

Ингаляционная терапия в педиатрии: от фундаментальной науки к практическому использованию

Н.Г. Колосова[✉], Н.А. Геппе

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

[✉]kolosovan@mail.ru

Высокая распространенность респираторных заболеваний в педиатрической практике в настоящее время актуализирует вопросы эффективной и безопасной терапии. Ингаляционный путь введения является предпочтительным в педиатрической практике, поскольку позволяет проводить высокодозную и комбинированную терапию большинства острых и хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Большое разнообразие различных ингаляционных устройств для доставки лекарственных препаратов создает трудности для практикующего врача при назначении ингаляционной терапии ребенку. Широкое использование ингаляционной терапии требует от специалиста знания не только фармакологии, но и технических характеристик различных устройств. В данной статье рассматриваются основные и наиболее часто используемые устройства, предназначенные для ингаляционной терапии, их характеристики, преимущества и недостатки применения в детской практике.

Ключевые слова: ингаляционная терапия, дети, небулайзеры, ингаляторы, дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные порошковые ингаляторы.

Для цитирования: Колосова Н.Г., Геппе Н.А. Ингаляционная терапия в педиатрии: от фундаментальной науки к практическому использованию. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 3: 66–68. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.66-68

Review

Inhalation therapy in pediatrics: from basic science to practical use

N.G. Kolosova[✉], N.A. Geppe

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

[✉]kolosovan@mail.ru

Abstract

The high prevalence of respiratory diseases in pediatric practice is currently updating issues of effective and safe therapy. Inhalation route of administration is preferred in pediatric practice, because it allows for high-dose and combination therapy for most acute and chronic diseases of the upper and lower respiratory tract. A wide variety of different inhaled drug delivery devices makes it difficult for the practitioner to administer inhalation therapy to a child. The widespread use of inhalation therapy requires a specialist knowledge not only of pharmacology, but also the technical characteristics of various devices. This article discusses the main and most frequently used devices designed for inhalation therapy, their characteristics, advantages and disadvantages of use in pediatric practice.

Key words: inhalation therapy, children, nebulizers, inhalers, metered-dose aerosol inhalers, metered-dose powder inhalers.

For citation: Kolosova N.G., Geppe N.A. Inhalation therapy in pediatrics: from basic science to practical use. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 3: 66–68. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.66-68

Распространенность заболеваний респираторного тракта у детей сохраняется на высоком уровне, поэтому вопросы безопасной и эффективной терапии остаются актуальными и в настоящее время. Ингаляционный путь введения является предпочтительным в педиатрической практике, поскольку позволяет проводить высокодозную и комбинированную терапию большинства острых и хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей (табл. 1) [1].

Существует множество ингаляционных устройств, используемых для доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути, – дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), Респимат, небулайзеры [2]. Выбор средства доставки при различных заболеваниях имеет частое принципиальное значение, так как использование ряда устройств имеет возрастные ограничения, а ошибки при применении ингаляторов ведут к неправильному распределению лекарственного вещества в

дыхательных путях, необоснованному увеличению объема лечения, росту числа побочных эффектов и общей стоимости терапии (табл. 2) [2–4].

Учитывая преимущества и недостатки различных ингаляционных средств доставки (см. табл. 2), оптимальным выбором для лечения респираторных заболеваний у детей раннего возраста и пациентов в периоде обострения является небулайзерная терапия [5, 6]. Наиболее распространенный и эффективный способ доставки препаратов – это небулайзер (от лат. nebula – туман), состоит из компрессорного или ультразвукового прибора, с помощью которого происходит распыление лечебного раствора, и распылителя особенной конструкции (именно эта часть небулайзера определяет его основные характеристики), пропускающего преимущественно мелкодисперсные частицы раствора (1–5 мкм), которые являются оптимальными для поступления в дыхательные пути [3].

Эффективность ингаляционной небулайзерной терапии зависит от легочной депозиции лекарственного препарата в нижних дыхательных путях, которая, в свою очередь, складывается из множества факторов – свойств распыляемой жидкости, вида небулайзера, свойств аэрозоля (размер аэрозольной частицы), а также от факторов, связанных с пациентом (наличие заболеваний, дыхательный паттерн и др.); см. рисунок [4].

Одной из важных характеристик аэрозольной терапии является размер ингалируемых частиц, определяющий взаимодействие аэрозоля с бронхолегочной системой. Осаждение в дыхательных путях частиц разного размера

Таблица 1. Преимущества и недостатки ингаляционной терапии

Преимущества	Недостатки
• Доставка непосредственно к органу-мишени • Более низкие дозировки необходимы в сравнении с системной терапией • Быстрое начало действия	• Сложность выполнения ингаляций из ряда портативных устройств • Различные инструкции по использованию к различным устройствам • Ошибки при активации устройств • Увеличение риска местных нежелательных явлений

Таблица 2. Преимущества и недостатки разных типов аэрозольных устройств		
Устройство	Преимущество	Недостатки
HFA-ДАИ (суспензия и раствор)	Портативный и компактный Короткое время ингаляции Без риска загрязнения Высокая воспроизводимость между дозировками	Необходима координация действий Большинство пациентов вдыхают слишком быстро Высокая орофарингеальная фракция и низкая легочная Необходима активация новых ингаляторов и длительно неиспользующихся Отсутствие счетчика доз
HFA-ДАИ (сверхмелкие частицы)	То же что и выше + Высокая легочная депозиция Для ИГКС возможно уменьшение дозировки в 2 раза	Доступны только 2 ИГКС (беклометазон, циклесонид) и один комбинированный препарат (беклометазон/формотерол, старше 17 лет)
ДАИ + спейсер	Более высокая легочная фракция Предпочтительно использовать с ИГКС (уменьшение риска местных побочных эффектов) Отсутствие необходимости в координации активации ДАИ и вдохом Полезен для поддержания эффективной доставки лекарственных средств при обострениях	Дороже и менее портативный Возможно снижение или непоследовательное дозирование из-за электростатического заряда либо ошибок при использовании Специальные инструкции по обработке Инструкция по применению препарата со спейсером является обязательной
ДАИ, активируемые вдохом	Могут быть полезны для пациентов, которые не способны координировать вдох и активацию ДАИ. Не должны использоваться со спейсером	Пациенты иногда перестают вдыхать после срабатывания. Дыхание-активация не контролирует скорость потока на вдохе, поэтому больные должны быть проинструктированы о медленном вдохе Могут быть использованы только с препаратом, который поставляется с устройством; никаких замен
Порошковый ингалятор	Не требуется координации вдоха и активации ингалятора Отсутствует пропеллент Увеличивается объем респираторной фракции ИП до 32% (в сравнении с 15–20% при использовании ДАИ) Есть многодозовые устройства, имеющие счетчик доз Быстрая ингаляция	Для генерации ИП требуется значительный ИП (>30 л/мин) Низкое качество (или отсутствие) дозы, если поток вдоха слишком медленный Осаждение части ИП на слизистой оболочке ротоглотки Одноразовые устройства требуют повторной загрузки, что может привести к ошибке. Для каждой дозы требуется две отдельные ингаляции Пациентам необходимо выдохнуть для уменьшения функциональной остаточной емкости легких перед вдохом из ДПИ Пациенты не должны выдыхать в устройство, как только дозировка была подготовлена для ингаляции, так как доза может быть выдута из устройства Хранение в холодном и сухом месте
Небулайзер	Может быть использован в любом возрасте Меш-небулайзеры портативные и не требуют внешнего источника энергии Координация пациента не требуется Может использоваться для лекарств, которые недоступны в ДАИ и ДПИ Отсутствует пропеллент Экономное расходование препарата Выключение прибора после израсходования раствора	Струйные небулайзеры требуют внешнего источника энергии и компрессор Время лечения может быть долгим (например, для суспензий) Производительность (т.е. доза и размер частиц) значительно варьирует между устройствами При использовании струйных небулайзеров препарат может быть потерян в окружающей среде во время выдоха Большие потери лекарства (остаточный объем) При неправильной очистке устройства может возникнуть опасность бактериального загрязнения Новые устройства (например, меш-небулайзеры) являются дорогостоящими
Примечание. HFA-ДАИ – ДАИ на основе гидрофлюороалканов, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ИП – инспираторный поток.		

регулируется различными силами. Крупные частицы (более 10 мкм) сильно подвержены влиянию скорости из-за их относительной большой массы и, следовательно, удаляются из воздушного потока за счет столкновения с естественными анатомическими препятствиями в полости носа, носоглотке, полости рта, гортани. Более мелкие частицы, как правило, достигают более глубоких отделов легких путем седиментации. Оптимальный размер частиц для ингаляционной терапии составляет от 0,5 до 7,5 мкм, при этом размер между 2 и 5 мкм является предпочтительным для оседания в бронхиальном дереве. Самые мелкие (от 0,1 до 0,5 мкм) частицы, движущиеся броуновским движением, склонны выдыхаться. Таким образом, дисперсность распределения по размерам – важный параметр, который необходимо учитывать при осаждении. Чаще всего капли, образующиеся в большинстве небулайзерных систем, имеют несколько неоднородное распределение по размерам [6–8].

Также одним из основных параметров эффективности ингаляционного устройства является легочная депозиция – отношение дозы препарата, поступившей в легкие, к номинальной разовой дозировке (указанной на ингаляторе) [2, 7].

Поскольку вдыхаемые частицы переносятся воздушным потоком, для оценки ожидаемого осаждения лекарственных средств, поступающих в результате вдыхания, необходимо понимать сложность распределения

этого потока в различных областях дыхательной системы. Сложная геометрическая структура дыхательных путей может зависеть от возраста, пола, роста/массы тела, характера респираторного заболевания и наличия сопутствующих заболеваний. К тому же по мере перехода от верхних к нижним дыхательным путям меняется форма, площадь поперечного сечения воздухоносных трубок, что, безусловно, влияет на скорость и объем распределения лекарственного препарата [2].

Наиболее используемыми небулайзерными системами являются компрессорные небулайзеры, работа которых основана на принципе Вентури (поток сжатого воздуха, проходящий через узкое отверстие, создает отрицательное давление), что, в свою очередь, приводит к абсорбированию жидкости через специальные каналы в системе небулайзера. Высокая скорость воздушного потока прерывает поток жидкости и формирует частицы аэрозоля так называемого первично генерированного аэрозоля. В дальнейшем эти частицы сталкиваются с «заслонкой» (пластинка, шарик и т.д.), в результате чего образуется «вторичный» аэрозоль – ультрамелкие частицы размером 0,5–10 мкм (около 0,5% от первичного аэрозоля). Вторичный аэрозоль далее ингалируется, а большая доля частиц первичного аэрозоля (99,5%) осаждается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля [1, 3, 5]. Распылители в небу-



Таблица 3. Дифференцированный подход к выбору ингаляционного устройства			
Хорошая координация при ингаляции		Плохая координация при ингаляции	
ИП≥30 л/мин	ИП<30 л/мин	ИП≥30 л/мин	ИП<30 л/мин
ДАИ ДАИ, активируемый вдохом ДПИ Небулайзер	ДАИ Небулайзер	ДАИ + спейсер ДАИ, активируемый вдохом ДПИ Небулайзер	ДАИ + спейсер Небулайзер

лайзерах разных компаний-производителей могут иметь особенности конструкции.

Ультразвуковые приборы используются реже в настоящее время, так как имеют ряд недостатков. Генерация аэрозоля происходит путем вибрации пьезоэлектрического кристалла, в результате чего ультразвуковые волны продуцируют гетеродисперсный первичный аэрозоль над поверхностью жидкости. Дробление аэрозольных частиц происходит путем возрастания частоты вибраций пьезоэлектрического кристалла. Ингалируемый раствор нагревается в ходе небулизации, что может привести к изменению свойств или разрушению лекарственного препарата. К тому же при увеличенной вязкости раствора возможно снижение эффективности образования мелкодисперсного аэрозоля [1, 2].

Особенностью меш-небулайзеров является сочетание характеристик ультразвуковых и компрессорных ингаляторов. Электронно-сетчатые (меш) небулайзеры – самые современные виды данных устройств. Они объединяют в себе достоинства ультразвуковых и компрессорных небулайзеров [6]:

- работают бесшумно;
- имеют комфортную температуру распыляемого аэрозоля, подходят для пациентов любого возраста, в том числе для детей;
- обеспечивают высокую скорость распыления лекарственного аэрозоля;
- не воздействуют на лекарственный препарат и не нагревают его, позволяют применять практически все группы препаратов, предназначенные для проведения ингаляционной терапии: бронхолитики, антибиотики, средства для разжижения мокроты, антисептики, противовоспалительные препараты, гормоны и кромоны.

Технология меш-распыления (Vibrating Mesh Technology), используемая в небулайзере Гленмарк NEBZMART портативный MBPN002, основана на «просеивании» частиц раствора через специальную сетку-мембрану. Колебания повышенных частот подаются на сетку-мембрану, а не на раствор, при этом лекарственный препарат распыляется равномерно, не разрушаясь. Размер распыляемых частиц 4–5 мкм позволяет лекарству воздействовать непосредственно на слизистую верхних и нижних дыхательных путей. Меш-небулайзеры компактны, бесшумны при работе. В данном ингаляторе (NEBZMART) возможно использование всех лекарственных растворов, предназначенных для ингаляционной терапии.

Сведения об авторах

Колосова Наталья Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: kolosovan@mail.ru

Геппе Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», Университетская детская клиническая больница

Меш-небулайзеры характеризуются наименьшим остаточным объемом, следовательно, позволяют наиболее экономно расходовать лекарственные средства.

Таким образом, выбор ингаляционного устройства для проведения терапии респираторных заболеваний зависит от многих факторов и прежде всего от индивидуальных особенностей дыхания пациента, характера заболевания (табл. 3) [3, 9, 10].

Ингаляционный путь доставки возможен для ИГКС, β_2 -агонистов и антихолинэргических препаратов, ряда муколитиков и антибиотиков. У детей первых лет жизни небулайзер обеспечивает более надежную доставку препарата в дыхательные пути по сравнению с ДАИ со спейсером благодаря простой технике ингаляции, возможности доставки большей дозы препарата и получения эффекта за более короткий промежуток времени [10].

Выбор ингаляционного устройства должен зависеть от экономической эффективности, предпочтений пациента и возможности его правильного использования. Технику ингаляции пациента нужно проверять обязательно, особенно при оценке причин неэффективности терапии, и при необходимости повторно обучить больного и его родителей правильному использованию ингаляционных приборов [9].

Литература/References

1. Геппе Н.А., Мокина Н.А. Современная ингаляционная терапия. Практическое руководство для врачей. ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Geppe N.A., Mokina N.A. Sovremennaya ingaliatsionnaya terapiya. Prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei. GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
2. Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). <https://www.inhalers4u.org>
3. Laube BL et al What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J 2011; 37: 1308–31.
4. Thiago C. Carvalho and Jason T. McConville Function and performance of medical nebulizers. J Pharm Pharmacol 2016; 68: 556–78.
5. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR. European Respiratory Society Guidelines on the use of Nebulizers. ERJ 2001; 8 (1): 228–42.
6. Lass JS et al. New advances in aerosolised drug delivery: vibrating membrane nebuliser technology. Exp Opin Drug Deliv 2006; 3: 693–702.
7. Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS. Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Dilemmas, Confusion, and Misconceptions Related to Small Airways Directed Therapy. Chest 2017; 151 (6): 1345–55. DOI: 10.1016/j.chest.2016.07.035
8. Carvalho TC et al. Influence of particle size on regional lung deposition – What evidence is there? Int J Pharm 2011; 406: 1–10.
9. Pirozynski M, Sosnowski TR. Inhalation devices: from basic science to practical use, innovative vs generic products. Expert Opinion on Drug Delivery, 2016. DOI: 10.1080/17425247.2016.1198774
10. Национальная программа. «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд. М., 2017. / Natsional'naya programma. "Bronkhial'naya astma u detei. Strategia lecheniia i profilaktika". 5-e izd. M., 2017. [in Russian]