

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Под редакцией
члена-корреспондента РАН С.Н. Авдеева,
профессора В.В. Архипова



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	9
Список сокращений и условных обозначений	10
Глава 1. История ингаляционной терапии (С.Н. Авдеев)	13
Источники ингаляционной терапии	13
Керамические ингаляторы (XIX в.)	14
Первые атомайзеры и небулайзеры (вторая половина XIX в.)	16
Противоастматические сигареты и порошки	17
Ручные небулайзеры, ранние электрические и компрессорные небулайзеры (1930–1940 гг.)	19
Первые дозированные порошковые и аэрозольные ингаляторы (1940–1950 гг.)	20
Успехи в аэрозольной медицине: теоретические модели	22
Непрямая оценка легочной депозиции	24
Методы измерения частиц	24
Сцинтиграфия	26
Фармакокинетические и фармакодинамические исследования	27
Монреальский протокол 1987 г.	27
Заключение	28
Список литературы	29
Глава 2. Основные принципы аэрозольной медицины (С.Н. Авдеев)	33
Введение	33
Физические основы аэрозольной медицины	33
Факторы, определяющие эффективность использования ингаляционных устройств	38
Выбор ингаляционного устройства	42
Список литературы	44
Глава 3. Небулайзеры (С.Н. Авдеев)	49
Введение	49
Устройство и принцип действия небулайзеров	50
Факторы, влияющие на эффективность функционирования небулайзеров	59
Показания к применению небулайзеров	62
Инновации в небулайзерной терапии	64
Принципы обработки и дезинфекции небулайзеров	66
Список литературы	69
Глава 4. Дозированные аэрозольные ингаляторы (С.Н. Авдеев)	73
Введение	73
Основные свойства	73
Достоинства и недостатки	74

Бесфреоновые дозированные аэрозольные ингаляторы	77
Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом	78
Комбинация дозированных аэрозольных ингаляторов со спейсерами	79
Технология ко-суспензий (co-suspension)	82
Список литературы	84
Глава 5. Экстремелкодисперсные дозированные аэрозольные ингаляторы (В.В. Архипов)	88
Введение	88
Размер частиц и уровень депозиции	88
Бесфреоновые аэрозоли	89
Проблема терапии малых дыхательных путей	93
Экстремелкодисперсные аэрозоли	94
Проблемы, связанные с применением экстремелкодисперсных аэрозолей	96
Заключение	99
Список литературы	99
Глава 6. Дозированные порошковые ингаляторы (С.Н. Авдеев)	103
Введение	103
История развития дозированных порошковых ингаляторов	103
Типы дозированных порошковых ингаляторов	104
Дозированные порошковые ингаляторы для однократного использования	108
Функционирование дозированных порошковых ингаляторов	108
Инспираторное сопротивление дозированных порошковых ингаляторов	110
Депозиция препарата при использовании дозированных порошковых ингаляторов	116
Вариабельность дозы препарата	117
Предпочтение пациента	117
Список литературы	118
Глава 7. Основные характеристики современных дозированных порошковых ингаляторов (С.Н. Авдеев, В.В. Архипов)	124
Введение	124
Турбухалер (Turbuhaler)	124
Мультидиск	125
Аэролайзер (Aerolizer)	126
Хандихалер (Handihaler)	127
Изихейлер (Easyhaler)	127
Твистхейлер (Twisthaler)	128
Бризхалер (Breezhaler)	129
Эллипта (Ellipta)	130
Дженуэйр (Genuair)	130

Спиромакс (Spiromax)	131
Некстхалер (NEXThaler)	132
Список литературы	133
Глава 8. Ингалятор Респимат (Respimat) (С.Н. Авдеев, В.В. Архипов)	138
Введение	138
Основные характеристики	138
Мнение пациента об ингаляторе Респимат	141
Респимат и скорость инспираторного потока	142
Выводы	145
Список литературы	145
Глава 9. Принципы адекватного выполнения ингаляции (В.В. Архипов, Н.Б. Лазарева)	149
Введение	149
Как препараты попадают в дыхательные пути	150
Требования к ингаляции через дозированные аэрозольные ингаляторы	153
Требования к ингаляции через порошковые ингаляторы	154
Особенности капсульных дозированных порошковых ингаляторов	158
Выбор ингалятора	159
Список литературы	160
Глава 10. Проблемные аспекты доставки препаратов в дыхательные пути (В.В. Архипов)	164
Доставка препаратов в дыхательные пути у детей	164
Неадекватная скорость вдоха	169
Список литературы	172
Глава 11. Клиническая фармакология агонистов β_2-адренорецепторов (В.В. Архипов)	175
Классификация	175
Механизм действия и фармакодинамика	176
Фармакокинетика	181
Взаимодействия	181
Нежелательные лекарственные реакции	181
Применение при беременности и лактации	182
Список литературы	182
Глава 12. Клиническая фармакология антихолинергических препаратов (В.В. Архипов)	186
Введение	186
Механизм действия блокаторов м-холинергических рецепторов	187
М-холинорецепторы и селективность препаратов	189
Продолжительность действия	192

Начало эффекта	193
Фармакокинетика	194
Нежелательные эффекты	194
Особенности некоторых антихолинергиков	195
Список литературы	201
Глава 13. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикоидов (В.В. Архипов)	
Введение	208
Геномные эффекты глюкокортикоидов	208
Соотношение доза—эффект	212
Внегеномные эффекты глюкокортикоидов	213
Время наступления эффекта	214
Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов	215
Терапевтическое действие ингаляционных глюкокортикоидов у больных астмой и хронической обструктивной болезнью легких	215
Абсорбция ингаляционных глюкокортикоидов с поверхности бронхов, их биодоступность и период полувыведения	217
Объем распределения ингаляционных глюкокортикоидов	221
Связь с белками плазмы	221
Эстерификация	222
Нежелательные лекарственные реакции ингаляционных глюкокортикоидов	222
Ингаляционные глюкокортикоиды и риск развития пневмонии	223
Особенности некоторых ингаляционных глюкокортикоидов	225
Список литературы	231
Глава 14. Небулайзерная терапия бронходилататорами при обструктивных заболеваниях легких (С.Н. Авдеев)	
Введение	239
Небулайзерная терапия при обострении бронхиальной астмы	240
Небулайзерная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких	243
Заключение	249
Список литературы	250
Глава 15. Небулайзерная терапия глюкокортикоидами: место в лечении заболеваний дыхательных путей (С.Н. Авдеев)	
Введение	254
Выбор оптимального устройства доставки	255
Особенности применения небулизированного будесонида при стабильном течении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких	257

Небулизированный будесонид при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких	262
Побочные эффекты небулизированных глюкокортикоидов	275
Список литературы	277
Глава 16. Ингаляционная мукоактивная терапия (С.Ю. Чикина)	281
Введение	281
N-ацетилцистеин	282
Амброксол	285
Дорназа альфа	287
Гипертонический раствор натрия хлорида	290
Заключение	294
Список литературы	295
Глава 17. Аэрозольные антибиотики при инфекциях нижних дыхательных путей (С.Н. Авдеев)	300
Предпосылки для использования аэрозольной антибиотикотерапии	300
Выбор антибиотиков для аэрозольной антибиотикотерапии	301
Побочные эффекты аэрозольных антибиотиков	304
Легальные аспекты терапии аэрозольными антибиотиками	305
Вентилятор-ассоциированная пневмония	305
Ингаляционная антибактериальная терапия при бронхоэктазах	309
Ингаляционная терапия антибиотиками у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	321
Аэрозольные антибиотики в посттрансплантационный период	323
Список литературы	324
Глава 18. Ингаляционная терапия муковисцидоза (Е.Л. Амелина, С.А. Красовский)	333
Введение	333
Муколитическая ингаляционная терапия	334
Ингаляционная антибактериальная терапия	337
Заключение	339
Список литературы	340
Глава 19. Небулайзерная терапия илопростом при легочной гипертензии (С.Н. Авдеев)	345
Введение	345
Ингаляционный илопрост: основные свойства	346
Неконтролируемые исследования по изучению илопроста у больных легочной артериальной гипертензией	347
Использование илопроста при легочной артериальной гипертензии в качестве монотерапии	349

Использование илопроста при легочной артериальной гипертензии в виде комбинированной терапии	352
Долгосрочные исследования, посвященные илопросту, у пациентов с легочной артериальной гипертензией	353
Илопрост при легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких	355
Илопрост при легочной гипертензии у больных легочным фиброзом	356
Илопрост при легочной гипертензии у больных саркоидозом	358
Заключение	359
Список литературы	359
Глава 20. Ингаляционная терапия во время искусственной вентиляции легких (С.Н. Авдеев)	362
Введение	362
Дозированные аэрозольные ингаляторы	362
Небулайзеры	364
Оптимальная техника аэрозольной терапии во время искусственной вентиляции легких	367
Эффективность бронходилататоров во время искусственной вентиляции легких	372
Список литературы	374
Глава 21. Ингаляционная терапия во время неинвазивной вентиляции легких (С.Н. Авдеев)	377
Роль неинвазивной вентиляции легких в современной терапии	377
Общие принципы аэрозольной терапии во время респираторной поддержки	378
Особенности неинвазивной вентиляции легких	381
Доклинические исследования	383
Клинические исследования	386
Методы оптимизации и безопасности аэрозольной терапии во время неинвазивной вентиляции легких	389
Заключение	390
Список литературы	390

ИСТОРИЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

С.Н. Авдеев

ИСТОКИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Несмотря на то что термин «аэрозоль» появился лишь в 20-х годах XX в., ингаляционная терапия, предназначенная для терапии некоторых заболеваний, применяется уже около 4 тысячелетий [1–3]. По всей видимости, аэрозольная терапия берет свое начало в традиционной народной медицине Индии Аюрведа за 2 тыс. лет до н.э. [4]. Лекарственные дымы на основе растений включали в свой состав алкалоиды с антихолинергическими свойствами, например использовался дурман (*datura*). Из корней дурмана приготавливали порошок, который вместе с имбирем и табаком заправляли в тростник, предназначенный для курения (рис. 1.1).

Около 1500 лет до н.э. в Древнем Египте практиковали вдыхание паров черной белены, разложенной на горячих кирпичях [1]. Черная белена принадлежит к семейству пасленовых и содержит гиосциамин, другой антихолинергический алкалоид. Изобретение одного из первых устройств для ингаляции приписывается Гиппократу (Греция, 460–377 гг. до н.э.). Устройство состояло из простого горшка с крышкой, пронизанной тростником, через который выполнялись ингаляции паров [1, 3]. В истории народов стран Центральной и Южной Америки хорошо известны факты использования трубок для курения и других похожих устройств для ингаляции дымов различных растений [1–3].

В 1190 г. н.э. известный испанский врач и философ Маймонидис написал научный труд «Трактат об астме», в котором наряду с куриным супом рекомендовал пациентам вдыхание дымов от трав, брошенных в пламя [5]. В античных документах по ингаляционной терапии перечисляются различные ингредиенты, например в трудах Паулюса Аэгинета (Греция, VII в. н.э.) приводится такой рецепт ингаляционного препарата для терапии продолжительного кашля: «взять стиракс (*дерево тропических и субтропических стран, в смоле которого содержится ароматические*

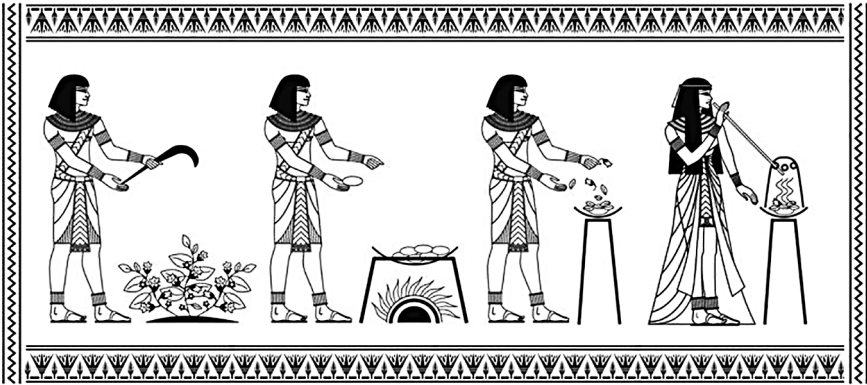


Рис. 1.1. Один из наиболее древних рисунков (около 1554 г. до н.э.): терапевтическое использование аэрозоля — доставка дымов растений через стебель тростника

вещества), перец, мастику, македонскую петрушку, каждой по унции; сандарак (препарат мышьяка), 6 крупниц; 2 душистых перца; перемешать с медом; положить на угли, чтобы больной мог вдыхать пары через воронку...» [6]. Среди материалов, используемых для древних рецептов ингаляций, фигурировали растения, содержащие алкалоиды с антихолинергическими свойствами (дурман, красавка, белена, лобелия), а также препараты мышьяка, бальзамы и канифоль.

КЕРАМИЧЕСКИЕ ИНГАЛЯТОРЫ (XIX в.)

Устройство Гиппократа получило свое дальнейшее развитие в конце XVIII и начале XIX вв. Английский врач Джон Мадж (John Mudge) описал изобретение своего ингалятора на основе оловянной пивной кружки в 1778 г. в книге «A Radical and Expeditious Cure for a Recent Catarrhus Cough» (рис. 1.2) [7]. Вероятно, Д. Мадж первый использовал термин «ингалятор» и описал применение своего устройства для лечения кашля с помощью ингаляций паров опиума [1]. Данный тип ингалятора впоследствии был воспроизведен в нескольких керамических моделях, которые были очень популярными в XIX в. [8] (рис. 1.3). В ингаляторе Нельсона (Nelson's inhaler), производимом компанией «S. Maw and Sons» в Лондоне, воздух перед ингаляцией проходил через теплую воду, устройство ингалятора было описано в 1865 г. в журнале «Lancet» [9].

Доктор Скаддинг (Scudding) в своем трактате об ингаляционной терапии в 1895 г. писал: «Наиболее эффективным для ингаляций является

Рис. 1.2. Ингалятор Mudge, изобретенный доктором J. Mudge в 1778 г., в виде оловянной кружки с загубником сверху. Воздух проходит через ручку. В то время как пациент дышал через загубник, воздух засасывался через отверстия в ручке и проходил через жидкость на дне кружки

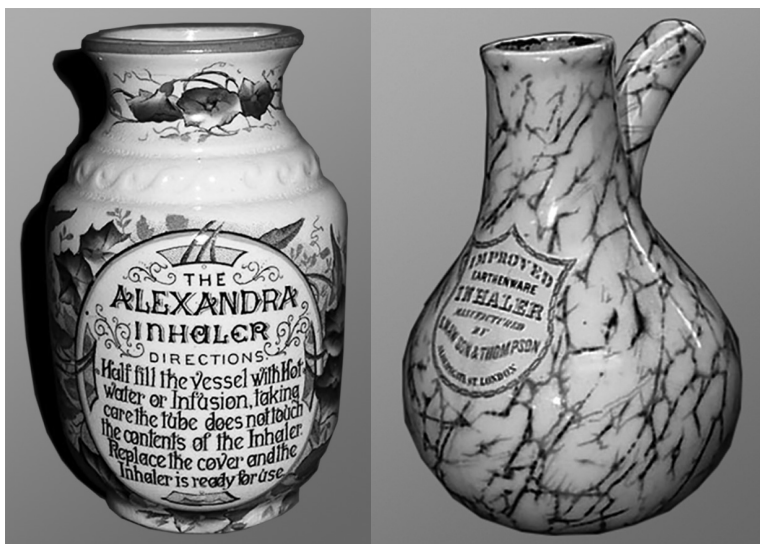


Рис. 1.3. Примеры ингаляторов конца XIX в., изготовленных из обожженной глины, для ингаляций инфузий. Слева: ингалятор Alexandra, с вертикальным воздушным каналом в задней части, через который засасывался воздух. Справа: ингалятор Нельсона, с пробкой на трубочке, погруженной в жидкость

аппарат, производящий простой пар или лекарственные пары, который известен под названием ингалятор Нельсона: он сделан из глины, и в дополнение к полной адаптации к задачам, для которых он создан, ингалятор содержит три рекомендации по чистоте, портативности и низкой стоимости» [10]. Данные качества, несомненно, имеют значение и для современных ингаляционных устройств. Первое использование

ингаляционных препаратов для лечения астмы на основе дурмана в Англии относится к 1802 г., когда доктор Симс (Sims) узнал от генерала Гента (Gent), служившего в Мадрасе, о новом способе терапии астмы [4, 11]. Существуют и другие источники, описывающие использование ингаляций дурмана для терапии легочных проблем. Препарат вошел в Европейскую фармакопею в первой половине XIX в., а в 1833 г. основной алкалоид дурмана был описан под названием «атропин».

ПЕРВЫЕ АТОМАЙЗЕРЫ И НЕБУЛАЙЗЕРЫ (ВТОРАЯ ПОЛОВИНА XIX в.)

Первые атомайзеры (в настоящее время практически всегда используется синоним — небулайзер) появились в середине XIX в. во Франции, благодаря развивающейся парфюмерной промышленности и моде на ингаляции термальных вод на курортах. Изобретателем атомайзера был доктор Auphon Euget-Les Bain (1849), а вскоре в 1858 г. Jean Sales-Girons создал первый портативный небулайзер [12] (рис. 1.4), за который ему был вручен серебряный приз Парижской Академии наук (1858). В небулайзере Sales-Girons был использован ручной насос, который засасывал жидкость из резервуара и направлял ее через отверстия в пластине [1]. В это время во Франции спа-терапия была очень популярной, и небулайзер (или «пульвелизатор») Sales-Girons использовался теми, кто не мог посещать термальные бани. В течение долгих лет данный небулайзер применялся с лечебными целями для ингаляции лечебных вод [11, 13, 14]. Воды содержали минералы, бикарбонаты, соли мышьяка, а иногда и субстанции, которые на самом деле оказывали повреждающее действие на легкие — скипидар и керосин.

Изобретатель из Берлина Bergsen усовершенствовал небулайзер Sales-Girons, его обновленный аппарат состоял из двух стеклянных трубок, которые имели капиллярные отверстия, расположенные под прямым углом друг к другу. В одну из перпендикулярных трубок подавался раствор, а в другую — сжатый воздух, благодаря чему происходило образование аэрозоля [10]. По сути, для продукции аэрозоля был использован принцип Вентури, который и применяется по сей день в струйных небулайзерах. В 1860-х годах в Германии появился паровой ингалятор Siegle, который работал по тому же принципу, но вместо сжатого воздуха для диспергирования медицинского раствора применялся пар. В это время некоторые авторитетные врачи уже ставили под сомнение возможность попадания аэрозоля в легкие. Один из первых экспериментов



а



б

Рис. 1.4. «Пульвеллизатор» Sales-Girons. Ручная помпа нагнетает жидкость из резервуара и пропускает ее через атомайзер: а — ингалятор; б — использование ингалятора

по депозиции препаратов был проведен Demarquay, который на примере пациентки с трахеальной фистулой с помощью химических тестов продемонстрировал, что аэрозоль доходит, по крайней мере, до уровня трахеи [10].

ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКИЕ СИГАРЕТЫ И ПОРОШКИ

В первой половине XX в. в качестве популярной терапии бронхиальной астмы (БА) и других заболеваний легких достаточно широко использовались сигареты и другие курительные смеси (рис. 1.5) [11, 15]. Сигареты чаще всего содержали страмониум (алкалоид из *Datura stramonium*), реже — чайные листья, белладонну, лобелин и др. Инструкция к противоастматическим сигаретам предписывала «выдохнуть весь воздух из легких, затем заполнить ротовую полость дымом и сделать глубокий вдох, обеспечивая глубокое проникновение дыма в легкие. Затем — задержать дыхание на несколько секунд и выдохнуть дым через рот или нос», то есть данная инструкция очень похожа на современные правила пользования дозированными аэрозольными ингаляторами

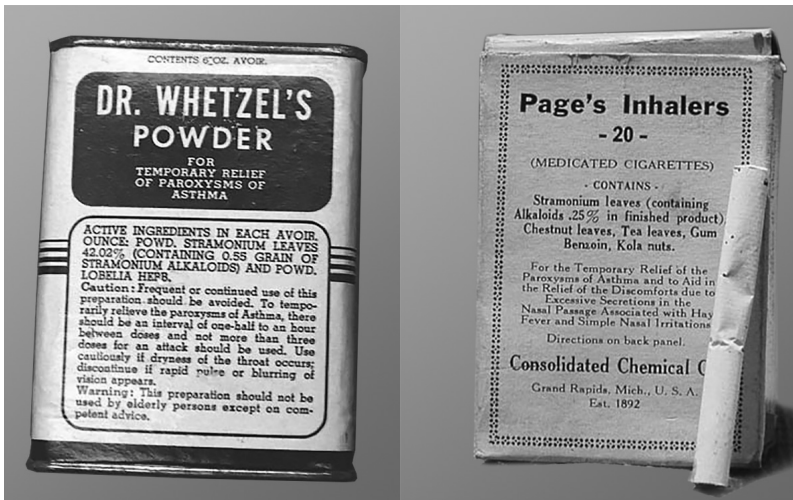


Рис. 1.5. «Астматический порошок» и противоастматические сигареты, популярные в XX в. Одним из их активных компонентов был страмоний — алкалоид с антихолинергическими свойствами

(ДАИ) и дозированными порошковыми ингаляторами (ДПИ). Некоторые ингаляционные устройства использовались для ингаляций ментола, креозола, турпентина, камфоры, эвкалипта, бальзамов, смол сосны и горчицы. В рекламных объявлениях того времени даже сообщалось об очень высокой эффективности регулярных ингаляций сухого воздуха.

Особого упоминания заслуживает карбольный дымовой шар (Carbolic Smoke Ball), запатентованный в 1889 г., для ингаляции медикаментозных порошков [16]. Данное устройство представляло собой полый резиновый шар с ситом перед выходным отверстием для разделения частиц (деагрегации) порошка внутри устройства. При нажатии на шар образовывался порошковый аэрозоль *Glycyrrhiza* (солодки) и карболовой кислоты. Рекламное объявление предлагало £100 в случае, если во время использования Carbolic Smoke Ball, согласно предписаниям, произойдет заражение гриппом. Данное устройство было одним из первых известных ДПИ. На протяжении всей истории своего развития, особенно в XIX и XX вв., ингаляционная терапия и ингаляционные устройства были связаны с необходимостью лечения актуальных заболеваний легких, таких как туберкулез, катар, круп, бронхит, коклюш, дифтерия, грипп и БА.

РУЧНЫЕ НЕБУЛАЙЗЕРЫ, РАННИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ И КОМПРЕССОРНЫЕ НЕБУЛАЙЗЕРЫ (1930–1940 гг.)

Несмотря на то что трава *ma-huang* использовалась в китайской медицине для терапии бронхоспазма начиная с III тысячелетия до н.э., истинное развитие бронходилататоров связано с изучением свойств экстрактов надпочечников. В 1899 г. Abel предложил для экстракта надпочечников название «эпинефрин», и вслед за этим данная субстанция была синтезирована Stolz и Dakin [17, 18]. Экстракт надпочечников для терапии БА впервые использовался в 1900 г., а в 1910 г. Varger и Dale предложили применять аэрозоль эпинефрина [1]. Интересно, что в издании Oxford Medicine 1932 г. в качестве препаратов для лечения астмы ингаляционный эпинефрин (Адреналин[♦]) не упоминается совсем, но указано, что «...наиболее полезной терапией являются препараты, содержащие страмониум и селитру в виде порошка, дымы от которых при ингаляции позволяют облегчить пароксизм. Данные дымы, возможно, обладают антиспастическим эффектом, и после их ингаляции лучше отходит вязкая мокрота и наступает временное улучшение» [19].

Раствор адреналина хлорида начал производиться в 1930-х годах и был предназначен для ингаляционной терапии с помощью ручных стеклянных небулайзеров типа небулайзера Parke-Davis Glaseptic, а в 1940-х годах — с помощью ручных пластиковых небулайзеров AsthmaNefrin (рис. 1.6). В инструкции говорилось, что «данное устройство



Рис. 1.6. Пластиковый ручной небулайзер с грушей AsthmaNefrin (1940-е годы). Использовался для ингаляции адреналина

переводит раствор в аэрозоль, такой мелкий, что он парит в воздухе. Вы вдыхаете его так же легко, как вы дышите влажным морским бризом, и аэрозоль выполняет свою работу, так как он может реально ингаляроваться».

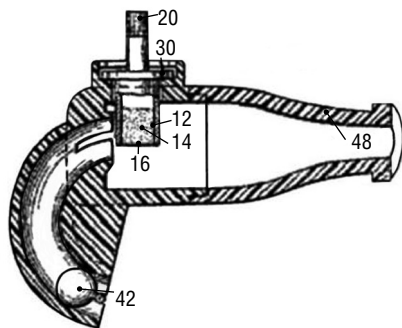
В начале 1930-х годов в Германии появился электрический компрессорный небулайзер Pneumostat [20]. Составляющей частью данного небулайзера был реостат, который регулировал электрический вольтаж для работы компрессора. Приблизительно в это же время в Лондоне был открыт Ингаляторий (*Inhalatorium*), в котором была выделена лечебная комната, где использовался компрессорный небулайзер для ингаляций эпинефрина (Адреналина[♦]), ментола, экстракта эвкалипта, скипидара и других ингредиентов [21].

ПЕРВЫЕ ДОЗИРОВАННЫЕ ПОРОШКОВЫЕ И АЭРОЗОЛЬНЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ (1940–1950 гг.)

В 1948 г. компания Abbott Laboratories впервые представила устройство Aerohalor (рис. 1.7), предназначенное для ингаляции порошка пенициллина G. Каждый ситовидный картридж, содержащий 100 000 ед. пенициллина, помещался в ингалятор; во время инспираторного маневра воздух приводил к столкновению металлического шарика с картриджем, вследствие чего порошковый препарат попадал в инспираторный поток [2]. Данное устройство также могло использоваться и для назальной ингаляции, и в инструкции особое внимание было обращено на недопустимость выдоха в ингалятор. То же самое



а



б

Рис. 1.7. Фотография (а) и схема (б) ингалятора Abbott's Aerohalor

устройство применялось в 1950-х годах для доставки порошка норизодрина у пациентов с БА.

Появление ДАИ дало мощный толчок к развитию ингаляционной терапии. В 1955 г. доктор G. Maison, президент компании Riker Laboratories (сейчас — 3M Pharmaceuticals, США), инициировал идею создания ДАИ, который он планировал применять у своей дочери-подростка, страдающей БА. В основу первого ДАИ был положен принцип работы парфюмерных распылителей [15, 22]. Исследователи из Riker Labs разработали дозирующий клапан и совместно с компанией DuPont создали пропелленты для продукции алкогольсодержащих растворов ДАИ. В марте 1956 г. были одобрены два препарата в виде ДАИ для терапии БА — Medihaler-Epi (эпинефрин) и Medihaler-Iso (изопротеренол) (рис. 1.8).

В течение последних 60 лет произошли существенные изменения в технологии ингаляционных устройств. Усовершенствования коснулись струйных и ультразвуковых (УЗ) небулайзеров, появились устройства, активируемые вдохом, и дозиметрические небулайзеры. Развитие ДАИ шло по нескольким направлениям, включая попытку улучшения координации ингаляционного маневра с высвобождением препаратов, уменьшения орофарингеальной депозиции и замены фреонового пропеллента (хлорфторуглерода — CFC). Все это привело к появлению новых видов ДАИ — активируемых вдохом, бесфреоновых, а также новых типов ДПИ. Некоторые ингаляторы заслуживают особого упоминания, например Duo-Haler — ДАИ, активируемый дыханием, производился компанией 3M Pharmaceuticals в 1970-х годах [16]. Данное устройство не получило широкого признания в связи с довольно большим размером и очень громким звуком при актуации ингалятора. Среди первых ДПИ можно отметить Spinhaler (для ингаляции кромолина), разработанный компанией Fisons в 1971 г., и Rotahaler [для ингаляции альбутерола (сальбутамола)], созданный компанией Glaxo в 1977 г. Приблизительно начиная с 1960-х годов в клинической практике стали использоваться УЗ-небулайзеры, однако они так и не получили такого широкого распространения, как струйные. В 1970–1980-х годах для доставки растворов бронходилататоров

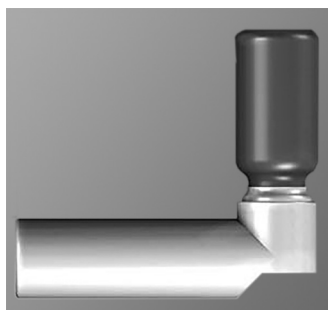


Рис. 1.8. Первый дозированный аэрозольный ингалятор Medihaler-Iso, который состоял из стеклянного сосуда, покрытого пластиком, дозирующего клапана, препарата и пластикового загубника

достаточно широко использовалась технология интермиттирующего дыхания с положительным давлением (intermittent positive-pressure breathing). Однако данный метод по своей эффективности не имел никаких преимуществ перед небулайзерами или ДАИ, и, кроме того, на фоне его использования отмечались эпизоды ухудшения течения БА, газообмена и баротравмы, поэтому со временем данная технология перестала применяться [23–25].

УСПЕХИ В АЭРОЗОЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

В XX в. несколько научных открытий и событий оказали серьезное влияние на развитие ингаляционной терапии. К ним относятся: 1) теоретические модели; 2) непрямые методы измерения легочной депозиции; 3) методы оценки размеров частиц и их измерения *in vitro*; 4) сцинтиграфические методы измерения легочной депозиции; 5) фармакокинетические и фармакодинамические методы; 6) Монреальский протокол, принятый в 1987 г., который наложил запрет на использование фреоновых (то есть CFC-содержащих) пропеллентов [1, 2].

В первой половине XX в. исследованиями по депозиции аэрозольных частиц в дыхательных путях занимались не медики, а химики, работавшие в области изучения отравляющих веществ, которые использовались во время и после Первой мировой войны, и гигиенисты, изучавшие воздействие частиц в окружающей среде и в профессиональной деятельности.

Первая математическая модель депозиции аэрозольных частиц в дыхательных путях была представлена Findeisen в 1935 г. [26, 27]. Он использовал простую легочную модель, состоящую из 9 генераций ДП, не включавшую верхние дыхательные пути (ДП), и 7 различных диаметров частиц (от 0,03 до 30 мкм), и предполагал, что основными механизмами депозиции частиц в легких являются импакция, седиментация (оседание) и броуновская диффузия. Findeisen выяснил, что, по мере увеличения размера частиц, место их депозиции смещается более проксимально, то есть в сторону трахеи. Landahl преобразовал модель Findeisen, добавив верхние ДП (ротовую полость и глотку), альвеолярный отдел и несколько условий дыхания [28]. В дальнейшем в эти модели были внесены еще несколько поправок, но в настоящее время наибольшее признание получила модель, разработанная Task Group on Lung Dynamics to the International Commission on Radiation Protection [29, 30] (рис. 1.9).

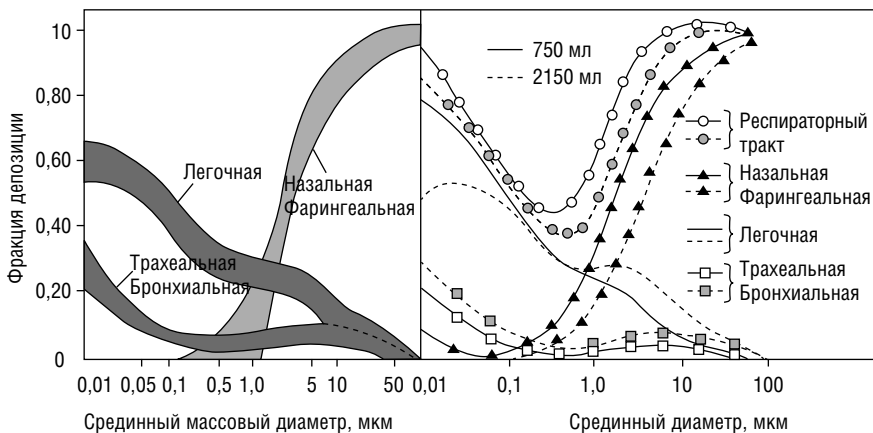


Рис. 1.9. Теоретическая модель Task Group on Lung Dynamics to the International Commission on Radiation Protection. Модель делит депозицию респираторного тракта на три зоны: назофарингеальную, трахеобронхиальную и легочную (Hinds W.C., 1980)

В данной модели респираторный тракт был разделен на три зоны: назофарингеальную, трахеобронхиальную и легочную, и применялась калькуляция для частиц диаметром от 0,01 до 100 мкм при использовании нескольких типов дыхательного паттерна. Несмотря на то что данная модель была предложена для обеспечения защиты от радиационного повреждения, она хорошо подходила для многих других ситуаций. Для всех предложенных моделей предполагалось, что частицы имеют сферическую форму с равномерным распределением плотности ($\text{г}/\text{см}^3$), то есть принималась концепция аэродинамического диаметра частиц. В 1963 г. Weibel после детальных анатомических исследований нормальных легких взрослого человека опубликовал концепцию новой легочной анатомической модели, состоящей из 23 генераций ДП, и в настоящее время данная концепция используется во всех современных теоретических моделях [31].

В данное время созданы еще более совершенные, но и более сложные модели, которые используют более точные анатомические данные, методы 33-мерной симуляции и включают такие факторы, как сужение ДП и гигроскопический рост аэрозольных частиц [1]. Все большим спросом пользуется моделирование доставки в ДП терапевтических аэрозолей — довольно сложная задача, так как аэрозоли представлены в виде нескольких физических форм и могут быть созданы разными путями. Физические формы терапевтических аэрозолей включают капли,

растворы, микронизированные препараты в виде суспензий или сухих частиц. Некоторые из них физически нестабильны и могут быть подвержены испарению, росту, агломерации и т.д. по мере того, как они проходят путь от устройств доставки до ДП. В современные модели депозиции аэрозольных частиц включены и эти переменные [32–34].

НЕПРЯМАЯ ОЦЕНКА ЛЕГОЧНОЙ ДЕПОЗИЦИИ

Параллельно с разработкой теоретических моделей проводились и экспериментальные исследования по изучению депозиции аэрозольных частиц в легких человека. Для данных исследований обычно привлекали к участию здоровых добровольцев, использовали созданные в лаборатории монодисперсные аэрозоли и технологии, позволяющие сравнивать фракции вдыхаемого и выдыхаемого воздуха для расчета задержки частиц [28, 35]. Методики для анализа аэрозолей включали измерение светового рассеяния и химический анализ вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Использовались различные типы аэрозолей, включая трифенила фосфат, CaCO_3 , ZnO и частицы NaCl . В целом данные ранние экспериментальные исследования подтверждали правильность теоретических моделей. В течение последующих 20–30 лет по мере совершенствования технологий, теоретических моделей и продолжения экспериментальных работ и были получены более точные сведения о влиянии размера аэрозольных частиц и дыхательного паттерна на депозицию частиц в легких [36–38].

МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ЧАСТИЦ

Концепция респиральной массы аэрозоля была создана с целью развития направления индустриальной гигиены, для определения объема вредных частиц, способных пенетрировать в глубокие отделы легких и приводить к развитию заболевания. В 1950–1960 годах были разработаны базисные методы определения размеров аэрозольных частиц и респиральной массы [27]. Первые измерения повреждающих минеральных частиц проводились с помощью микроскопии, тогда же частицы стали разделять на респиральные и нереспиральные [30]. Данные фракции могут быть измерены гравиметрически, и эта технология по-прежнему используется в промышленных лабораториях. Более усовершенствованные методы определения распределения

размеров частиц включают инерционную импакцию и оптические устройства, которые в настоящее время являются «золотым стандартом» для оценки фармакологических аэрозолей [39].

Примером такого оптического устройства может служить каскадный импактор Андерсена. Он пропускает аэрозоль через серию ступеней (обычно их 8), каждая из которых содержит улавливающую пластину или фильтр, на которой частицы оседают в соответствии с их размерами (рис. 1.10) [1]. Ступени соединены между собой и герметизированы уплотнительными кольцами. С помощью оптических методов — светового рассеяния, фазового Доплера — оценивают распределение размеров частиц. На основе этих измерений определяют средний аэродинамический диаметр частиц и их вариабельность вокруг среднего (геометрическое стандартное отклонение) [40].

Данные измерения очень важны для контроля качества и сравнения различных аэрозольных устройств, они позволяют оценить величину депозиции препарата в дыхательных путях. Каскадные импакторы или мультиступенчатые импиджеры используются для вычисления объема

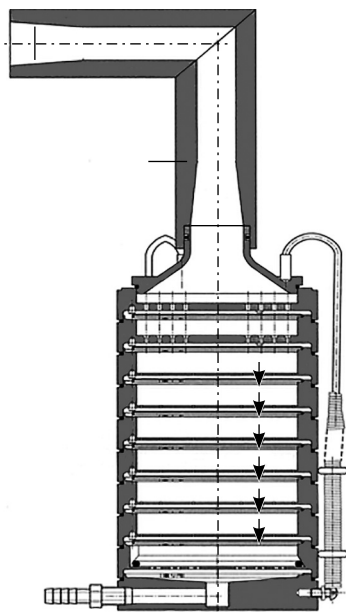


Рис. 1.10. Каскадный импактор Андерсена в конфигурации для анализа аэрозолей

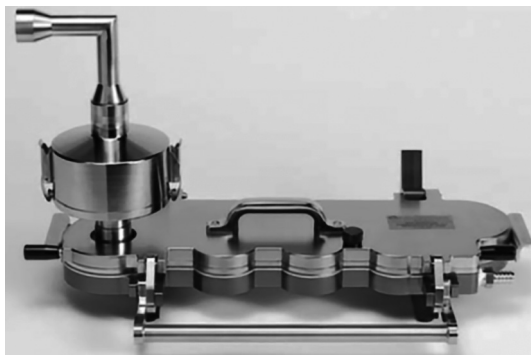


Рис. 1.11. Общий вид каскадного импактора нового поколения с компонентами

респираторной фракции (РФ) или респираторной дозы (обычно для частиц диаметром менее 5 мкм). Каскадный импактор нового поколения (Next Generation Pharmaceutical Impactor) представляет собой 7-ступенчатый каскадный импактор с терминальным микродиафрагменным сборником (рис. 1.11) [40]. Прибор предназначен для работы со скоростями потока воздуха от 30 до 100 л/мин, все ступени, кроме первой, имеют набор форсунок. Поток воздуха через импактор носит пилообразный характер [40].

Измерение размеров частиц с помощью каскадного импактора — метод выбора для оценки свойств фармакологических аэрозольных препаратов при использовании небулайзеров, ДАИ и ДПИ во многих странах [41, 42].

СЦИНТИГРАФИЯ

Гамма-камеры были изобретены и внедрены в клиническую практику Anger в 1958 г. [43], и изначально радионуклидная имидж-диагностика использовалась в госпитальных условиях. В конце 1970-х годов сцинтиграфия стала применяться и для оценки параметров доставки лекарственных препаратов в различные органы, в том числе и легкие [44]. С помощью частиц, меченных радионуклидными препаратами, и гамма-камер можно неинвазивно измерить общую и местную депозицию терапевтических аэрозолей, а также их клиренс. Чаще всего с помощью гамма-камеры получают 2D-изображения, которые позволяют оценить распределение и количество аэрозоля в ротоглотке, легких и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Относительно недавно доставку аэрозольных препаратов в легкие стали оценивать в 3D-режиме с помощью однофотонной эмиссионной томографии и позитронной эмиссионной томографии. Информация о месте и площади депозиции частиц в воздухоносных отделах ДП очень сложно получить с помощью других методов. Сцинтиграфические исследования внесли большой вклад в понимание основ аэрозольной терапии, распределения размеров частиц на величину и распределение депозиции частиц, влияния таких факторов, как дыхательный паттерн, использование добавочных устройств (например, спейсеров), характеристика спрея [44, 45]. Описанные исследования очень тесно коррелируют с данными об эффективности и токсичности аэрозольной терапии.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Другой подход оценки доставки аэрозольных препаратов в ДП основан на измерении плазменных уровней лекарственных препаратов после их абсорбции (фармакокинетика) и их сопоставлении с клинической эффективностью и токсичностью [46]. Определение фармакокинетических профилей очень сложно для ингаляционных препаратов, так как их низкие плазменные концентрации требуют использования очень чувствительных методик исследования и могут быть искажены абсорбцией препарата из ЖКТ. Во многих случаях необходимо различать относительный вклад абсорбции препаратов из легких и из ЖКТ, и доза препарата, абсорбированная из легких, может быть использована как суррогатный показатель легочной депозиции. Фармакокинетическая/фармакодинамическая оценка выполняется на основе измерения концентраций препаратов в плазме крови и в моче. Данные измерения могут подтвердить результаты исследований *in vitro* и скинтиграфическую оценку и часто объяснить взаимосвязь между доставкой препарата и его клинической эффективностью и токсичностью. Например, Borgstrom и соавт. для изучения различий в легочной депозиции тербуталина из ДАИ и ДПИ у больных БА использовали скинтиграфию и измерение концентраций препарата в моче [47]. Согласно данным спирометрии, при более низких дозах тербуталина прирост функциональных показателей был значительно связан с легочной депозицией препарата, однако при более высоких дозах уже не отмечалось различий по функции дыхания, несмотря на то что легочная депозиция препарата существенно возростала. Это пример того, как фармакокинетические/фармакодинамические методы помогают прояснить, почему более высокая депозиция не улучшает клинические исходы, но может привести к большей токсичности. Данные методики используются для изучения новых препаратов и новых устройств доставки, для определения наиболее подходящих доз препаратов и для улучшения терапевтического соотношения комбинации препарат—устройство.

МОНРЕАЛЬСКИЙ ПРОТОКОЛ 1987 г.

Первые ДАИ были созданы на основе пропеллентов, содержащих фреон (CFC). Поскольку CFC оказывает вредное действие на озоновый слой Земли, в 1987 г. по инициативе Организации Объединенных Наций был разработан Монреальский протокол, действие которого было направлено на запрещение использования веществ, истощающих

озоновый слой [48]. Согласно этому протоколу, производство и использование фреонсодержащих пропеллентов должно быть прекращено к 1996 г., хотя фармакологические компании получили небольшую отсрочку. В соответствии с Монреальским протоколом ингаляционная технология ДАИ должна была претерпеть значительные изменения. В качестве альтернативы СFC был выбран другой пропеллент — гидрофторалкан (hydrofluoroalkane — HFA), и чаще всего стали использовать одну из его форм — HFA134a. Замена пропеллента СFC на HFA привела также и к изменению свойств аэрозоля, продуцируемого ДАИ. В целом новое поколение ДАИ характеризуется меньшей скоростью струи аэрозоля и меньшими размерами аэрозольных частиц. Кроме того, температура спрея из HFA-содержащих ДАИ значительно выше, чем у их предшественников.

Создание ДАИ с беклометазоном на основе пропеллента HFA привело к замене суспензии на раствор, в результате чего аэрозольные частицы стали намного меньше и значительно увеличилась РФ препарата [49]. Следствием данных изменений стали также более высокая легочная депозиция и меньшая депозиция препарата в ротоглотке. Фармакокинетические исследования привели к выводу, что в связи с улучшением легочной депозиции ультрамелкодисперсного аэрозоля лечебная доза беклометазона может быть уменьшена в 2 раза по сравнению с прежней в СFC-содержащем ДАИ. Запрещение использования СFC также явилось стимулом для развития других бесфреоновых устройств, таких как ДПИ, жидкостные ингаляторы и новое поколение небулайзеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингаляционная терапия — один из старейших подходов к лечению заболеваний респираторного тракта, и в наши дни данный вид терапии рассматривается как наиболее эффективный и безопасный для доставки лекарственных препаратов непосредственно к месту их действия. Более 50 лет назад в клиническую практику были внедрены ДАИ, которые в данное время являются наиболее используемыми устройствами доставки для терапии болезней ДП, и в то же время происходит усовершенствование других типов ингаляционных устройств, таких как ДПИ, жидкостные ингаляторы, mesh-небулайзеры и др. Область использования аэрозольной терапии постоянно расширяется, кроме лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ингаляци-

онный путь доставки препаратов в настоящее время используется для введения некоторых вакцин, антивирусной терапии, антибактериальной терапии и профилактики респираторных инфекций, для иммуносупрессивной терапии после трансплантации легких. Большой интерес представляет модификация размеров аэрозольных частиц с целью их прицельной доставки в регионы респираторного тракта, что, например, востребовано при выборе ингаляционных кортикостероидов. Однако при использовании ингаляционной терапии по-прежнему важнейшим условием ее эффективности является правильное исполнение пациентом ингаляционного маневра, или правильная ингаляционная техника.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson P.J. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs // *Respir. Care*. 2005. Vol. 50. P. 1139–1149.
2. Stein S.W., Thiel C.G. The history of therapeutic aerosols: a chronological review // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2017. Vol. 30. P. 20–41.
3. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review // *Prim. Care Respir. J.* 2007. Vol. 16. P. 71–81.
4. Gandevia B. Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders // *Postgrad. Med. J.* 1975. Vol. 51, suppl. 7. P. 13–20.
5. Maimonides M. Treatise on Asthma (The Medical Writings of Moses Maimonides) / ed. S. Muntner. Philadelphia : Lippincott, 1963.
6. Scudder J.M. Eclectic Manual No. 2. On the Use of Medicated Inhalations in the Treatment of Diseases of the Respiratory Organs. Cincinnati : John M. Scudder's Sons, 1895. P. 21.
7. Mudge J. A Radical and Expeditious Cure for a recent Catarrhus Cough. London : E. Allen, 1778.
8. Sanders M. Mudge Inhaler. URL: <http://www.inhalatorium.com/page57.html>. (date of access June 2017)
9. New inventions in the Practice of Medicine and Surgery: Dr Nelson's improved earthenware inhaler // *Lancet*. 1865. Vol. 85. P. 152.
10. Scudder J.M. Eclectic Manual No. 2. On the use of Medicated Inhalations in the Treatment of Diseases of the Respiratory Organs. Cincinnati : John M. Scudder's Sons, 1895. P. 22.
11. Dessanges J. A history of nebulization // *J. Aerosol Med.* 2001. Vol. 14, N 1. P. 65–71.
12. Sanders M. Sales-Girons Pulverisateur. URL: <http://www.inhalatorium.com/page148.html>. (date of access June 20, 2017)
13. Aiache J. Aerosol therapy in France // *J. Aerosol. Med.* 1990. Vol. 3. P. 85–120.

14. Scudder J.M. Eclectic Manual No. 2. On the Use of Medicated Inhalations in the Treatment of Diseases of the Respiratory Organs. Cincinnati : John M. Scudder's Sons, 1895. P. 23–24.
15. Grossman J. The evolution of inhaler technology // *J. Asthma*. 1994. Vol. 31. P. 55–64.
16. Snell N. The carbolic smoke ball // *Int. J. Pharm. Med.* 2001. Vol. 15. P. 195–196.
17. Rau J.L. Inhaled adrenergic bronchodilators: historical development and clinical application // *Respir. Care*. 2000. Vol. 45. P. 854–863.
18. Aranson R., Rau J.L. The evolution of beta-agonists // *Respir. Care Clin. N. Am.* 1999. Vol. 5. P. 479–519.
19. Walker I.C. Bronchial asthma // *The Oxford Medicine* / ed. H.A. Christian. New York : Oxford University Press, 1932. P. 217–243.
20. Sanders M. The Pneumostat. URL: <http://www.inhalatorium.com/page131.html>. (date of access June 20, 2005)
21. Sanders M. The London Inhalatorium. URL: <http://www.inhalatorium.com/page134.html>. (date of access June 20, 2005)
22. Freedman T. Medihaler therapy for bronchial asthma: a new type of aerosol therapy // *Postgrad. Med.* 1956. Vol. 20. P. 667–673.
23. American Thoracic Society statement on intermittent positive-pressure breathing (IPPB) // *Respir. Care*. 1979. Vol. 24. P. 698–699.
24. Braun S.R., Smith F.R., McCarthy T.M., Minsloff M. Evaluating the changing role of respiratory therapy services at two hospitals // *JAMA*. 1981. Vol. 245. P. 2033–2037.
25. Conference on the scientific basis of respiratory therapy. Final reports: summaries and recommendations // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974. Vol. 110. P. 7–9.
26. Findeisen W. Uber das absetzen kleiner, in der luft suspendierter teilchen in der menschlichen lunge bei der atmung // *Arch. Ges. Physiol.* 1935. Vol. 236. P. 367–379.
27. Swift D. Use of mathematical aerosol deposition models in predicting the distribution of inhaled therapeutic aerosols // *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy (Lung Biology in Health and Disease Series. Vol. 94)* / ed. A.J. Hickey. New York : Marcel Dekker, 1996. P. 51–81.
28. Landahl H.D. On the removal of air-borne droplets by the human respiratory tract: I. The lung // *Bull. Math. Biophys.* 1950. Vol. 12. P. 43–56.
29. Bates D.V., Fish B.R., Hatch T.F., Mercer T.T. et al. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Task group on lung dynamics // *Health Phys.* 1966. Vol. 12. P. 173–208.
30. Hinds W.C. The lung and the environment // *Semin. Respir. Med.* 1980. Vol. 1. P. 197–210.

31. Weibel E.R. *Morphometry of the Human Lung*. Berlin : Springer-Verlag, 1963.
32. Crowder T.M., Rosati J.A., Schroeter J.D., Hickey A.J. et al. Fundamental effects of particle morphology on lung delivery: predictions of Stokes' law and the particular relevance to dry powder inhaler formulation and development // *Pharm. Res.* 2002. Vol. 19. P. 239–245.
33. Martonen T.B., Musante C.J., Segal R.A., Schroeter J.D. et al. Lung models: strengths and limitations // *Respir. Care.* 2000. Vol. 45. P. 712–736.
34. Landahl H.D., Tracewell T.N., Lassen W.H. On the retention of airborne particulates in the human lung // *Arch. Ind. Hyp. Occup. Med.* 1951. Vol. 3. P. 359–366.
35. Altshuler B., Yarmus L., Palmes E.D., Nelson N. Aerosol deposition in the human respiratory tract // *Arch. Ind. Health.* 1957. Vol. 15. P. 293–303.
36. Heyder J., Gebhart G., Heigwer G., Roth C. et al. Experimental studies of the total deposition of aerosol particles in the human respiratory tract // *Aerosol Sci.* 1973. Vol. 4. P. 191–208.
37. Morrow P.E. Conference on the scientific basis of respiratory therapy. Aerosol therapy. Aerosol characterization and deposition // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974. Vol. 110. P. 88–99.
38. Hinds W.C. *Aerosol Technology*. New York : John Wiley and Sons, 1982. P. 211–232.
39. Clark A.R., Gonda I., Newhouse M.T. Towards meaningful laboratory tests for evaluation of pharmaceutical aerosols // *J. Aerosol Med.* 1998. Vol. 11, suppl. 1. P. S1–S7.
40. Copley M. *Cascade Impactors. Theory, Design, and Practical Information for Optimal Testing*. 2008. URL: www.inhalationmag.com.
41. United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for Industry. Metered-dose inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products (Draft)*. October, 1998. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/2180dft.htm>. (date of access June 20, 2005)
42. Snell N.J.C., Ganderton D. Assessing lung deposition of inhaled medications. Consensus statement from a workshop of the British Association for Lung Research, held at the Institute of Biology, London, U.K. on 17 April 1998 // *Respir. Med.* 1999. Vol. 93. P. 123–133.
43. Anger H.O. Scintillation camera // *Rev. Sci. Instr.* 1958. Vol. 29. P. 27–33.
44. Newman S.P., Pitcairn G.R., Hirst P.H., Rankin L. Radionuclide imaging technologies and their use in evaluating asthma drug deposition in the lungs // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003. Vol. 55. P. 851–867.
45. Newman S.P. *Deposition and Effects of Inhalation Aerosols*. Lund : Rahns i Lund Tryckeri AB, 1983.
46. Mobley C., Hochhaus G. Methods used to assess pulmonary deposition and absorption of drugs // *Drug Discov. Today.* 2001. Vol. 6. P. 367–375.

-
47. Borgstrom L., Newman S., Weisz A., Moren F. Pulmonary deposition of inhaled terbutaline: comparison of scanning gamma camera and urinary excretion methods // *J. Pharm. Sci.* 1992. Vol. 81. P. 753–755.
 48. Leach C.L. Approaches and challenges to use freon propellant replacements // *Aerosol Sci. Technol.* 1995. Vol. 22. P. 328–334.
 49. Seale J.P., Harrison L.I. Effect of changing the fine particle mass of inhaled beclomethasone dipropionate on intrapulmonary deposition and pharmacokinetics // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92, suppl. A. P. 9–15.