

Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей



**ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

Полякова Ольга Владимировна

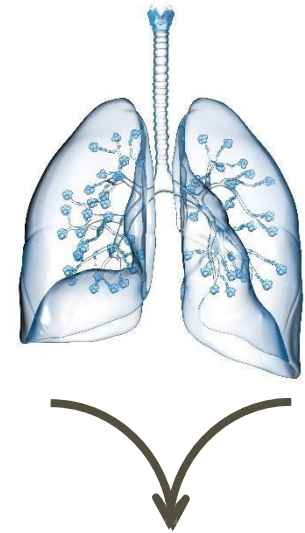
к.м.н., доцент кафедры детских болезней
педиатрического факультета
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Ингаляционная терапия (аэрозольтерапия)

- метод лечения, заключающийся во введении аэрозолей ЛС средств в дыхательные пути.

Преимущества ингаляционной терапии

- непосредственное воздействие на орган-мишень – трахеобронхиальное дерево;
- высокая концентрация ЛС в легких;
- эффективность значительно меньшей (в 15-20 раз) дозы по сравнению с вводимой внутрь;
- отсутствие при местном применении побочных явлений (неизбежных при системном действии препаратов);
- быстрый ответ на препарат;
- проникновение препарата в дистальные отделы дыхательных путей.



Недостатки ингаляционной терапии

- технологические сложности при изготовлении специальных лекарственных форм и ингаляционных устройств;
- необходимость обучения пациента технике выполнения ингаляции;
- зависимость эффективности лечения не только от самого препарата, но и от полноты его доставки к органу-мишени;
- возможность местного раздражающего действия, высокая доза депозиции препаратов в ротоглотке (около 80%);
- невозможность доставки больших доз ЛС;
- ошибки, допускаемые пациентами.

Устройства для ингаляционного введения препаратов

Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ)

Дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ)

ДАИ со спейсером

ДАИ, активируемые вдохом

Ингаляторы мягкого тумана

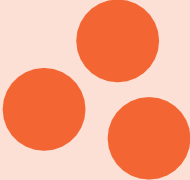
Небулайзеры

Депозиция частиц ингаляционного препарата в дыхательных путях¹



 **>5 мкм**

Депозиция в ротоглотке

 **1–5 мкм**
Депозиция в проводящих путях

 **<1 мкм**

Достигают альвеол
Проникают в капилляры
Отчасти выдыхаются
(плохая седиментация
из-за броуновского движения)

Респирабельная фракция и легочная депозиция

Респирабельная фракция (фракция мелких частиц)

Доля частиц препарата размером менее 5 мкм, которая может депонироваться в нижних дыхательных путях¹.
Определяется *in vitro*. Зависит от ингалятора, препарата и условий тестирования - например, скорости инспираторного потока при тестировании ДПИ²

Легочная депозиция

Доля частиц препарата, которая депонируется в нижних дыхательных путях пациента **в реальной ситуации**.
Легочная депозиция может быть напрямую измерена *in vivo* после ингаляции препарата с радиозотопной меткой.
Для ориентировочной оценки легочной депозиции в разных группах пациентов может использоваться математическое моделирование³

На легочную депозицию влияют³:

- размер частиц (фракция мелких частиц)
- **правильность ингаляционного маневра!**
- индивидуальные особенности дыхательных путей
- мукоцилиарный клиренс

1. Pleasants R.A., Hess D.R. Respiratory Care; 2018; 63; 708-733;

2. Prime D et al. J Aerosol Med. 1999;12(2):75-84;

3. Tena A.F., Clara P.C. Arch Bronconeumol; 2012; 48(7): 240–246

Проблемы ингаляционной терапии

18–90% пациентов использует ингаляционные устройства неправильно, что влияет на легочную депозицию¹

Частота ошибок:¹

- Увеличивается с возрастом
- Увеличивается параллельно с тяжестью бронхиальной обструкции

Только 15–69% врачей (всех специальностей) могут продемонстрировать корректное использование ингаляторов¹

Четкое инструктирование пациента и демонстрация врачом техники ингаляции крайне важны для последующего правильного использования²

Правильная техника ингаляции не воспроизводится пациентами, если инструктаж врачом не повторяется регулярно²

1. The Inhaler Error Steering Committee. Respir Med 2013; 107 (1): 37-46.

2. Global Initiative for Asthma (GINA), 2021. <https://ginasthma.org>.

Дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ)

Преимущества¹

- Маленького размера, малозаметный, удобно носить
- Быстро приводится в действие
 - Быстрая доставка лекарственного препарата в легкие
 - Возможность быстрого повторного применения
- Препарат защищен от контаминации патогенами

Недостатки

- Доставка препарата в легкие сильно зависит от техники ингаляции¹
- Неспособность пациента координировать вдох с нажатием на актуатор снижает легочную депозицию²
- Пожилые люди и пациенты с артритом могут испытывать трудности при использовании ДАИ²
- Высокая скорость аэрозоля приводит к депозиции в ротоглотке примерно 80% доставленной дозы²

Частые ошибки при ингаляции через дозированный аэрозольный ингалятор¹



N=552 пациента, постоянно использующие ДАИ

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; БА - бронхиальная астма; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

1. Адаптировано из: Molimard et al. J Aerosol Med 2003;16:249–254.

Добиться правильной техники – непросто

Дозированные аэрозольные
ингаляторы требуют
МЕДЛЕННОГО вдоха с
ПОСТОЯННОЙ скоростью¹



Почему медленный вдох с постоянной скоростью¹?

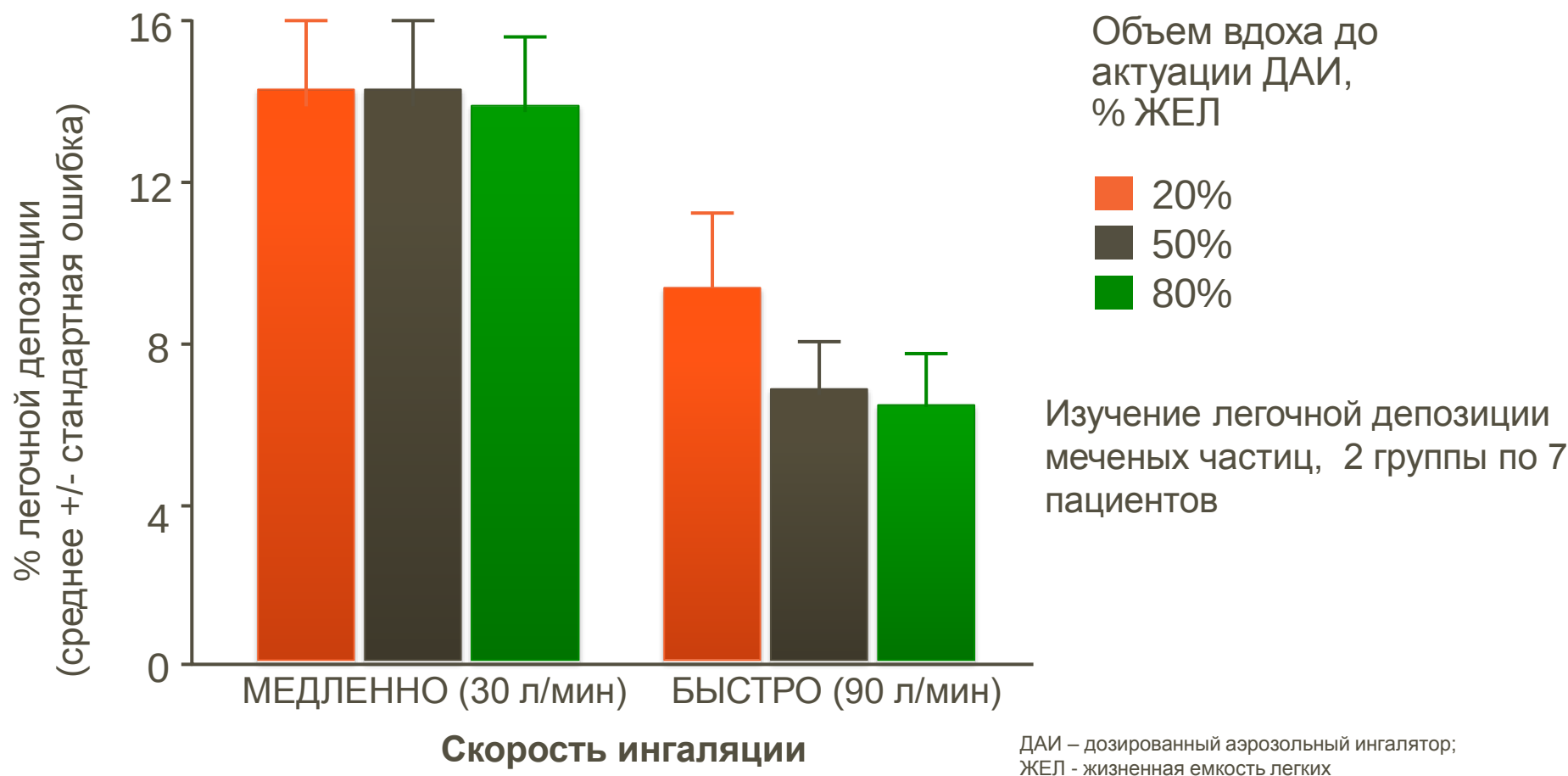
- ДАИ генерируют аэрозоль **независимо** от силы вдоха
- ДАИ высвобождает одинаковое количество препарата (отмеренная доза) при каждой активации
- Медленный вдох с постоянной скоростью улучшает проникновение препарата в легкие и снижает орофарингеальную депозицию



ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

1. Hess. Respir Care 2008;53:699–725.
2. Newman S.P. Respir Care 2005;50: 1177-1190

Депозиция препарата в легких при разной скорости ингаляции через ДАИ¹



1. Адаптировано из: Newman et al. Eur J Resp Dis 1982;63 (suppl 119):57–65.

ДАИ, активируемые вдохом пациента¹

- Просты в использовании
- Не требуют координации вдоха с нажатием на актуатор
- По данным исследований с радиофармпрепаратом, увеличивают в 3 раза легочную депозицию по сравнению с обычным ДАИ у лиц с плохой координацией
- Повышают уверенность пациентов в надежности доставки препарата

- Не отменяют необходимости делать медленный вдох
- Частая ошибка - прекращение ингаляции после щелчка
- Не все препараты доступны в таких устройствах доставки
- В исследовании в общей группе взрослых больных бронхиальной астмой эффективность была сопоставима с обычным ДАИ²

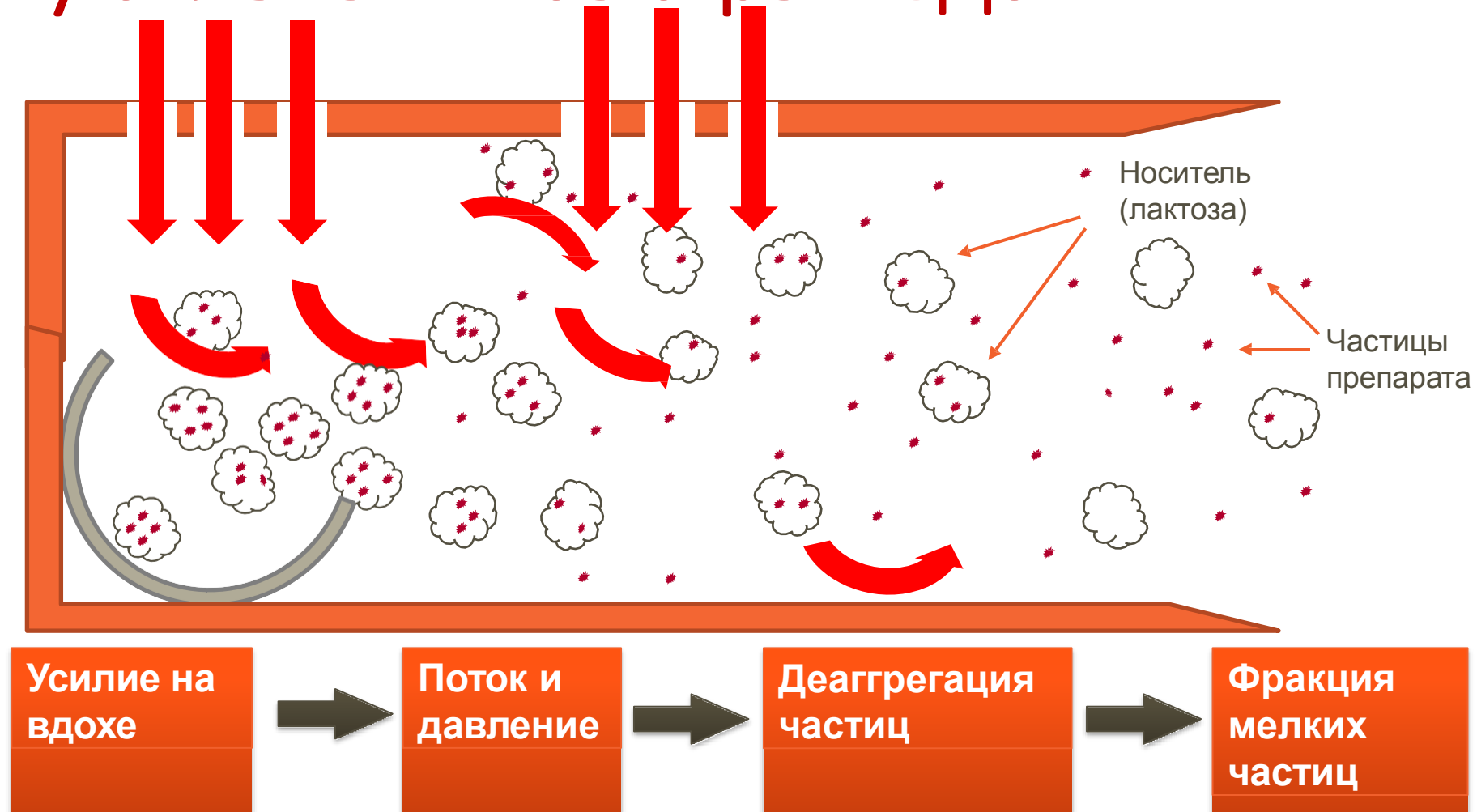
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

1. Salvi S. et al. Expert review of respiratory medicine; 2014; 8; 89-99.
2. Dhar R. et al. The Journal of asthma; 2015; 52; 1065-72

Добиться правильной техники – непросто

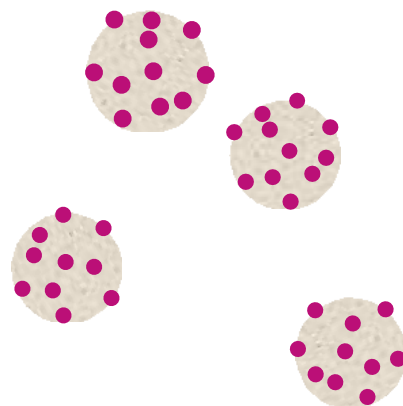
**Дозированные порошковые
ингаляторы требуют
СИЛЬНОГО и БЫСТРОГО вдоха¹**

Почему сильный и быстрый вдох¹?



Турбулентная энергия = Поток × Внутреннее сопротивление ингалятора

Деаггломерация частиц при ингаляции через ДПИ¹



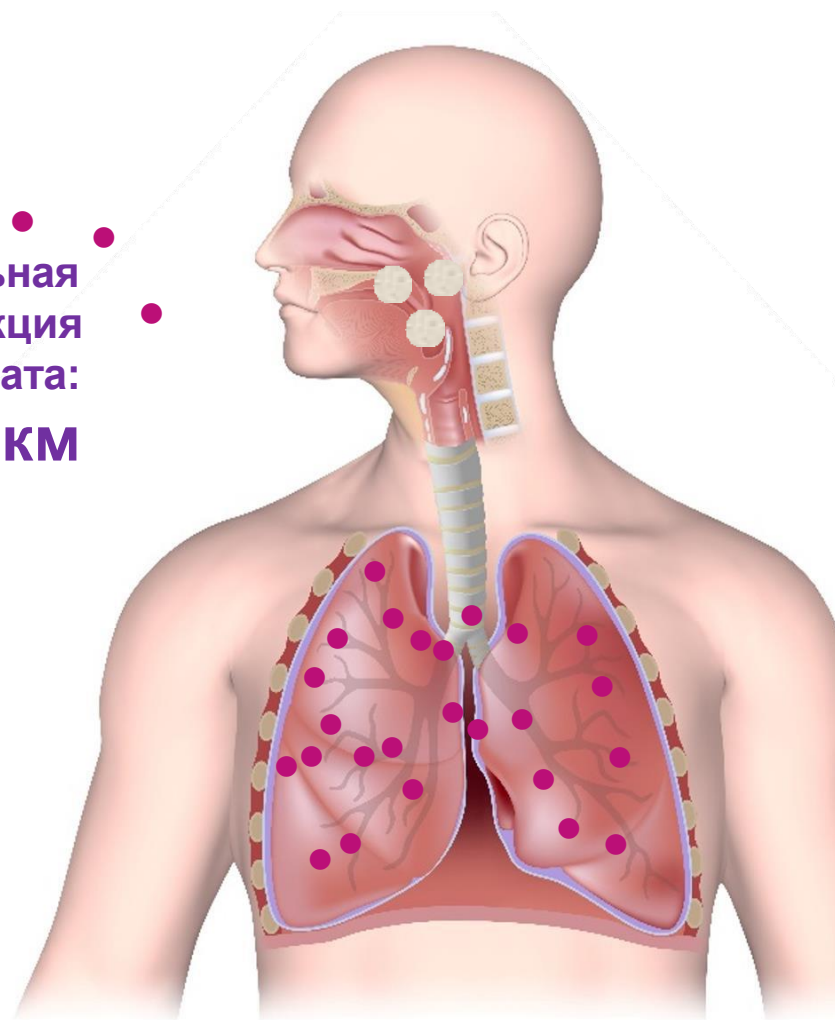
Частицы носителя:
< 300 мкм

Респирабельная
фракция
препарата:
< 5 мкм

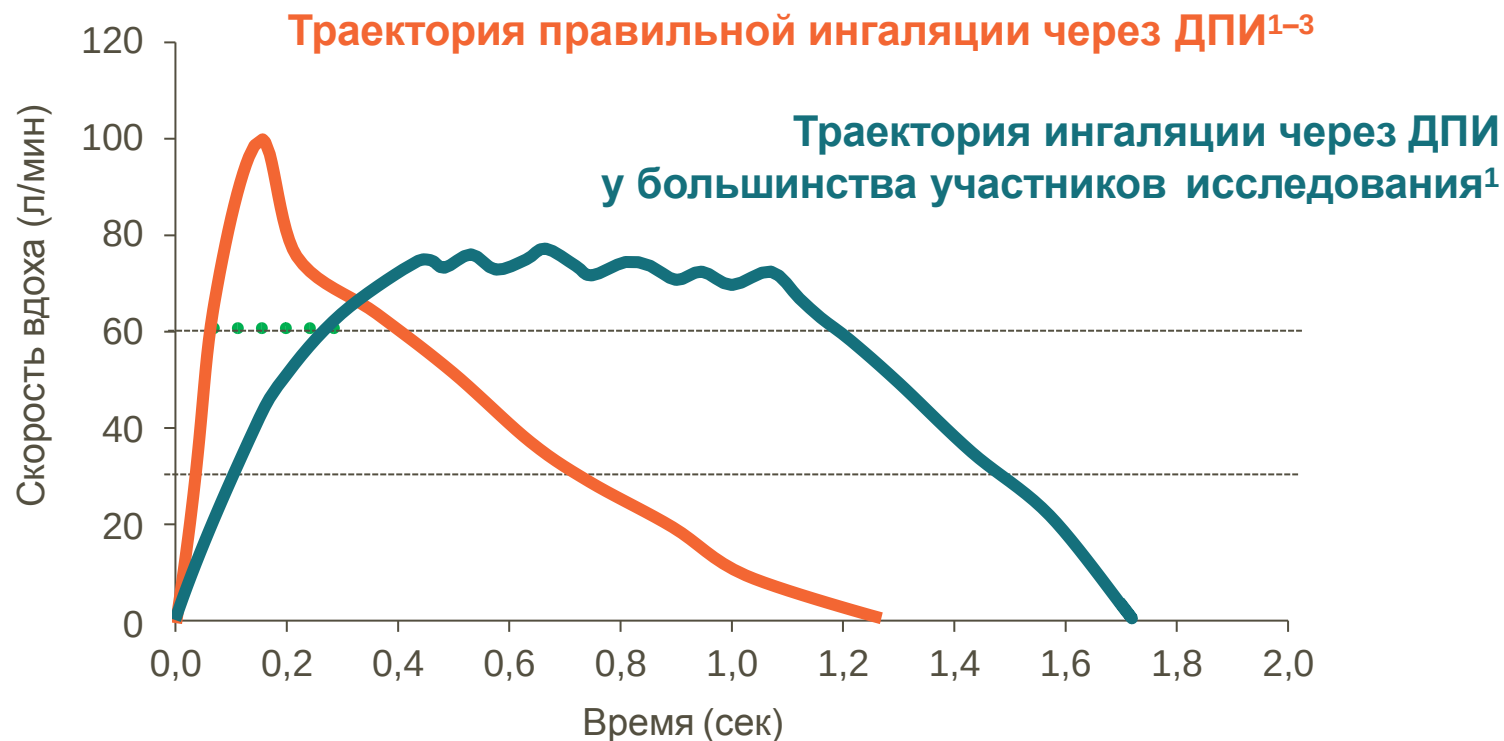
Из-за малого размера частицы ингаляционного препарата обладают крайне высокой адгезивностью¹

Для поддержания состояния порошка частицы препарата соединены с носителем – лактозой¹

В момент ингаляции происходит диссоциация частиц препарата от носителя и их деаггломерация¹



Неправильная техника ингаляции через ДПИ приводит к снижению доставленной дозы и фракции мелких частиц



При медленном ускорении вдоха через ДПИ минимально необходимая пиковая скорость вдоха достигается слишком поздно. Деагломерация частиц становится недостаточной, и фракция мелких частиц уменьшается^{2,3}

ДПИ – дозированный порошковый ингалятор

1. Kondo T. et al. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences; 2017; 3: 5;
2. Haidl P. et al. Respiratory Medicine; 2016; 118: 65–75; 3. Laube B.L. et al. Eur Respir J 2011; 37: 1308–1331.

Существует много разновидностей ДПИ

Они могут различаться¹:

- Минимально необходимой пиковой скоростью вдоха
- Особенности подготовки и выполнения ингаляции
- Количеством шагов подготовки и ингаляции
- Техническим риском ошибок
- Временем, необходимым для обучения¹

Точное выявление ошибок позволяет выбрать наиболее подходящее для пациента устройство доставки¹

ДПИ – дозированный порошковый ингалятор

Основные разновидности ДПИ

Капсульные¹

По сравнению с блистерными или резервуарными ДПИ высвобождение дозы происходит позже. Поэтому эффективная доставка препарата зависит от объема ингаляции: нужно вдохнуть не менее 500 мл воздуха после достижения максимальной скорости вдоха.

Пациентам желательно повторять ингаляцию дважды из той же капсулы

Резервуарные²

Не требуют вкладывания капсулы перед каждой ингаляцией: доза отмеривается при каждой подготовке к ингаляции

При использовании комбинации препаратов гарантируют совместное применение компонентов

При подготовке к ингаляции необходимо держать вертикально, т.к. заполнение камеры происходит за счет силы тяжести

Мультидозированные (блистерные)²

Не требуют вкладывания капсулы перед каждой ингаляцией: содержат предварительно отмеренные дозы

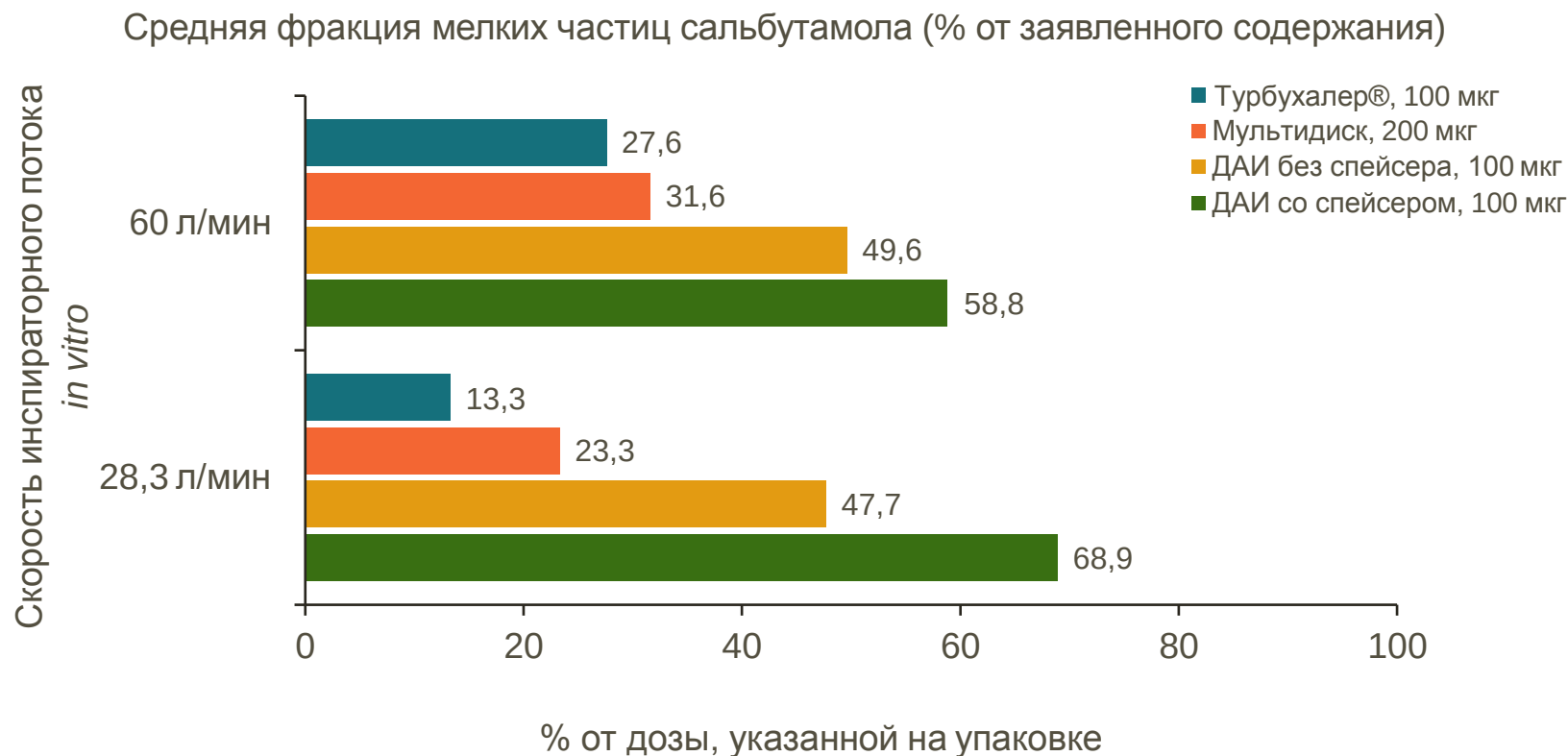
Высокая влагозащита по сравнению с резервуарными ингаляторами

Меньшая зависимость доставленной дозы от скорости вдоха

Бó льшая стабильность доставленной дозы на протяжении всего срока работы ингалятора

ДПИ – дозированный порошковый ингалятор

Фракция мелких частиц при разной скорости вдоха для ингаляторов ДАИ, Мультидиск, Турбухалер¹



Сравнение in vitro (на каскадном импакторе) четырех типов ингаляторов, содержащих сальбутамол. Исследовали по шесть ингаляторов каждого типа от первой до последней дозы. ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор

Турбухалер® – зарегистрированный товарный знак группы компаний Астра Зенека. Все другие товарные знаки принадлежат группе компаний GSK или используются по лицензии группой компаний GSK

1. Адаптировано из: Prime D et al. J Aerosol Med. 1999;12(2):75-84.

Спейсеры

- Присоединяются к ДАИ для замедления скорости потока аэрозоля и облегчения доставки препарата в дыхательные пути¹
- Высвобожденный из ДАИ препарат попадает в спейсер, при этом пациент делает глубокий медленный вдох или два спокойных глубоких вдоха (до 4-5 вдохов для детей)¹
- Крупные частицы аэрозоля оседают не в ротоглотке, а на стенках спейсера. Это уменьшает системную биодоступность (в т.ч. риск нежелательных эффектов β 2-агонистов) и риск местных осложнений, связанных с орофарингеальной депозицией ИГКС¹



ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор;
ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды

Правила использования ДАИ со спейсером

- Осмотрите мундштук, чтобы убедиться, что к нему не пристали посторонние частицы, которые можно вдохнуть при ингаляции¹
- Встаньте или сядьте прямо, слегка подняв подбородок²
- Снимите крышку ингалятора, встряхните его и вставьте ингалятор дном вверх в отверстие спейсера^{1,2}
- Держите спейсер горизонтально. Захватите ДАИ между большим и указательным пальцем одной руки, другой рукой удерживайте мундштук спейсера^{1,2}
- Сделайте глубокий выдох, поместите мундштук спейсера в рот и плотно сомкните губы^{1,2}
- Начните глубокий медленный вдох и немедленно активируйте ингалятор ОДИН раз. Продолжайте вдыхать в течение 4-5 секунд². Некоторые спейсеры издадут свистящий звук при слишком быстром вдохе, в этом случае надо снизить скорость вдоха¹
- Задержите дыхание на 10 секунд или дольше, если это возможно. В это время можно вынуть мундштук изо рта^{1,2}
- При необходимости повторной ингаляции повторите все этапы, включая встряхивание ингалятора, после короткого отдыха^{1,2}

1. [Spacers and Valved Holding Chambers for Metered Dose Inhalers \(aaaai.org\)](http://aaaai.org). Дата обращения 07.11.2021.

2. Vincken W. et al. ERJ
Open Res; 2018; 4(2): 00065-2018.

Использование ДАИ со спейсером: о чем важно помнить?¹

Несмотря на то, что спейсер уменьшает риск ошибок, связанных с плохой координацией вдоха и активации ингалятора, он не устраняет его полностью.

Задержка между высвобождением препарата и началом вдоха значительно снижает величину доставленной дозы

Если пациент не способен сделать медленный и глубокий вдох, альтернативой может быть спокойное дыхание через спейсер

Повторное высвобождение препарата в спейсер во время одной ингаляции создает турбулентность и снижает величину респираторной фракции

Использование спейсера не отменяет требования полоскать рот и горло после ингаляции ИГКС

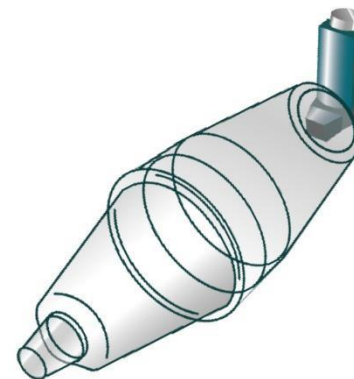
ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды

1. Vincken W. et al. ERJ Open Res; 2018; 4(2): 00065-2018.

Недостатки спейсеров¹

- Необходимость регулярного промывания
- Электростатический заряд на стенках спейсера может снизить объем респираторной фракции
- Спейсеры большого объема громоздки, а спейсеры малого объема формируют менее гомогенный аэрозоль
- Цена?!

Во избежание накопления электростатического заряда пластиковые спейсеры необходимо мыть с нейтральным моющим средством, после чего сушить на воздухе. Спейсеры с антистатическим покрытием тоже необходимо мыть для предотвращения контаминации микроорганизмами. Частота мытья спейсера указана в инструкции (обычно не реже 1 раза в неделю)



Небулайзеры

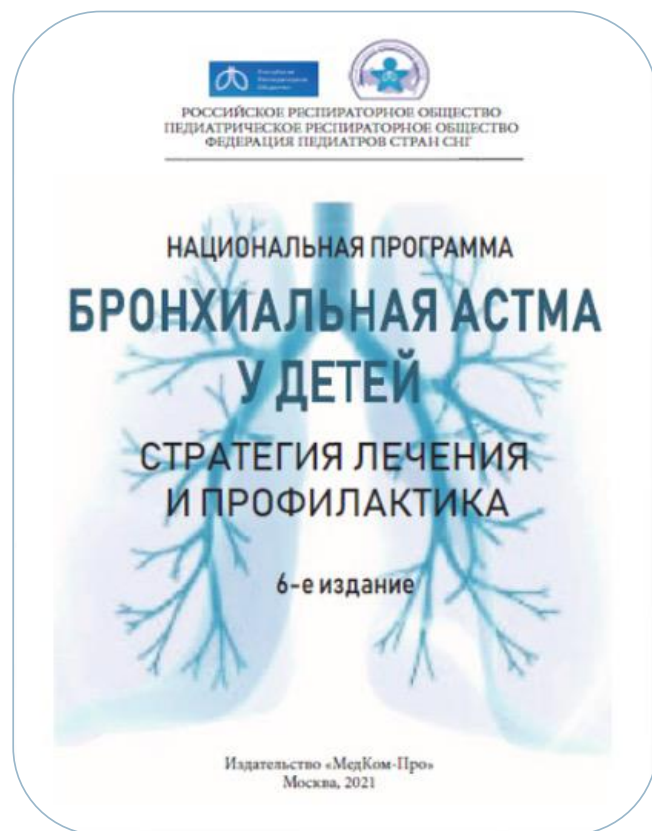


ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды

Компрессорные небулайзеры: варианты²

- **Конвекционные (с постоянным выходом аэрозоля):**
 - Производство аэрозоля на протяжении всего дыхательного цикла с постоянной скоростью
 - Потеря большей части препарата на выдохе
- **Усиливаемые вдохом**
 - Производство аэрозоля на протяжении всего дыхательного цикла
 - Усиление его высвобождения во время вдоха
 - Снижаются потери препарата на выдохе
- **Дозиметрические (синхронизованные с дыханием)**
 - Производят аэрозоль только во время фазы вдоха
 - Увеличивают легочную доставку препарата более чем в 2 раза по сравнению с другими типами. Наименьшие потери как на выдохе, так и в аппарате
 - Дороги

Небулайзерная терапия – предпочтительный способ доставки ИГКС для детей¹



Для лечения бронхиальной астмы выделены следующие категории детей, для которых небулайзерная терапия остается предпочтительной:

- дети дошкольного возраста;
- дети, испытывающие сложности при использовании ДАИ со спейсером;
- дети с неконтролируемой БА на фоне приема ДАИ со спейсером;
- дети с тяжелыми обострениями БА.

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, БА – бронхиальная астма, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – 6-е изд., перераб. и доп. – Москва: МедКом-Про, 2021 -228с.

РЕАЛЬНОСТЬ: Небулайзерная терапия – эффективный способ доставки ИГКС для детей с бронхиальной астмой

Преимущества перед ДАИ

- Прост в использовании, не требует синхронизации с вдохом¹⁻³
- Меньше ошибок в доставке препарата⁴
- Можно смешивать с другими препаратами¹⁻³
- Может быть использован вместе с кислородной терапией¹⁻³
- Ингалируемый раствор увлажняет дыхательные пути и защищает функцию легких⁵
- Позволяет доставлять высокие дозы ИГКС¹⁻³

Преимущества перед системными ГКС

- Одинаковая эффективность при меньшей стероидной нагрузке и меньших побочных эффектах^{6,7}
- Быстрое начало действия – быстрее, чем у системных ГКС^{8,9}

У детей до 6-летнего
возраста врачу-
педиатру следует
отдавать приоритет
небулайзерной
терапии¹⁰



1. Gardenhire et al. American Association for Respiratory Care 2011; 5: 561-72e;
2. Nicolini et al., Pulm Pharm Ther 2010;23:145-55;
3. Welch, Clin Pediatr 2008;47(8):744-56;
4. Welch et al., Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2010;23(2):113-120;
5. Moloney et al., Chest 2002; 121:1806-11;
6. Yanagida et al., World Allergy Organ J. 2015;8:14;
7. Saito et al., Eur Ann Allergy Clin Immunol 2017;49(1):22-7;
8. Mendes et al., Ann Am Thorac Soc. 2014;11(5):706-11;
9. Chen et al., Respirology. 2013;18 Suppl 3:47-52.
10. Н.А. Гепле, Н.Г. Колосова, О.В. Зайцева, И.Н. Захарова и соав. Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2018; 63:(3): 124-132
ГКС – глюкокортикостероиды, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДАИ – дозированные аэрозольные ингаляторы

Небулайзеры: преимущества в острой ситуации¹

- Позволяют доставлять большие объемы аэрозолей и более высокие дозы препаратов
- Мало зависят от координации пациента: подходят для маленьких детей, пожилых людей, пациентов с нарушением сознания (с лицевой маской)
- Доставка мало зависит от скорости вдоха. Длительная ингаляция позволяет увеличить общую доставленную дозу у больных с частым поверхностным дыханием
- Позволяют проводить ингаляции через интубационную или трахеостомическую трубку



Недостатки небулайзеров

Непредсказуемость доставленной дозы из-за больших потерь препарата при длительной генерации аэрозоля¹ (минимальные потери - в дорогих дозиметрических небулайзерах²)

Риск снижения респираторной фракции в случае, когда скорость потока воздуха не соответствует требованиям производителя³

Необходимость регулярного ухода и технического обслуживания⁴

Размеры (особенно для компрессорных небулайзеров); цена²

Нежелательные эффекты, вызванные попаданием препарата на кожу лица и в глаза⁵

Риск распространения вирусных частиц, в том числе коронавируса⁵

Доставка ИГКС через небулайзер: меры предосторожности

Сразу же после ингаляции ИГКС через небулайзер (как и через спейсер с лицевой маской) необходимо очистить кожу вокруг лица и носа во избежание развития стероидной сыпи¹



Периоральный дерматит
Фото: Shutterstock

ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды

1. Global Initiative for Asthma, 2021. <https://www.ginasthma.org/>.

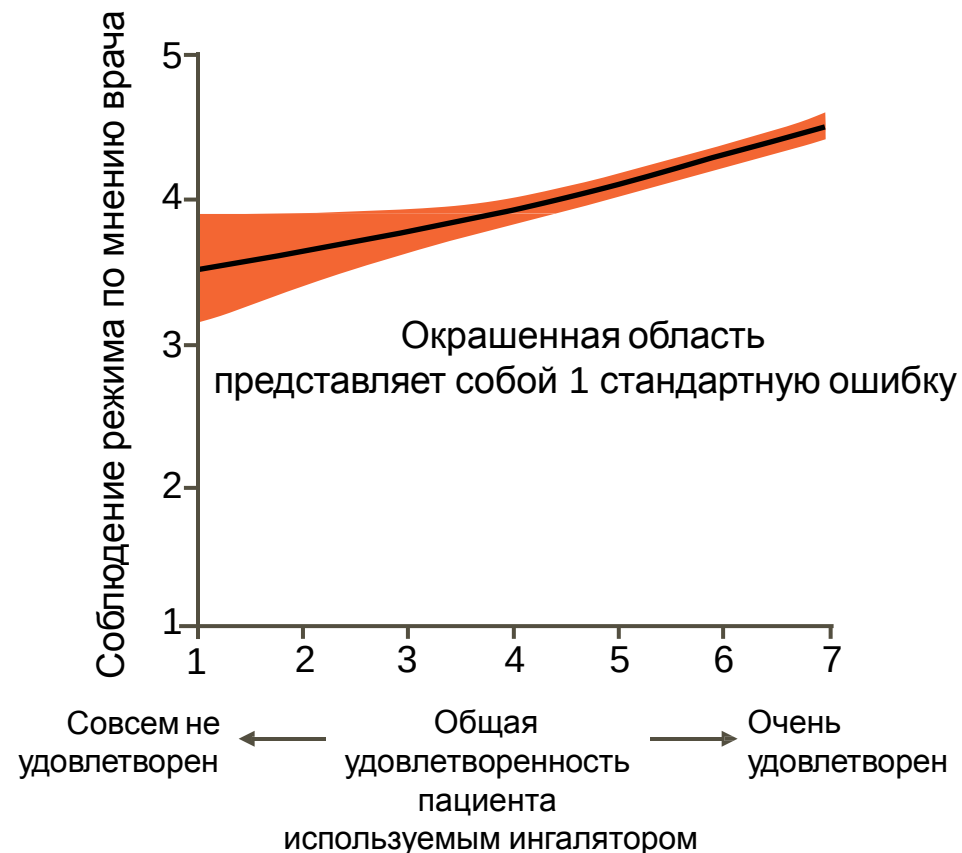
Уход за небулайзером

- Камеру небулайзера после каждого использования необходимо промыть стерильной или дистиллированной водой и оставить на воздухе до полного высыхания
- 1-2 раза в неделю необходимо проводить дезинфекцию:
 - отсоединить все съемные детали;
 - промыть мыльным раствором;
 - дезинфицировать при помощи специального средства (время замачивания зависит от типа дезинфицирующего раствора);
 - после дезинфекции промыть стерильной или дистиллированной водой и оставить на воздухе до полного высыхания

Удовлетворенность ингалятором связана с лучшим соблюдением режима лечения

Взаимосвязь соблюдения режима и общей удовлетворенности ингалятором. $R^2=0,060$. $P<0,001$.

- Общая удовлетворенность пациента ингалятором - важный фактор, стимулирующий соблюдение режима лечения
- При выборе ингалятора следует принимать во внимание удовлетворенность пациента и удобство



Небулайзеры являются идеальным средством доставки лекарств с доказанной эффективностью, безопасностью и уникальными возможностями.

ПРЕПАРАТЫ РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Бронхолитики

- Сальбутамол
- Фенотерол
- Ипратропий
- Ипратропий/Фенотерол

Муколитики

- N-ацетилцистеин
- Амброксол
- Дорназа α

Глюкокортикостероиды

- Будесонид
- Беклометазон

Антибиотики

- Тобрамицин
- Колистимета

НЕЛЬЗЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ В НЕБУЛАЙЗЕРАХ*

- Растворы, содержащие масла
- Суспензии и растворы содержащие взвешенные частицы (в том числе настои, настойки, отвары),
- Эуфиллин, димедрол, системные кортикостероиды.

* Чучалин А.Г. ,Княжеская Н.П. *Русский медицинский журнал*, том 17, №7, 2006

Итого...

обязанностями специалиста, назначающего аэрозольную терапию должны быть следующими:

- знать;
- выбрать;
- уметь;
- обучить;
- контролировать;
- повторять обучение.

Спасибо за внимание