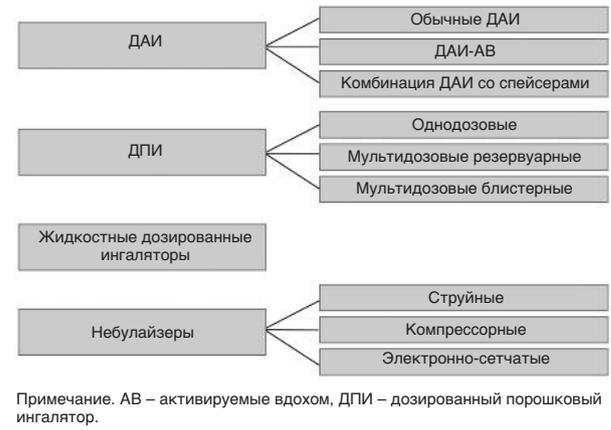


Выбор ингаляционного устройства: общие принципы

Общие требования, предъявляемые к ингалятору, могут быть сформулированы следующим образом [1]:

- обеспечение высокого содержания респираторных частиц препарата (частицы с аэродинамическим диаметром менее 5 мкм);
- простота и удобство при использовании;
- надежность;

Рис. 3. Системы доставки ингаляционных препаратов.



- возможность применения независимо от возраста пациентов и тяжести течения заболевания.

Существует несколько типов систем доставки ингаляционных препаратов (рис. 3).

Преимущества и недостатки различных типов ингаляционных устройств рассмотрены в табл. 1.

Несмотря на большое количество различных дозированных ингаляторов, используемых при бронхообструктивных заболеваниях, ни одно из применяемых устройств не подходит всем пациентам, что требует персонализированного подхода к выбору системы доставки препарата [6]. Обяза-

Таблица 1. Характеристики ингаляционных устройств [1, 6]

Тип устройства	Преимущества	Недостатки
ДАИ	Портативность	Содержат пропелленты
	Широкое распространение	Требуется координация вдоха пациента с активацией ингалятора (кроме ДАИ-АВ)
	Возможность быстро выполнить ингаляцию	Неправильное использование пациентами (слишком быстрый вдох)
	Хорошая воспроизводимость дозы препарата	Высокая орофарингеальная депозиция
	Можно использовать в неотложных ситуациях	У большинства ингаляторов отсутствует счетчик доз
ДПИ	Простота использования (не требуется координации вдоха и активации ингалятора)	Требуется достаточная скорость пикового инспираторного потока
	Портативность	Неправильное использование пациентами
	АВ (нет необходимости в пропелленте)	Обычно чувствительны к влажности
	Есть счетчик доз	Необходима подготовка дозы препарата к использованию
Жидкостные дозированные ингаляторы	Вариабельность высвобождаемой дозы	Необходимость установки картриджа и подготовки ингалятора к использованию
	Мало зависят от инспираторного потока пациента	Не активируются вдохом
	Портативность	Требуется очистка
	Медленная скорость и длительное выделение аэрозоля	
	Высокая легочная депозиция	
	Нет необходимости в пропелленте	
Небулайзеры	Требуется минимальная координация между вдохом пациента и активацией ингалятора	
	Есть счетчик доз	
	Могут использоваться независимо от тяжести течения заболевания	Длительность ингаляции
	Подходят для использования у детей	Необходим внешний источник энергии
	Не требуется изменения характера дыхания	Требуется подготовка к использованию и очистка
Небулайзеры	Позволяют использовать различные концентрации и дозы препарата	Существует риск бактериальной контаминации
	Нет необходимости в пропелленте	Возможность попадания лекарственного препарата в глаза при использовании лицевой маски

Рис. 4. Характеристики ингаляционного устройства и факторы, связанные с пациентом, которые необходимо учитывать при выборе ингалятора [1, 6, 7].

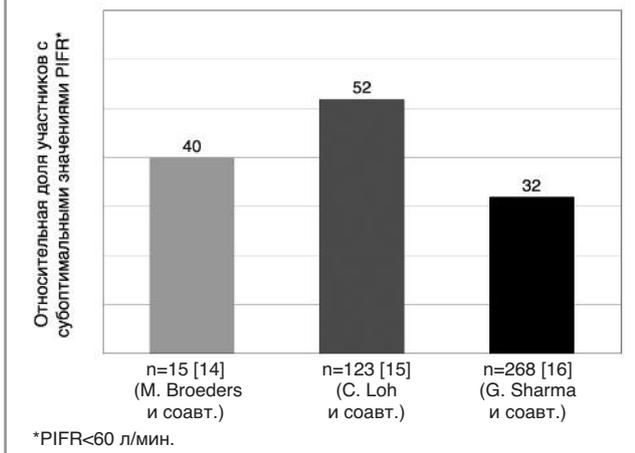


тельным условием эффективной ингаляционной терапии является депозиция лекарственного средства в нижних дыхательных путях, что определяется преимущественно величиной респиральной фракции аэрозоля. Респиральную фракцию, распределяющуюся в нижних дыхательных путях, составляют частицы с аэродинамическим диаметром 2–5 мкм. В ротоглотке осаждаются частицы диаметром более 10 мкм, в гортани и трахее – от 5 до 10 мкм, совсем не осаждаются в легких частицы с диаметром менее 0,5 мкм. Чем выше доля респиральных частиц аэрозоля (эта величина зависит от типа ингалятора), тем больше величина

легочной депозиции препарата. Вместе с тем на выбор ингаляционного устройства при лечении бронхообструктивных заболеваний помимо размера частиц препарата влияют и другие характеристики ингаляционного устройства, а также факторы, связанные с самим пациентом (рис. 4).

Следует обратить внимание на тот факт, что важным условием успешного использования ДПИ является возможность пациента создать оптимальную пиковую скорость инспираторного потока (Peak Inspiratory Flow Rate – PIFR), которая зависит как от инспираторного усилия пациента, так и от внутреннего сопротивления устройства

Рис. 5. Инспираторный поток у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ (%) [14–16].



воздушному потоку. Чтобы преодолеть это сопротивление и осуществить дезагрегацию частиц препарата, находящегося в ингаляторе в виде крупных частиц, пациенту требуется сделать быстрый и глубокий вдох. Оптимальный инспираторный поток зависит от типа используемого ДПИ, составляя для многих устройств 60 л/мин и более, минимальное значение данного показателя для большинства ДПИ не менее 30 л/мин [8]. Несмотря на обучение правильному выполнению дыхательного маневра, достижение адекватного инспираторного потока для части пациентов оказывается невозможным. Помимо патофизиологических механизмов (гиперинфляция легких, недостаточная сила инспираторных мышц и др.) PIFR ограничивают и такие факторы, как женский пол пациента, пожилой возраст, низкий рост [9–13]. Самый низкий инспираторный поток отмечается у лиц с тяжелой обструкцией дыхательных путей [13]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что субоптимальные значения PIFR (менее 60 л/мин) регистрируются у значительной части пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ (рис. 5).

Более того, согласно полученным данным, субоптимальные значения PIFR оказались достоверным предиктором повторной госпитализации по поводу обострения ХОБЛ в течение 90 дней после выписки из стационара [15, 16].

Поскольку использование ДПИ у пациентов с недостаточным инспираторным потоком может сопровождаться снижением эффективности ингаляционной терапии (особенно при снижении PIFR < 30 л/мин), в данной клинической ситуации следует рассмотреть возможность использования других типов ингаляторов, в частности дозированные аэрозольные ингаляторы – ДАИ (табл. 2).

Будесонид/формотерол Рапихалер

Будесонид/формотерол (БУД/ФОРМ) является широко используемым представителем фиксированных комбинированных препаратов, содержащих в составе ингаляционный

Рис. 6.

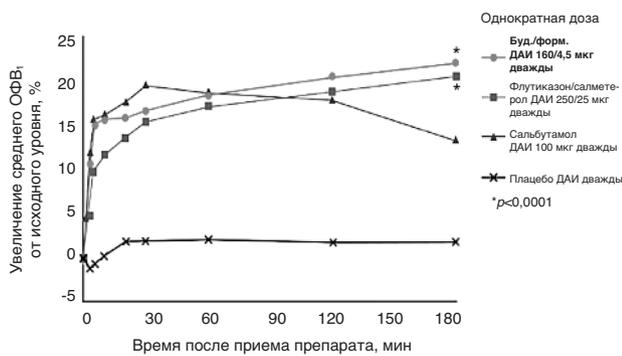


ГКС (ИГКС) и длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА). ИГКС/ДДБА разработаны для лечения пациентов с БА, но также они продемонстрировали свою эффективность и у пациентов с ХОБЛ. Важным преимуществом БУД/ФОРМ, повышающим приверженность пациентов терапии данным препаратом, является быстрая скорость наступления бронходилатации, что определяется наличием в его составе быстродействующего бронхолитика формотерола [18]. Согласно современному подходу к лечению БА БУД/ФОРМ (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) может использоваться в качестве поддерживающей терапии и/или для купирования симптомов при лечении заболевания любой степени тяжести [19]. Основным терапевтическим преимуществом применения ИГКС/ДДБА при ХОБЛ является достоверное уменьшение частоты обострений, сопровождающее их назначение [20, 21]. Применение БУД/ФОРМ, как и других представителей данного класса препаратов, при ХОБЛ рекомендовано пациентам с сопутствующей БА, а также лицам с частыми обострениями заболевания и высоким содержанием эозинофилов крови [17]. До недавнего времени препарат существовал на отечественном фармацевтическом рынке только в виде ДПИ. В мае 2019 г. в Российской Федерации за-

Таблица 2. Основные принципы выбора ингаляционного устройства [17]

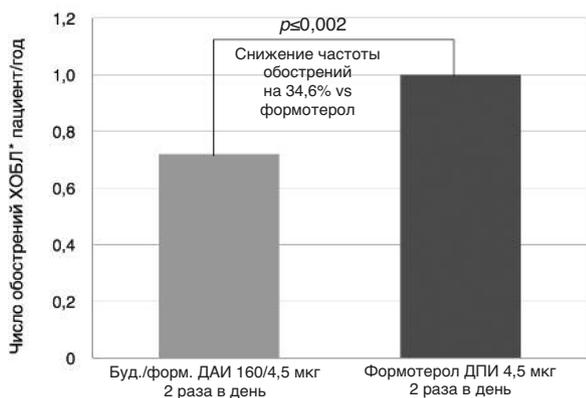
Хорошая координация		Плохая координация	
Скорость вдоха		Скорость вдоха	
>30 л/мин	<30 л/мин	>30 л/мин	<30 л/мин
ДПИ	ДАИ	ДПИ	ДАИ + спейсер
ДАИ	Жидкостной ингалятор	ДАИ-АВ	Жидкостной ингалятор
Жидкостной ингалятор	Небулайзер	ДАИ + спейсер	Небулайзер
ДАИ-АВ		Жидкостной ингалятор	
Небулайзер		Небулайзер	

Рис. 7. Время развития бронходилатационного эффекта при использовании ингаляционных препаратов [24].



Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Рис. 8. Частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [25].



*Ухудшение течения заболевания, потребовавшее назначения системных ГКС и/или госпитализации.

регистрирован Симбикорт® Рапихалер в форме ДАИ со счетчиком доз (рис. 6). Возможность использования препарата при помощи ДАИ особенно важна для пациентов с хорошей координацией вдоха и активацией ингалятора, но недостаточным инспираторным потоком, что наиболее часто отмечается при выраженной бронхиальной обструкции [22]. Существенным преимуществом ингалятора Рапихалер является наличие счетчика доз. Одним из серьезных ограничений большинства ДАИ считается невозможность учета израсходованных и оставшихся доз, а значит, и определения времени замены ингалятора. Так, в ходе опроса пациентов с БА у 82% (71 из 87) респондентов, которые обнаружили свои ингаляторы с бронходилататором пустыми во время обострения БА, ингаляторы уже абсолютно не работали [23]. Отсутствие счетчика доз может привести как к применению ингалятора сверх указанных доз, соответственно, принятию неэффективной дозы препарата, так и к отказу от использования не полностью израсходованного устройства. Дополнительные ДАИ встроенным счетчиком доз позволяет пациентам контролировать потребление препарата и повышает приверженность назначенной терапии.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой эффективности использования БУД/ФОРМ при помощи ДАИ. Время начала развития бронходилатационного эффекта при приеме препарата сопоставимо с таковым сальбутамола и достоверно меньше, чем у флутиказона/салметерола (рис. 7).

Применение БУД/ФОРМ в форме ДАИ у пациентов с ХОБЛ сопровождается достоверным уменьшением частоты обострений заболевания (рис. 8).

Таким образом, появление в клинической практике ДАИ, содержащего БУД/ФОРМ (Симбикорт® Рапихалер), позволяет расширить возможности применения препарата и повысить эффективность ингаляционной терапии у пациентов с недостаточным инспираторным потоком. Важным достоинством ингалятора Рапихалер является возможность «обратной связи» с пациентом, которая обеспечивается наличием в ингаляторе счетчика доз. Симбикорт® Рапихалер зарегистрирован как для лечения пациентов с БА (80/4,5 и 160/4,5 мкг), так и для лечения пациентов с ХОБЛ (160/4,5 мкг)*.

Заключение

Успех ингаляционной терапии у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями зависит как от применяемого лекарственного средства, так и от полноты его доставки в дыхательные пути. Выбор «правильного» ингалятора должен осуществляться с учетом предпочтений самого пациента и его индивидуальных возможностей использования ингаляционного устройства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Gardenhire DS, Burnett D, Strickland S et al. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. <http://www.aarc.org/wp-content/uploads/2018/01/aerosol-guides-for-rt-4th.pdf>
- Aydemir Y. Assessment of the factors affecting the failure to use inhaler devices before and after training. *Respir Med* 2015; 109 (4): 451–8.
- Melani A, Bonavia M, Cilenti V et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105 (6): 930–8.
- Melani AS, Paleari D. Maintaining control of chronic obstructive airway disease: Adherence to inhaled therapy and risks and benefits of switching devices. *COPD* 2016; 13 (2): 241–50.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2020). <http://www.goldcopd.org/>
- Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 461–72.
- Capstick TG, Clifton IJ. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6 (1): 91–103.
- Ghosh S, Ohar JA, Drummond MB. Peak Inspiratory Flow Rate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications for Dry Powder Inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017; 30 (6): 381–7.
- Janssens W, VandenBrande P, Hardeman E et al. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur Respir J* 2008; 31: 78–83.
- Nsour WM, Alldred A, Corrado OJ et al. Measurement of peak inhalation rates with an In-Check Meter to identify an elderly patient's ability to use a Turbuhaler. *Respir Med* 2001; 95: 965–8.
- Malmberg LP, Ryttilä P, Happonen P et al. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 257–62.
- Mahler DA. Peak inspiratory flow rate as a criterion for dry powder inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14 (7): 1103–7.
- Ghosh S, Pleasants RA, Ohar JA et al. Prevalence and factors associated with suboptimal peak inspiratory flow rates in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 585–95.
- Broeders ME, Molema J, Hop WC et al. The course of inhalation profiles during an exacerbation of obstructive lung disease. *Respir Med* 2004; 98: 1173–9.
- Loh CH, Peters SP, Lovings TM, Ohar JA. Suboptimal Inspiratory Flow Rates Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Readmissions. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14 (8): 1305–11.
- Sharma G, Mahler DA, Mayorga VM et al. Prevalence of Low Peak Inspiratory Flow Rate at Discharge in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2017; 4 (3): 217–24.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Рапихалер 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (аэрозоль для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1. Регистрационное удостоверение ЛП-005555 от 30.05.2019 (переформовлено 05.03.2020).

17. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации (пересмотр 2018 года). <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Khronicheskaya obstruktivnaia bolezni' legkikh. Klinicheskie rekomendatsii (peresmotr 2018 goda). <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).]
18. Partridge MR, Schuermann W, Beckman O et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 147–57.
19. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Available from: <http://www.ginasthma.org>
20. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81.
21. Welte T, Miravittles M, Hernandez P et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741–50.
22. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML et al. The ADMIT series – issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J* 2009; 18 (2): 76–82.
23. Sander N, Fusco-Walkert SJ, Harder JM et al. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97 (1): 34–8.
24. Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T et al. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology* 2007; 12 (5): 732–9.
25. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012; 106 (2): 257–68.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Романовских Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: anngerom@gmail.com

Белоцерковская Юлия Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: belo-yuliya@yandex.ru

Смирнов Игорь Павлович – ассистент каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Anna G. Romanovskikh – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: anngerom@gmail.com

Yuliya G. Belotserkovskaia – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: belo-yuliya@yandex.ru

Igor P. Smirnov – Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020