

Харевич О.Н.¹, Аляхнович Н.С.², Лаптева Е.А.¹, Катибникова Е.И.¹

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Ингаляционная терапия заболеваний органов дыхания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Харевич О.Н. – идея статьи, концепция и структура статьи, анализ и систематизация данных литературы, написание текста статьи; Аляхнович Н.С. – идея статьи, концепция и структура статьи, анализ и систематизация данных литературы, написание текста статьи; Лаптева Е.А. – обобщение и систематизация данных, редактирование текста статьи; Катибникова Е.И. – анализ и систематизация данных; редактирование текста статьи.

Подана: 29.09.2023

Принята: 10.11.2023

Контакты: o_harevich@tut.by

Резюме

В представленном обзоре литературы приведена информация о преимуществах и недостатках ингаляционной терапии при лечении заболеваний органов дыхания, а также о факторах, влияющих на ее эффективность (техника ингаляции, приверженность пациентов терапии, средний аэродинамический диаметр частиц аэрозоля и легочная депозиция, адекватный выбор типа ингалятора). Авторами представлены данные о преимуществах и недостатках различных типов ингаляционных устройств (дозированные аэрозольные ингаляторы, порошковые ингаляторы), о наиболее частых ошибках при использовании ингаляторов. В статье также представлен практический подход к выбору типа ингалятора с учетом не только клинической ситуации, но также физиологических и когнитивных особенностей пациента (возраст, сила вдоха пациента, сопутствующие заболевания, возможность и желание пациента правильно выполнять технику ингаляции). Кроме того, описана техника ингаляции с помощью различных устройств доставки лекарственных веществ в дыхательные пути пациента.

Ключевые слова: легочная депозиция, дозированный аэрозольный ингалятор, порошковый ингалятор, техника ингаляции, правила выбора типа ингалятора



Kharevich O.¹, Alyakhnovich N.², Lapteva E.¹, Katibnikova E.¹

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

² Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Inhalation Therapy for Respiratory Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kharevich O. – idea of the article, concept and structure of the article, analysis and systematization of literature data, writing the text of the article; Alyakhnovich N. – idea of the article, concept and structure of the article, analysis and systematization of literature data, writing the text of the article; Lapteva E. – generalization and systematization of data, editing of the text of the article; Katibnikova E. – data analysis and systematization; editing of the text of the article.

Submitted: 29.09.2023

Accepted: 10.11.2023

Contacts: o_harevich@tut.by

Abstract

The presented literature review provides information on the advantages and disadvantages of inhalation therapy in the treatment of respiratory diseases, as well as factors affecting its effectiveness (inhalation technique, patient adherence to therapy, median aerodynamic diameter of aerosol particles and lung deposition, adequate choice of inhaler type). The authors presented data on the advantages and disadvantages of different types of inhalation devices (metered-dose inhalers, powder inhalers), the most frequent errors in the use of inhalers. The article also provides a practical approach to choosing the type of inhaler, taking into account not only the clinical situation, but also the physiologic and cognitive characteristics of the patient (age, the patient's inspiratory flow, comorbidities, the patient's ability and willingness to perform the inhalation technique correctly). In addition, the inhalation technique using various drug delivery devices is described.

Keywords: lung deposition, metered-dose inhaler, powder inhaler, inhalation technique, approach for choosing the type of inhaler

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ингаляционная терапия играет ведущую роль в лечении бронхообструктивных заболеваний (астма, хроническая обструктивная болезнь легких), бронхитов различной этиологии, бронхоэктатической болезни, муковисцидоза, поскольку позволяет доставить лекарственное средство (ЛС) непосредственно в дыхательные пути (ДП), значительно снизить дозу ЛС, попадающего в системный кровоток, и риск побочных эффектов [1, 2]. В качестве перспективных направлений интенсивно разрабатываются технологии ингаляционной терапии рака легкого, сахарного диабета, муковисцидоза, дефицита альфа-1-антитрипсина, головных болей и других заболеваний [3, 4].

Активная разработка современных устройств для ингаляций ЛС началась более 50 лет назад. Перспективность ингаляционной терапии привела к созданию в 1973 г. Международного общества аэрозолей в медицине (The International Society for Aerosols in Medicine), которое издает свой рецензируемый журнал и проводит международные конференции [5].

Развитие технологий ингаляционной терапии на современном этапе идет по пути создания новых инженерных решений (совершенствование ингаляционных устройств, использование безопасных пропеллентов, создание «умных» ингаляторов), модификации физических свойств ингалируемых аэрозолей (экстремелкодисперсные аэрозоли), создания новых ЛС с особыми фармакологическими и фармакокинетическими параметрами (использование

пролекарств, ЛС 24-часового действия, двойные и тройные комбинации ЛС в одном устройстве доставки).

Учитывая значимость и распространенность болезней органов дыхания, актуальность ингаляционной терапии продолжает расти, что требует дальнейших исследований для развития ее потенциала и преодоления некоторых проблем ингаляционной доставки ЛС в ДП [6].

Преимущества и недостатки ингаляционной терапии

Главным преимуществом ингаляционной терапии является возможность достижения высокой местной и низкой системной концентрации ЛС, что обеспечивает эффективность и безопасность ингаляционного пути доставки ЛС [6].

Однако в реальных клинических условиях существуют значительные сложности в эффективном проведении ингаляционной терапии. Эти сложности имеются как со стороны пациента, поскольку требуют его усилий и кооперации, так и со стороны медицинских работников, которые должны обучить пациента правильному использованию ингаляционного устройства.

Неправильная техника ингаляции может стать причиной неэффективности ингаляционной терапии даже в случае правильно назначенной схемы лечения, поскольку в ДП будет попадать недостаточное количество ЛС [7, 8]. Имеются данные, что 50% пациентов с обструктивной патологией (бронхиальная астма, ХОБЛ, сочетание астмы и ХОБЛ) совершают критические ошибки при выполнении ингаляции, и эти пациенты имеют в 3,5 раза более высокий риск развития обострений [7].

Риск совершения ошибок в технике ингаляции повышают такие факторы, как возраст (дети и пожилые пациенты), сопутствующие заболевания – когнитивные нарушения, нарушения моторики кисти, артриты, нарушение зрения [9, 10]. Только при технически правильном использовании ингалятора терапия будет эффективной [11, 12]. Кроме того, в случае неправильной техники ингаляции большая часть дозы ЛС остается в ротовой полости или проглатывается, что увеличивает риск местных и системных побочных эффектов [6, 12].

Развитие технологий ингаляционной терапии привело к созданию большого числа разнообразных ингаляторов, что усложняет их использование пациентами. Имеются данные о возрастании частоты ошибок при необходимости использования нескольких типов ингаляторов. В недавнем исследовании среди пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких было установлено, что критические ошибки в использовании ингалятора совершают 29% пациентов, использующих один ингалятор, 75% пациентов, использующих два ингалятора, и 100% пациентов, которым назначены три ингалятора [13]. Результаты более крупного исследования продемонстрировали, что среди 688 пациентов с ХОБЛ ошибки при использовании хотя бы одного ингалятора совершали 65,5% пациентов [14].

Примером решения проблемы использования нескольких различных ингаляторов может стать MART-режим терапии астмы (Maintenance And Reliever Therapy), или «режим единого ингалятора», когда один и тот же ингалятор применяется как для базисной терапии, так и для купирования симптомов [1, 15]. Для MART-режима терапии бронхиальной астмы используется комбинированный ингалятор, содержащий в своем составе ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) и длительно действующий бета-2-адреномиметик (ДДБА) формотерол. Указанный режим стал возможным за счет фармакокинетических свойств формотерола, который является ДДБА, но при этом начинает свое действие в течение 1–3 минут после ингаляции и может использоваться для купирования приступа астмы [16]. Показано, что применение экстрамелкодисперсной комбинации беклометазон/формотерол (Фостер) в режиме единого ингалятора приводит к значительному уменьшению количества обострений и частоты применения системных глюкокортикостероидов, а также к снижению риска тяжелых обострений [17]. Терапия в режиме единого ингалятора обеспечивает более простую и понятную для пациента схему лечения, что способствует повышению приверженности пациентов лечению и предупреждению ошибок, которые связаны с применением разных либо двух и более ингаляционных устройств [18].



Значимую роль в проведении эффективной ингаляционной терапии играют врач и его знания, поскольку врач должен не только выбрать правильную схему лечения, но и удостовериться, что пациент сможет адекватно выполнять рекомендуемые ингаляции. Главными сложностями при этом являются недостаток времени на приеме и зачастую недостаток знаний самого врача в области правильной техники ингаляций [19]. По данным крупного исследования, в котором проводилось анонимное анкетирование 1514 испанских врачей, имеются настораживающие данные о том, что врачи не в достаточной мере владеют правильной техникой ингаляции с помощью различных типов ингаляторов – только 14,2% терапевтов продемонстрировали адекватные знания техники ингаляции [20]. Данные этого исследования показали, что лишь 27,7% врачей проверяют технику ингаляции при назначении нового ингаляционного устройства пациенту [20]. Другое исследование показало, что 73,3% врачей первичного звена обучают и проверяют технику ингаляции у своих пациентов, но при этом только 27,3% опрошенных смогли продемонстрировать правильную технику ингаляции двумя исследуемыми ингаляторами, что вызывает сомнения в правильности обучения [21]. Еще одно исследование среди 133 врачей и 62 студентов последних курсов показало, что только 16% смогли продемонстрировать правильную технику использования дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ); более 50% опрошенных указали, что в повседневной практике не обучают пациентов технике ингаляции ДАИ и не проверяют ее при каждом визите пациента [22]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости повышения уровня знаний о технике ингаляций не только пациентами, но и врачами.

Еще одним вопросом ингаляционной терапии является приверженность пациентов терапии. По имеющимся данным, приверженность лечению у пациентов с бронхиальной астмой, как правило, низкая – от 30 до 70% – и зависит от возраста, пола, страны и этнической принадлежности [1, 23–25]. Низкая приверженность терапии связана со сложностью техники ингаляции, необходимостью использовать несколько разных ингаляторов, необходимостью неоднократного использования ингаляторов в течение дня, наличием или боязнью побочных эффектов терапии (особенно ИГКС), стоимостью ЛС, недостаточной информированностью пациентов [1].

Указанные недостатки ингаляционной терапии могут быть преодолены с помощью обучения пациентов [1, 2, 25–27], а также благодаря индивидуальному подходу в выборе ингалятора для каждого конкретного пациента с учетом его клинической ситуации, возраста, функциональных резервов, когнитивных возможностей и физической способности правильно пользоваться ингалятором [6]. Не менее важной является регулярная проверка техники ингаляции пациента при каждом осмотре и коррекция выявленных ошибок [1, 2, 25].

Факторы, которые влияют на эффективность ингаляционной терапии

Эффективность ингаляционной терапии зависит не только от правильного выбора ЛС в каждой конкретной клинической ситуации, техники ингаляции и приверженности пациента, которые обсуждались выше, но и от физических свойств ингалируемого вещества и типа ингалятора, с помощью которого это вещество попадает в ДП [6]. Характеристики частиц вещества и устройство доставки влияют на распределение ЛС в дыхательных путях, от которого напрямую зависит эффективность терапии [6].

Степень депонирования ЛС в нижних дыхательных путях (легочная депозиция) колеблется в широких пределах и составляет от 7 до 69% отмеренной дозы в зависимости от типа ингалятора, остальная часть дозы оседает в ротоглотке и проглатывается [28–30]. На депонирование аэрозоля в дыхательных путях влияют также размеры частиц (аэродинамический диаметр), морфология верхних дыхательных путей, объем вдоха пациента, выраженность обструкции дыхательных путей, скорость воздушного потока при вдохе [6].

Аэродинамический диаметр частиц считается одной из наиболее важных характеристик, влияющих на легочную депозицию. Частицы диаметром более 5 мкм, как правило, скапливаются

в ротоглотке и гортани, частицы диаметром 4–5 мкм – в бронхах, а более мелкие частицы достигают периферических отделов ДП и легких [31, 32]. С точки зрения физических свойств осаждение частиц аэрозоля в разных отделах дыхательного тракта происходит за счет нескольких факторов – за счет инерции в более крупных ДП (чем больше масса частицы, тем на меньшее расстояние она способна проникнуть в ДП со струей воздуха), за счет седиментации (осаждения за счет гравитации) в периферических ДП и за счет столкновения самых мелких частиц (менее 1 мкм), которые перемещаются по принципу броуновского движения, со стенкой ДП [6, 31, 33]. При этом показано, что чем большее время аэрозоль находится в периферических ДП, тем больше будет происходить депонирование ЛС за счет седиментации и броуновского движения [6, 30], поэтому так важна задержка дыхания при использовании любого ингаляционного устройства.

Было продемонстрировано, что аэрозоль с аэродинамическим диаметром частиц 1,5 мкм обеспечивал более высокую легочную депозицию (56%) в сравнении с аэрозолем с частицами 3 мкм и 6 мкм (50% и 46% соответственно), в то время как депонирование в ротоглотке составило 15% для частиц 1,5 мкм, 31% для 3 мкм и 43% для 6 мкм [32]. Такие различия в степени депонирования в верхних и нижних ДП могут быть несущественными для, например, бета-2-адреномиметиков, но играют важную роль в развитии местных нежелательных явлений при применении ИГКС – при высокой депозиции частиц ИГКС в ротоглотке повышается риск развития орофарингеального кандидоза и дисфонии [34].

В настоящее время минимальный размер частиц генерируемого аэрозоля среди ЛС, доступных в нашей стране, составляет 1,4–1,5 мкм (фиксированная комбинация беклометазона дипропионат / формотерол, препарат Фостер). Было установлено, что легочная депозиция для данного ЛС у пациентов с бронхиальной астмой составила 31% от номинальной дозы, а для пациентов с ХОБЛ – 33% [35]. При этом 34% легочной фракции препарата депонировалось в периферических отделах ДП [35].

Инспираторный поток (скорость воздушного потока на вдохе) определяет скорость перемещения ингалируемых частиц и влияет на вероятность их оседания в ротоглотке и гортани [32]. Установлено, что при использовании ДАИ оптимальная скорость потока составляет примерно 30 л/мин и достигается при осуществлении полного вдоха за 4–5 сек. (медленный глубокий вдох) [36]. При этом использование порошкового ингалятора (ПИ) требует более мощного вдоха, чтобы преодолеть внутреннее сопротивление ингалятора и сгенерировать аэрозоль [6].

Выраженность бронхиальной обструкции, которая часто имеет место у пациентов с заболеваниями органов дыхания, также влияет на степень депонирования ингаляционного ЛС в разных отделах ДП [6]. Было показано, что легочная депозиция частиц диаметром 1 мкм выше у пациентов с бронхиальной обструкцией по сравнению со здоровыми лицами, при этом величина легочной депозиции коррелировала с величиной ОФВ₁ ($r^2=0,63$, $p<0,001$) [37]. Это объясняется тем, что у пациентов с обструкцией просвет ДП сужен; это приводит к увеличению скорости потока и увеличению вклада инерционного механизма в депонирование частиц в бронхах. Альвеолярная депозиция также может увеличиваться за счет уменьшенного объема дыхательных путей и увеличения времени пребывания частиц в альвеолярной области. В результате легочная депозиция у пациентов с обструкцией ДП в целом повышается [33]. В то же время депонирование ЛС в легком пациента с бронхообструктивной патологией неоднородно вследствие неоднородности вентиляции [33]. Соответственно, депонирование частиц в плохо вентилируемом участке будет гораздо меньше.

Правильный выбор типа ингаляционного устройства является еще одним важным моментом, от которого зависит эффективность ингаляционной терапии [6]. Различные типы ингаляторов имеют свои преимущества и недостатки, обеспечивают разную легочную депозицию, в большей или меньшей степени требуют усилий со стороны пациента [6].

Дозированный аэрозольный ингалятор

ДАИ стали использоваться для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с 1956 года и до настоящего времени являются наиболее широко используемыми средствами доставки лекарственных веществ через ДП [38, 39].

ДАИ состоят из канистры (баллончика), содержащей суспензию/раствор действующего вещества и пропеллент, и пластмассового корпуса с клапаном и мундштуком (приложение 1, рис. 3). Нажатие на дно канистры приводит к высвобождению дозы ЛС [38]. Преимуществом ДАИ является компактность, низкая стоимость и доступность различных ЛС в этом формате доставки. Главным недостатком ДАИ является высвобождение аэрозоля с высокой скоростью, что связано с использованием пропеллентов и приводит к массивной депозиции препарата на задней стенке глотки [38]. Еще одним недостатком ДАИ является необходимость координации вдоха и активации ингалятора, что требует усилий от пациента и может быть сложным для детей, пожилых пациентов, а также пациентов с когнитивными нарушениями и такими сопутствующими заболеваниями, как, например, ревматоидный артрит [9, 10].

Для преодоления указанных недостатков технологии создания аэрозолей постоянно совершенствуются. Например, использование гидрофторалканового пропеллента (ГФА-134a) вместо хлорфторуглеродного (ХФУ, фреон) привело к возможности создания аэрозоля с частицами гораздо меньшего размера, что влияет на величину легочной депозиции препарата и позволяет значительно снизить дозу ЛС [39, 40]. Такое решение было использовано при создании системы «Модулит» (Chiesi Farmaceutici, Италия) для доставки в нижние ДП экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона и формотерола (препарат Фостер). Экстрамелкодисперсная фракция с размером частиц около 1,4 мкм увеличивает глубину проникновения вещества в бронхи и обеспечивает воздействие в том числе на малые ДП [41]. Новая технология «Модулит», помимо использования ЛС в растворе с нефреоновым пропеллентом ГФА, имеет особенности конструкции ингалятора – специальная форма сопла и клапана, благодаря чему происходит снижение скорости аэрозольного облака с одновременным увеличением времени его существования в 2 раза, что обеспечивает наибольшую депозицию лекарства в бронхах и безопасность лечения, а также упрощает координацию действия «активация – вдох» при ингаляции [42].

Для решения проблемы координации вдоха с нажатием на ингалятор были разработаны устройства ДАИ, которые активируются вдохом пациента. Внутри ингалятора находится пружинный механизм, срабатывающий при открытии колпачка либо поднятии рычажка. В течение 0,2 секунды после начала вдоха высвобождается необходимая доза лекарственного аэрозоля [38]. Значительным плюсом применения данного типа ДАИ является достаточное попадание ЛС в ДП даже при низкой скорости вдоха пациента (10–25 л/мин) [38]. В настоящее время широкое использование аэрозольных ингаляторов, активируемых вдохом, ограничено небольшим количеством лекарственных препаратов, выпускаемых в этих устройствах.

Еще одной разновидностью ДАИ являются устройства, создающие так называемый мягкий аэрозоль с помощью распрямления пружины и прохождения раствора через тонкую форсунку с формированием «тумана» из мелкодисперсных частиц. При этом создается достаточно низкая скорость воздушного потока с минимальным депонированием лекарственного средства в верхних дыхательных путях [6].

Особенности техники ингаляции с помощью ДАИ. В современных ДАИ, содержащих нефреоновый пропеллент ГФА, лекарственные субстанции находятся в состоянии суспензии или раствора. Баллончик, содержащий суспензию, необходимо встряхивать перед использованием [43], в то время как ингалятор, содержащий вещество в виде раствора, можно не встряхивать.

Важным аспектом качественного применения ДАИ является согласование медленного глубокого вдоха с надавливанием на ингалятор и последующей задержкой дыхания до 10 сек. [38, 44]. Это обстоятельство обуславливает высокие требования к синхронизации вдоха.

Показано, что как преждевременная активация ингалятора (до начала вдоха), так и запоздалое нажатие на баллончик (когда скорость вдоха достигла максимума) снижают легочную депозицию в несколько раз [44].

По данным проведенных исследований, наиболее частыми ошибками при использовании ДАИ были: неполный выдох перед вдохом (75%; 95% ДИ 56–90), нарушение координации (64%; 95% ДИ 29–92) и отсутствие достаточной задержки дыхания (63%; 95% ДИ, 52–72) [19]. Сравнимые результаты были получены и в другом исследовании – неспособность полностью выдохнуть перед активацией ДАИ (49,6%), неспособность выполнить медленный глубокий вдох после активации устройства (48,7%) и неспособность выполнить задержку дыхания в конце вдоха (47,3%) [27]. Из опыта практической работы можно отметить еще несколько ошибок: неплотное обхватывание губами загубника ингалятора, неправильное положение тела и головы во время ингаляции, двукратная активация ингалятора и один вдох вместо двух отдельных ингаляций, реже – неправильное удерживание ингалятора (баллончиком вниз).

В то же время универсальный принцип работы ДАИ облегчает процесс обучения пациентов технике ингаляции. Кроме того, универсальность дизайна ДАИ определяет возможность применения дополнительных устройств, таких как спейсеры, для пациентов, которым сложно согласовать вдох с активацией ингалятора, например для детей [38]. Более подробная информация о спейсерах представлена в приложении 2.

Порошковые ингаляторы

ПИ представляют собой устройства, принцип работы которых заключается в распылении сухих частиц лекарственного препарата в ответ на усилие вдоха пациента, что решает проблему необходимости координации дыхательного усилия и активации ингалятора [38]. В то же время ПИ требуют достаточно глубокого мощного вдоха, чтобы преодолеть внутреннее сопротивление ингалятора и обеспечить необходимую депозицию ЛС в дыхательных путях [6]. Частицы в ПИ достаточно большие, и ЛС в ПИ редко находятся в чистом виде, чаще лекарственное вещество находится в виде агрегатов частиц или соединено с носителем – лактозой или бензоатом натрия, что делает частицы порошка достаточно крупными (около 60 мкм) [38]. Эта особенность также обуславливает необходимость достаточно сильного инспираторного потока для того, чтобы вызвать дезагрегацию крупных частиц до мелких, способных попасть в ДП пациента.

ПИ различаются между собой механизмом распыления и внутренним сопротивлением к ингаляции, обусловленным его дизайном, что влияет на эффективность лечения. При использовании ПИ у детей, пожилых пациентов и в случаях тяжелого бронхоспазма инспираторное усилие пациента может не преодолеть внутреннее сопротивление устройства, что снижает эффективность терапии [6, 45]. ПИ также отличаются по типу дозирования – существуют однократные (капсульные) и многократные (резервуарные и блистерные) ПИ (приложение 3).

Многообразие устройств доставки ПИ усложняет выбор ингаляционного устройства и обучение технике ингаляций.

Наиболее распространенными ошибками при использовании ПИ были недостаточная подготовка ингалятора (89%; 95% ДИ, 82–95), неполный выдох перед вдохом (79%; 95% ДИ, 68–87) и отсутствие задержки дыхания (76%; 95% ДИ, 68–87) [19]. В приведенном исследовании указанная частота ошибок была несколько выше по сравнению с частотой ошибок для ДАИ [19]. В то же время в другом исследовании было показано, что частота возникновения ошибок при использовании ПИ была ниже, чем при использовании ДАИ (23% в сравнении с 43%) [13].

Рекомендации для выбора ингаляционного устройства

При выборе ингаляционного устройства необходимо учитывать:

- свойства генерируемого аэрозоля – размер частиц (аэрозоль должен состоять из частиц менее 5 мкм);



- инспираторный поток пациента;
 - простоту использования ингалятора и физическую возможность пациента пользоваться данным типом ингалятора;
 - когнитивные способности пациента – они должны обеспечивать понимание техники ингаляции и желание ей пользоваться;
 - предпочтения пациента (предшествующий опыт использования ингаляторов, стоимость).
- D. Cataldo и соавт. (2022) предложили алгоритм ингаляционной терапии, который включает три последовательных шага – выбор, обучение и контроль (рис. 1) [46].

Для правильного выбора ингаляционного устройства на первом этапе предлагается ответить на 3 вопроса, ориентированных на пациента (рис. 2) [46]:

- 1) Возможен ли глубокий и быстрый произвольный вдох?
- 2) Можно ли добиться достаточного потока вдоха?
- 3) Имеет ли пациент достаточную координацию рук и вдоха?

Первый вопрос касается маневра вдоха, необходимого для использования ПИ. Если пациент не способен на это действие или проявляет признаки дискомфорта при выполнении этого маневра, то ПИ не подходит.

Второй вопрос касается необходимого потока вдоха, который требуется для работы различных устройств. Так, для ДАИ необходим меньший поток вдоха (10–30 л/мин), чем для ПИ, при этом оптимальный поток для ПИ значительно варьирует в зависимости от устройства (20–60 л/мин) [36, 47]. Поскольку на сегодняшний день не существует простого стандартизированного способа измерения потока вдоха в клинической практике, оценка этого параметра очень приближительна.

Третий вопрос касается координации активации ингалятора и вдоха, которая необходима для адекватного использования ДАИ. Если у пациента нет возможности активировать устройство при медленном вдохе в течение 4–5 с. [36, 47], рекомендуется комбинировать ДАИ со спейсером или использовать ДАИ, активируемые вдохом. ПИ можно рассмотреть, когда поток вдоха достаточен. Предпочтительно координацию рук и вдоха оценивать с помощью устройства-плацебо, но, поскольку оно часто недоступно, эта оценка также остается на усмотрение врача [47]. Как упоминалось выше, сложности с координацией могут наблюдаться у детей и пожилых пациентов, у лиц с нарушениями моторики, артритами, когнитивными нарушениями [9, 10].

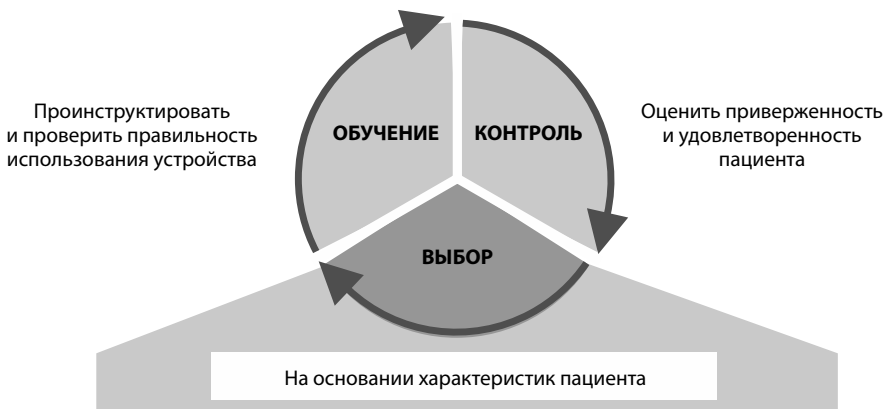


Рис. 1. Алгоритм ингаляционной терапии D. Cataldo и соавт. (2022) (адаптировано из [46])
Fig. 1. Inhalation therapy algorithm by D. Cataldo et al. (2022) (adapted from [46])

Возможен ли глубокий и быстрый произвольный вдох?					
	Не возможен		Возможен		
ПИ					Да
					Нет
«Мягкий» аэрозоль					Да
					Нет
ДАИ	Спейсер		АВ ДАИ Спейсер		Да
	Спейсер		АВ ДАИ Спейсер		Нет
	Нет	Да	Нет	Да	
Имеет ли пациент достаточную координацию рук и вдоха?					

Можно ли Добиться Достаточного потока вдоха?

Рис. 2. Выбор оптимального ингаляционного устройства (адаптировано из [46]): зеленый – применение устройства возможно, красный – вариант устройства не рекомендуется; желтый – рассмотреть устройство, требующее низкого потока вдоха; оранжевый – только в сочетании со спейсером (обычно не рекомендуется). АВ ДАИ – ДАИ, активируемые вдохом
Fig. 2. Choosing the optimal inhalation device (adapted from [46]): green – device use is possible, red – device option is not recommended; yellow – consider a device that requires low inspiratory flow; orange – only in combination with a spacer (usually not recommended). pMDIs – breath-actuated metered-dose inhaler

Предложенный D. Cataldo и соавт. (2022) алгоритм включает еще два важных момента – обучение правильной технике ингаляции и контроль правильности выполнения ингаляций на каждом этапе (рис. 1) [46]. Эти шаги не менее важны, чем правильный выбор схемы ингаляционной терапии и адекватного устройства доставки ЛС в ДП.

Таким образом, назначая ингаляционную терапию, врач должен не только знать особенности техники ингаляции с помощью различных ингаляционных устройств, но и учесть физиологические и когнитивные особенности и пожелания пациента, обучить его правильному использованию ингалятора и при каждом осмотре проверять технику ингаляции.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Обзор литературы продемонстрировал, что современные технологии позволяют создавать и совершенствовать комбинированные ингаляционные препараты, использовать современные пропелленты, улучшать системы доставки ЛС в ДП, что облегчает использование ингаляторов пациентами, повышает их приверженность терапии и улучшает эффективность ингаляционной терапии. Широкий спектр доступных ингаляционных ЛС и систем доставки ЛС в ДП позволяет врачу выбрать оптимальную схему и режим терапии с учетом характера заболевания и индивидуальных особенностей пациента (возраста, уровня интеллекта, предпочтений пациента).

Наиболее эффективной формой ингаляционной доставки лекарственного препарата в дыхательные пути являются ДАИ в экстрамелкодисперсной комбинации частиц, особенно при



выраженном нарушении бронхиальной проходимости, признаках дисфункции мелких дыхательных путей, низкой приверженности пациентов терапии ИГКС. ДАИ Фостер – экстрамелкодисперсная комбинация беклометазон/формотерол с максимальной легочной депозицией, способностью оказывать эффективное противовоспалительное действие на дыхательные пути при минимально низких дозах ИГКС, что соответствует высокому профилю безопасности.

Приложение 1

Техника ингаляции с помощью ДАИ [6]:

1. Снять защитный колпачок и проверить наконечник на наличие загрязнений, пыли, грязи или других посторонних предметов.
2. Тщательно встряхнуть ингалятор.
3. Сделать максимально медленный и глубокий выдох. Смотреть прямо перед собой, немного запрокинув голову назад.
4. Удерживать корпус ингалятора вертикально, обхватить губами наконечник и одновременно нажать на баллончик ингалятора и начать медленный и глубокий вдох через рот.
5. Продолжить медленно и глубоко вдыхать до максимального заполнения легких воздухом (у взрослых около 4–5 секунд).
6. Задержать дыхание, насколько возможно, но не менее 10 секунд, затем достать ингалятор изо рта и медленно выдохнуть.

При необходимости в дополнительной дозе через 30 секунд повторить этапы 2–6.

При использовании ИГКС необходимо прополоскать рот водой или почистить зубы.

Схема устройства ДАИ представлена на рис. 3.

Приложение 2

Спейсер

Спейсер – устройство с объемной камерой, помещающееся между ДАИ и губами пациента для снижения скорости вдыхаемого лекарственного аэрозоля с увеличением времени достижения препаратом дыхательных путей (рис. 4). При этом происходит осаждение крупных частиц аэрозоля на стенках резервуара и проникновение мелких частиц в дыхательные пути.

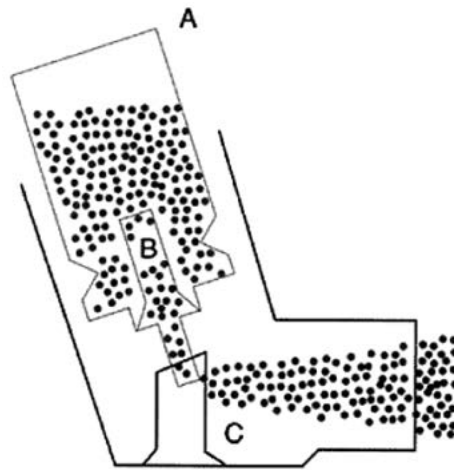


Рис. 3. Схематичное изображение ДАИ: А – канистра, В – клапан, С – мундштук [38]

Fig. 3. Schematic representation of MDI: A – canister, B – valve, C – mouthpiece [38]

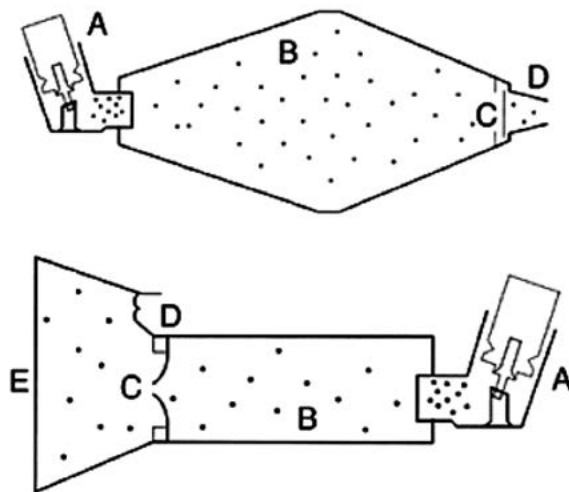


Рис. 4. Схематичное изображение спейсера: А – ДАИ; В – камера спейсера; С – однонаправленный клапан; D – загубник; E – маска [38]

Fig. 4. Schematic representation of the spacer: A – MDI; B – spacer chamber; C – one-way valve; D – mouthpiece; E – mask [38]

При применении спейсера возможны отсрочка вдыхания препарата на несколько секунд после его высвобождения из ДАИ, а также выполнение нескольких вдохов для поступления лекарства в полном объеме (до 4–5 вдохов для детей). Использование спейсера уменьшает риск местных побочных эффектов за счет снижения оседания ЛС в ротоглотке и попадания в системный кровоток после проглатывания, что особенно актуально при применении ИГКС. Также отмечается бо́льшая легочная депозиция ЛС при использовании спейсеров. Дополнение спейсера лицевой маской делает его применимым у детей. Ограничением использования спейсеров является неудобство его применения вне дома.

Приложение 3

Техника ингаляции с помощью ПИ [6]:

1. Снять защитный колпачок и проверить наконечник на наличие загрязнений, пыли, грязи или других посторонних предметов.
2. Подготовить 1 дозу для ингаляции согласно инструкции производителя.
3. Сделать максимально медленный и глубокий выдох. Смотреть прямо перед собой, немного запрокинув голову назад. Не делать выдох в ингалятор.
4. Удерживать корпус ингалятора вертикально, обхватить губами наконечник и сделать как можно более сильный вдох через рот.
5. Продолжить вдох до максимального заполнения легких воздухом.
6. Достать ингалятор изо рта и плотно сомкнуть губы. Задержать дыхание, насколько возможно, но не менее 10 секунд, затем достать ингалятор изо рта и сделать выдох.

При необходимости в дополнительной дозе через 30 секунд повторить этапы 2–6.

Необходимо помнить, что при использовании ПИ пациент не должен выдыхать в ингалятор перед ингаляцией, чтобы не «выдуть» дозу из ингалятора. Кроме того, влага в выдыхаемом воздухе может «склеить» частицы ЛС.

Варианты дизайна ПИ. Существуют однодозовые (капсульные) и многодозовые (резервуарные и блистерные) ПИ. Для применения капсульных моделей ПИ используются желатиновые капсулы, которые находятся отдельно от ингалятора. При использовании такого ПИ пациент вкладывает капсулу в устройство и производит ингаляцию. Это обеспечивает точность дозирования, защиту от влаги и дешевизну устройств доставки. Хотя не исключена возможность неадекватного вскрытия капсулы, вдыхания ее частиц или даже ошибочного проглатывания вместо ингаляции. Мультидозовые резервуарные ПИ имеют пространство для порошка внутри ингалятора, но не защищены от абсорбции влаги и сложности дозирования. В последнее время широко распространены мультидозовые блистерные ПИ, в которых блистеры с дозами порошка закручены в виде улитки и помещены внутрь ингалятора, что определяет точность дозирования с одновременной защитой от влаги.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* [Electronic resource]: Global Initiative for Asthma report, updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>
2. *Global Strategy For Prevention, Diagnosis And Management Of COPD* [Electronic resource]: 2023 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf
3. Lee S.H., Yoon K.H. A Century of Progress in Diabetes Care with Insulin: A History of Innovations and Foundation for the Future. *Diabetes Metab J.* 2021;45(5):629–640. doi: 10.4093/dmj.2021.0163
4. Ye Y., Ma Y., Zhu J. The future of dry powder inhaled therapy: Promising or discouraging for systemic disorders? *Int J Pharm.* 2022;614:121457. doi: 10.1016/j.jipharm.2022.121457
5. *The International Society for Aerosols in Medicine (ISAM). About us.* Available at: <https://isam.org/page/AboutUs>
6. Laube B.L. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *European Respiratory Journal.* 2011;37(6):1308–1417. doi: 10.1183/09031936.00166410
7. Roggeri A., Micheletto C., Roggeri D.P. Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:597–602. doi: 10.2147/COPD.S103335
8. Al-Jahdali H., Ahmed A., Al-Harbi A. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):8. doi: 10.1186/1710-1492-9-8
9. Kafaee Shirmanesh Y., Jones M.D. Physical ability of people with rheumatoid arthritis and age-sex matched controls to use four commonly prescribed inhaler devices. *Respir Med.* 2018;135:12–14. doi: 10.1016/j.rmed.2017.12.014
10. Usmani O.S., Lavorini F., Marshall J. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res.* 2018;19(1):10. doi: 10.1186/s12931-017-0710-y
11. Virchow J.C., Crompton G.K., Dal Negro R. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med.* 2008;102(1):10–19. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.031
12. Kocks J.W.H., Chrystyn H., van der Palen J. Systematic review of association between critical errors in inhalation and health outcomes in asthma and COPD. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28(1):43. doi: 10.1038/s41533-018-0110-x
13. Vanoverschelde A., van der Wel P., Putman B., Lahousse L. Determinants of poor inhaler technique and poor therapy adherence in obstructive lung diseases: a cross-sectional study in community pharmacies. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e000823. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000823
14. Melzer A.C., Ghassemieh B.J., Gillespie S.E. Patient characteristics associated with poor inhaler technique among a cohort of patients with COPD. *Respir Med.* 2017;123:124–130. doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.011
15. Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(14):1485–1496. doi: 10.1001/jama.2018.2769
16. Matera M.G., Page C.P., Calzetta L. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators Revisited. *Pharmacol Rev.* 2020;72(1):218–252. doi: 10.1124/pr.119.018150
17. Brusselle G., Nicolini G., Santoro L. Beclometasone dipropionate/formoterol maintenance and reliever therapy asthma exacerbation benefit increases with blood eosinophil level. *Eur Respir J.* 2021;58(1):2004098. doi: 10.1183/13993003.040982020
18. Nenasheva N. Problemy i vozmozhnye puti optimizatsii kontrolya bronkhial'noi astmy u vzroslykh patsientov: razvitie kontseptsii podderzhivayushchei i simptomaticheskoi terapii odnim ingalyatorom. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2015;3:2–11. (in Russian)
19. Plaza V., Giner J., Rodrigo G.J. Errors in the Use of Inhalers by Health Care Professionals: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):987–995. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.032
20. Plaza V., Sanchis J., Roura P. Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2012;25(1):16–22. doi: 10.1089/jamp.2011.0895
21. Cvetkovski B., Hespe C., House R. Exploring General Practitioners' Preferences and Experience with Respiratory Inhaler Devices. *Pulm Ther.* 2022;8(3):283–296. doi: 10.1007/s41030-022-00197-6
22. Maepa H.M., Wong M.L., Menezes C.N. Evaluation of the knowledge and correct use of metered-dose inhalers by healthcare professionals and medical students in Gauteng Province. *Afr J Thorac Crit Care Med.* 2019;25(3). doi: 10.7196/AJTCCM.2019.v25i3.003
23. Murphy J., McSharry J., Hynes L. Prevalence and predictors of adherence to inhaled corticosteroids in young adults (15–30 years) with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2021;58(5):683–705. doi: 10.1080/02770903.2020.1711916
24. Murphy A.C., Proeschal A., Brightling C.E. The relationship between clinical outcomes and medication adherence in difficult-to-control asthma. *Thorax.* 2012;67(8):751–753. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201096

25. Ribó P., Molina J., Calle M. Prevalence of modifiable factors limiting treatment efficacy of poorly controlled asthma patients: EFIMERA observational study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2020;30(1):33. doi: 10.1038/s41533-020-00189-6
26. Schuermans D., Hanon S., Wauters I. Impact of a single 10 min education session on asthma control as measured by ACT. *Respir Med.* 2018;143:14–17. doi: 10.1016/j.rmed.2018.08.003
27. Perumal R., Leite M., van Zyl-Smit R.N. The Relationship Between Clinical Trial Participation and Inhaler Technique Errors in Asthma and COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1217–1224. Published 2020 Jun 2. doi: 10.2147/COPD.S249620
28. Balloira A., Abad A., Fuster A. Lung Deposition and Inspiratory Flow Rate in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Different Inhalation Devices: A Systematic Literature Review and Expert Opinion [published correction appears in Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Aug 03;16:2243]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1021–1033. doi: 10.2147/COPD.S297980
29. Leach C.L. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med.* 1998;92 Suppl A:3–8. doi: 10.1016/s0954-6111(98)90211-6
30. Labiris N.R., Dolovich M.B. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(6):588–599. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01892.x
31. Köbrich R., Rudolf G., Stahlhofen W. A Mathematical Model of Mass Deposition in Man. *The Annals of Occupational Hygiene.* 1994;38, Issue inhaled_particles_VII:15–23. doi: 10.1093/annhyg/38.inhaled_particles_VII.15
32. Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(12):1497–1504. doi: 10.1164/rccm.200410-1414OC
33. Darquenne C. Aerosol deposition in health and disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2012;25(3):140–147. doi: 10.1089/jamp.2011.0916
34. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy.* 2006;61(5):518–526. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01090.x
35. De Backer W., Devolder A., Poli G. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23(3):137–148. doi: 10.1089/jamp.2009.0772
36. Pauwels R., Newman S., Borgström L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J.* 1997;10(9):2127–2138. doi: 10.1183/09031936.97.10092127
37. Kim C.S., Kang T.C. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(3):899–905. doi: 10.1164/ajrccm.155.3.9117024
38. Avdeev S. Ustroistva dostavki ingalyatsionnykh preparatov, ispol'zuemye pri terapii zabolevanii dykhatel'nykh putei. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2002;5:255. (in Russian)
39. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest.* 2002;122(2):510–516. doi: 10.1378/chest.122.2.510
40. Lipworth B.J. The comparative safety/efficacy ratio of HFA-BDP. *Respir Med.* 2000;94 Suppl D:21–26. doi: 10.1016/s0954-6111(00)90120-3
41. Avdeev S. Rol' malykh dykhatel'nykh putei pri bronkhial'noi astme. *Pul'monologiya.* 2010;6:87–97. doi: 10.18093/0869-0189-2010-6-87-97 (in Russian)
42. Simonova O. Novaya lekarstvennaya forma v terapii bronkhial'noi astmy: fiksirovannaya kombinatsiya formoterola i beklometazona. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2010;9(3):136–139. (in Russian)
43. Hatley R.H., Parker J., Pritchard J.N. Variability in Delivered Dose from Pressurized Metered-Dose Inhaler Formulations Due to a Delay Between Shake and Fire. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):71–79. doi: 10.1089/jamp.2015.1284
44. Newman S.P., Weisz A.W., Talaei N. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax.* 1991;46(10):712–716. doi: 10.1136/thx.46.10.712
45. Clark A.R., Weers J.G., Dhand R. The Confusing World of Dry Powder Inhalers: It Is All About Inspiratory Pressures, Not Inspiratory Flow Rates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2020;33(1):1–11. doi: 10.1089/jamp.2019.1556
46. Cataldo D., Hanon S., Peché R.V. How to Choose the Right Inhaler Using a Patient-Centric Approach? *Adv Ther.* 2022;39(3):1149–1163. doi: 10.1007/s12325-021-02034-9
47. Haidl P., Heindl S., Siemon K. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir Med.* 2016;118:65–75. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.013