



**XIV Российский Национальный Конгресс с
международным участием
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»
26-29 сентября 2017**

**Инновационные подходы к
лечению профессиональных
bronхообструктивных
заболеваний:
роль современных средств
доставки**

**Шпагина Любовь Анатольевна
профессор, д.м.н.**

**ФГБОУ ВО Новосибирский государственный
медицинский университет**

Проблемы ингаляционной терапии профессиональной ХОБЛ:

<p>Сухой кашель с эпизодами усиления</p>	<p>Caillaud D et al, BMC Public Health. 2012;12:302. Васильева О.С., Кравченко Н.Ю., Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21. № 5. С. 22-26. Собственные данные</p>
<p>Синдром раздражения верхних дыхательных путей</p>	<p>Васильева О.С., Кравченко Н.Ю., Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21. № 5. С. 22-26. Собственные данные</p>
<p>Начальная реакция на промаэрозоль в виде синдрома раздражения верхних дыхательных путей</p>	<p>Васильева О.С., Кравченко Н.Ю., Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21. № 5. С. 22-26. Собственные данные</p>



риск парадоксального бронхоспазма

Проблемы ингаляционной терапии профессиональной ХОБЛ: независимо от вида промаэрозоля (VDGF)

Атрофический бронхит

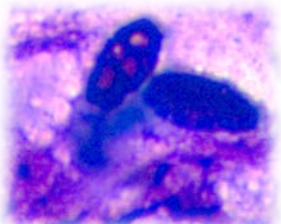
Потребность в ИГКС

Нарушение мукоцилиарного клиренса

Снижение элиминации частиц лекарства, осевших на крупных и средних бронхах

Усиление локального иммунодефицита

Риск пневмонии



Проблемы ингаляционной терапии профессиональной ХОБЛ:

Токсичный газ



эмфизема с резким увеличением легочных объемов
[Собственные данные]

Неорганическая пыль



умеренное увеличение легочных объемов легочный фиброз

Уменьшение объема легочной вентиляции

Риск пневмонии

Снижение скорости инспираторного потока

Снижение эффекта

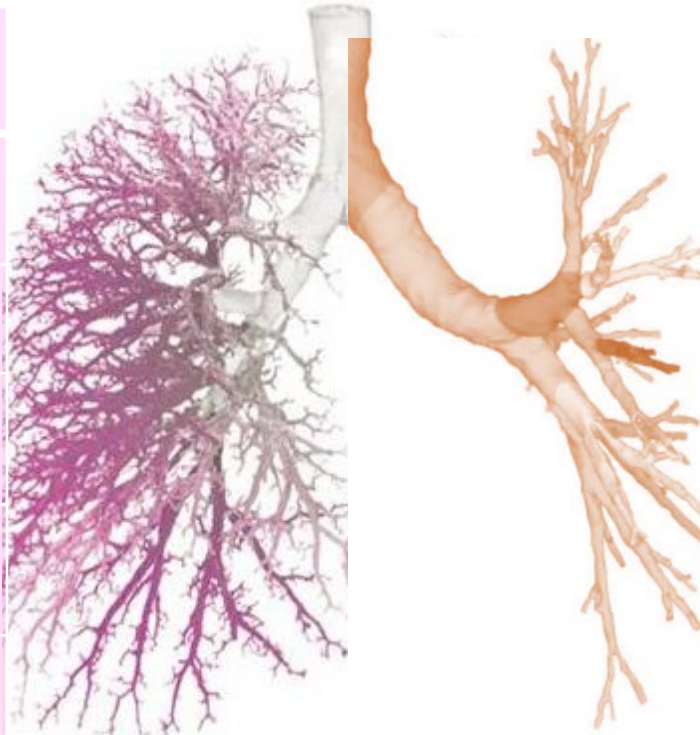
Снижение биодоступности лекарств

Проблемы ингаляционной терапии профессиональной ХОБЛ:

Мишень – мелкие дыхательные пути

Малые ДП

Внутренний диаметр	≤ 2 мм
Суммарная поверхность	Большая
Плотность ГКС-рецепторов	Высокая
Плотность β_2 -адренорецепторов	Высокая
Плотность М-холинорецепторов	Низкая



Крупные ДП

Внутренний диаметр	> 2 мм
Суммарная поверхность	Малая
Плотность ГКС-рецепторов	Высокая
Плотность β_2 -адренорецепторов	Низкая
Плотность М-холинорецепторов	Высокая

Выбор из более чем 250 ингаляционных устройств

Ингаляционная терапия профессиональной ХОБЛ – эффективность ингаляции

• Размеры частиц аэрозоля



Оседают в ротоглотке
проглатываются –

- Отсутствие эффекта
- Системные НЯ



Достигают ДП среднего калибра,
МДП – меньшая доля и при достаточной скорости инспираторного потока



Достигают МДП
В том числе при низком инспираторном потоке
Наибольшая легочная депозиция



Выдох

Ингаляционная терапия профессиональной ХОБЛ – эффективность ингаляции

- **Скорость**

- **Время существования**



При уменьшении

При увеличении

- **лучше координация с вдохом**
- **больше биодоступность при низком инспираторном потоке**

Виды ингаляционных устройств: общие характеристики

Устройство	Описание	Пример	Характеристики
Дозированный порошковый ингалятор • Резервуарный • Капсульный	Твердые частицы лекарства с твердым наполнителем или без	Aerolizer®, Breezhaler®, Cyclohaler®, Diskus®, Easyhaler®, Ellipta®, HandiHaler®, Spinhaler®, Spiromax®, Turbuhaler®, Twisthaler® и др.	<ul style="list-style-type: none"> Активируется вдохом - не требуется координация, почти совпадают скорости вдоха и выброса препарата Легочная депозиция выше, чем у ДАИ, но эффективность зависит от мощности вдоха Возможны сложности применения у лиц со слабостью дыхательных мышц Риск парадоксального бронхоспазма (твердые частицы)
<ul style="list-style-type: none"> Подходит для ХОБЛ от действия пыли при сохраненном инспираторном потоке 			

- Будесонид/формотерол
- Флутиказон/сальметерол
- Флутиказон фуроат/вилантерол

- Индакатерол
- Гликопирроний
- Аклидиний
- Тиотропий

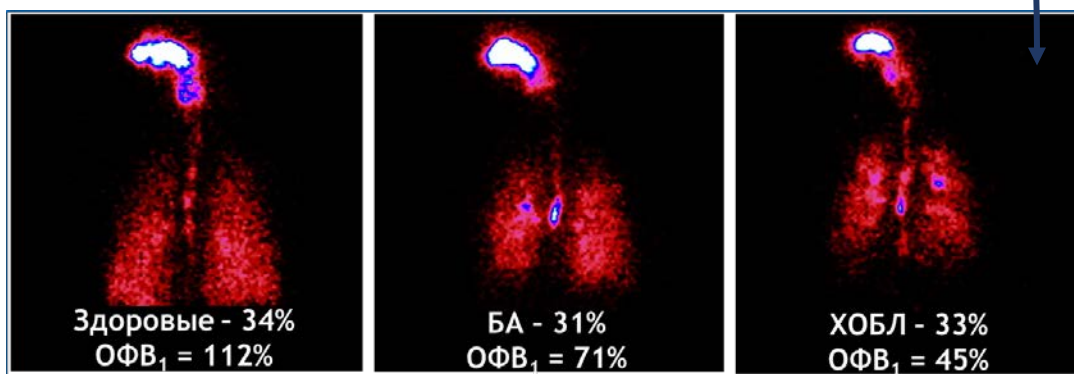
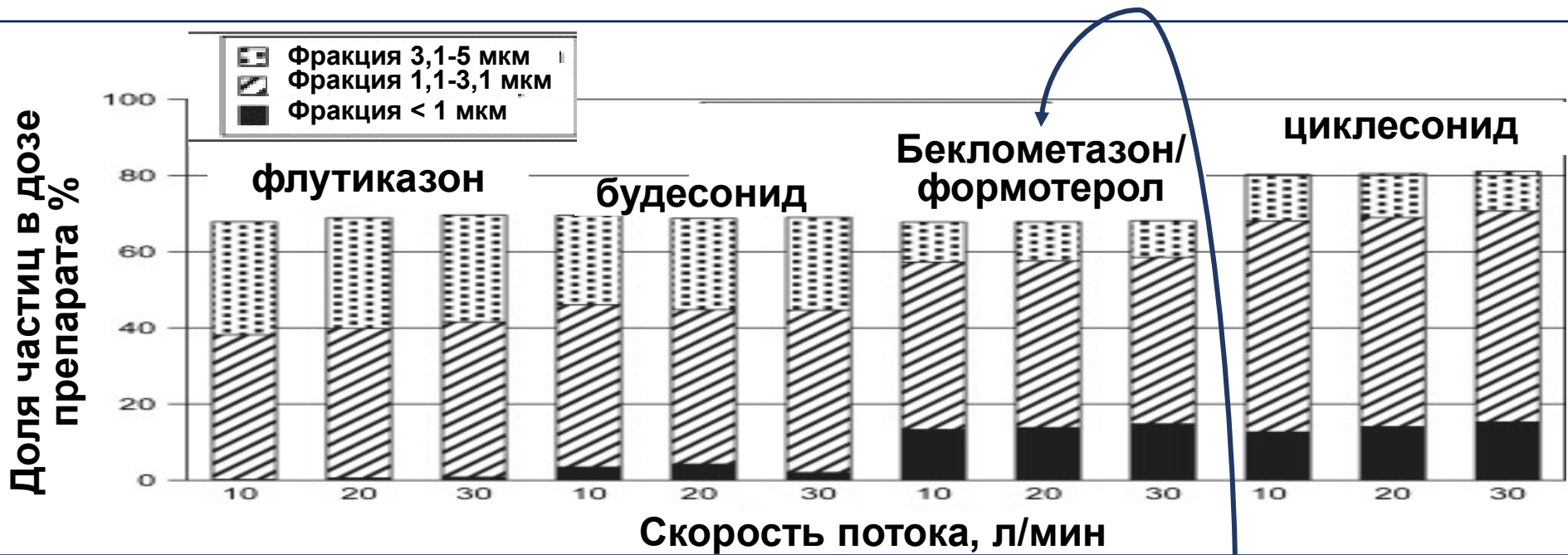
Виды ингаляционных устройств: общие характеристики

Устройство	Описание	Пример	Характеристики
Дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ)	Раствор или суспензия частиц лекарства в пропелленте (гидрофторалкан)	Able Spacer®, AeroChamber®, AeroChamber Plus® и др.	<ul style="list-style-type: none"> • Готов к немедленному применению • Требуется координация активации устройства с вдохом (тренинг пациента)
ДАИ + спейсер или клапанная камера			<ul style="list-style-type: none"> • Улучшение устойчивости и дисперсности аэрозоля • Не требуется координация с вдохом • Требуется подготовка к применению • Дополнительные приспособления увеличивают размер устройства • Возможна вариабельность дозы
<ul style="list-style-type: none"> • Подходит для профессиональной бронхиальной астмы при отсутствии нисходящего атрофического процесса 			

Циклесонид, Беклометазон/формотерол, Формотерол

Сальбутамол, Формотерол, Ипратропий

ДАИ для проф. БОС: экстрамелкодисперсные аэрозоли (HFA 134a)



- Увеличена лёгочная депозиция действующего вещества

ДАИ для ПХОБЛ: экстрамелкодисперсные аэрозоли (HFA 134a)

Циклесонид, Беклометазон/формотерол

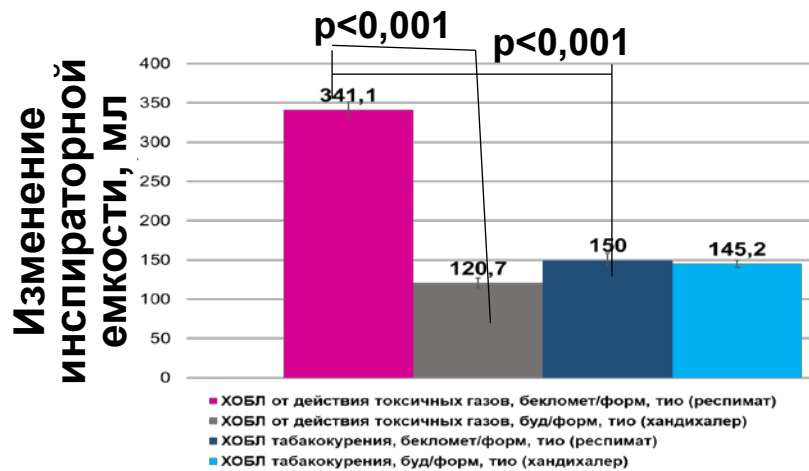


Время «облака», мсек	Скорость «облака», м/сек
250	1.2

Sommerer K. Hamburg, Germany; Inamed Research GmbH & Co; 2005

- Снижена скорость и увеличено «время жизни» аэрозольного облака
- Улучшенная координация «активация-вдох»
- Увеличена лёгочная депозиция действующего вещества
- Подходит для ПХОБЛ от действия токсичных газов и от действия неорганической пыли и для БА с поражением МДП
- **Сохраняется риск парадоксального бронхоспазма - содержит пропеллент**

ДАИ для профБОС: экстрамелкодисперсные аэрозоли - беклометазон/формотерол



Изменение легочных объемов



Изменение ОФВ1

Ультрамелкодисперсный беклометазон/формотерол улучшает функцию легких эффективнее будесонида/формотерола

Виды ингаляционных устройств: общие характеристики

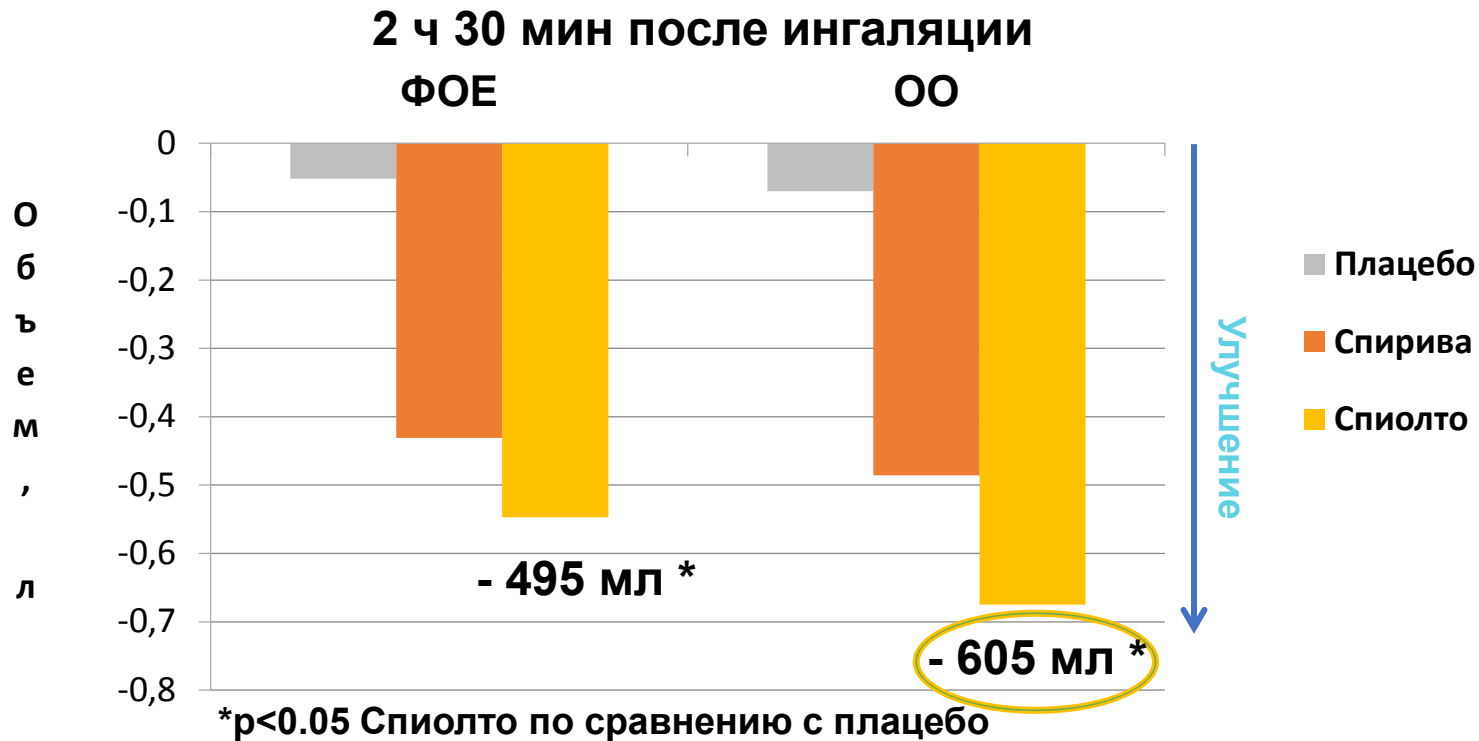
Устройство	Описание	Пример	Характеристики
Ингалятор софт мист	Водный раствор или суспензия частиц лекарства	Respimat®	<ul style="list-style-type: none">• Мелкодисперсный аэрозоль• низкая скорость и высокая устойчивость аэрозольного облака• легкая координация с вдохом• не содержит пропеллента или твердых частиц

- Минимален риск парадоксального бронхоспазма
- Подходит для ПХОБЛ от действия токсичных газов и от действия неорганической пыли и бронхиальной астмы с 4 ступени [GINA 2017]

- Тиотропий
- Тиотропий/олодотерол

Ингалятор soft-mist для ПХОБЛ

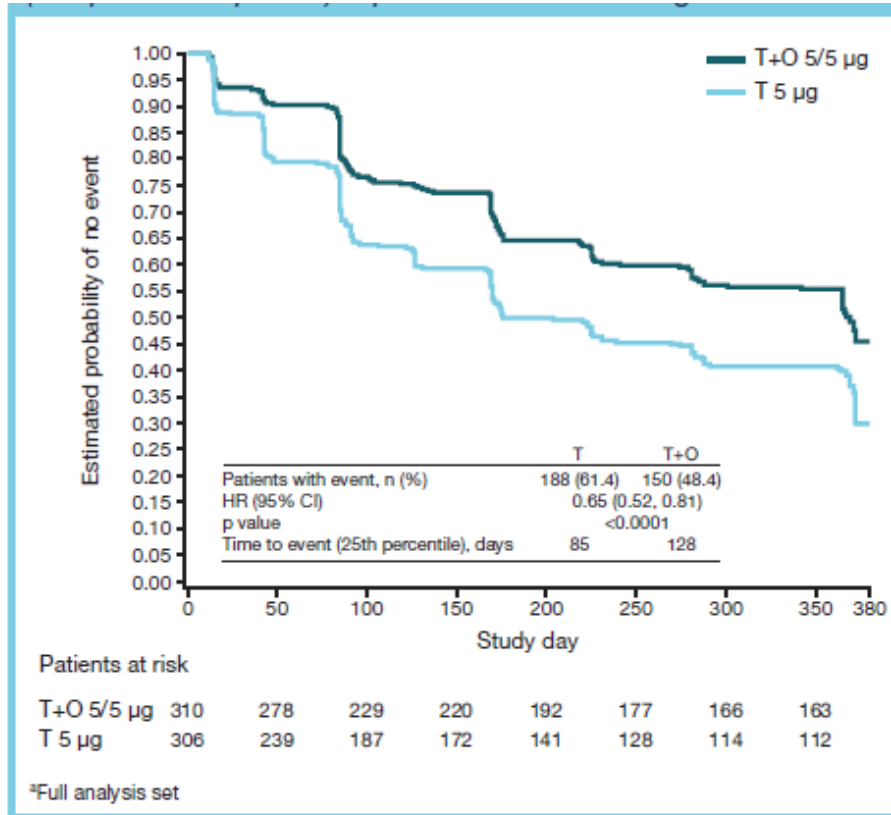
олодатерол/тиотропий vs компоненты и плацебо [VIVACITO]



Функциональная остаточная емкость (ФОЕ) и остаточный объем легких (ОО) через 6 недель лечения

Ингалятор soft-mist для ПХОБЛ

олодатель/тиотропий vs тиотропий [TONADO]



Снижение риска прогрессирования ХОБЛ (композитная конечная точка) на 35% по сравнению с тиотропием

Компоненты композитной конечной точки:

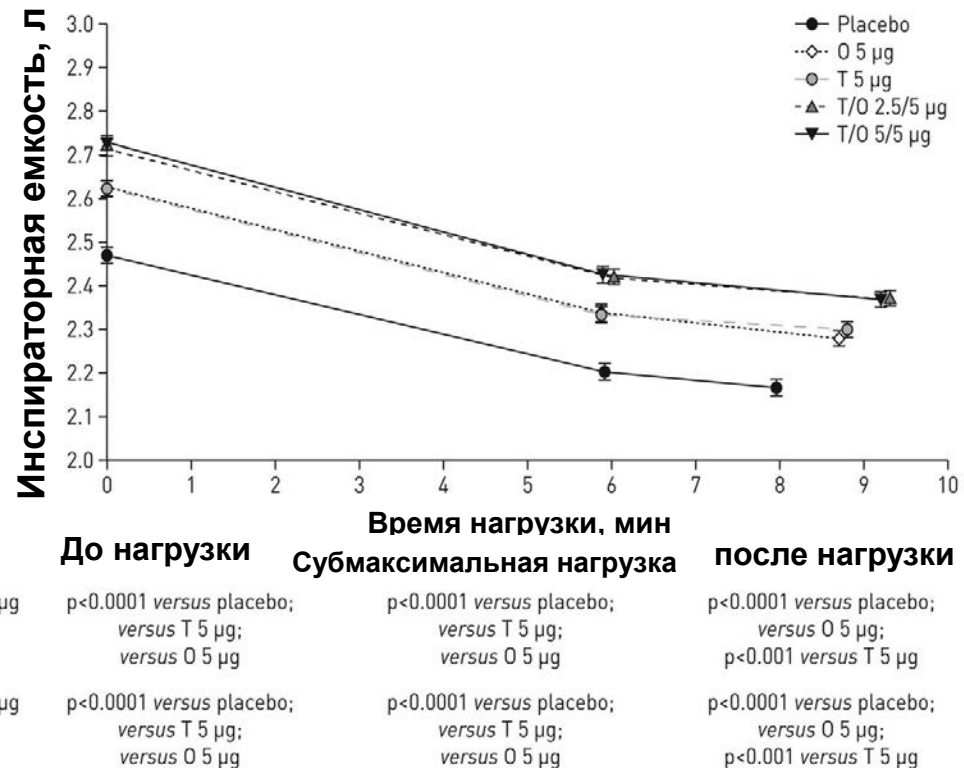
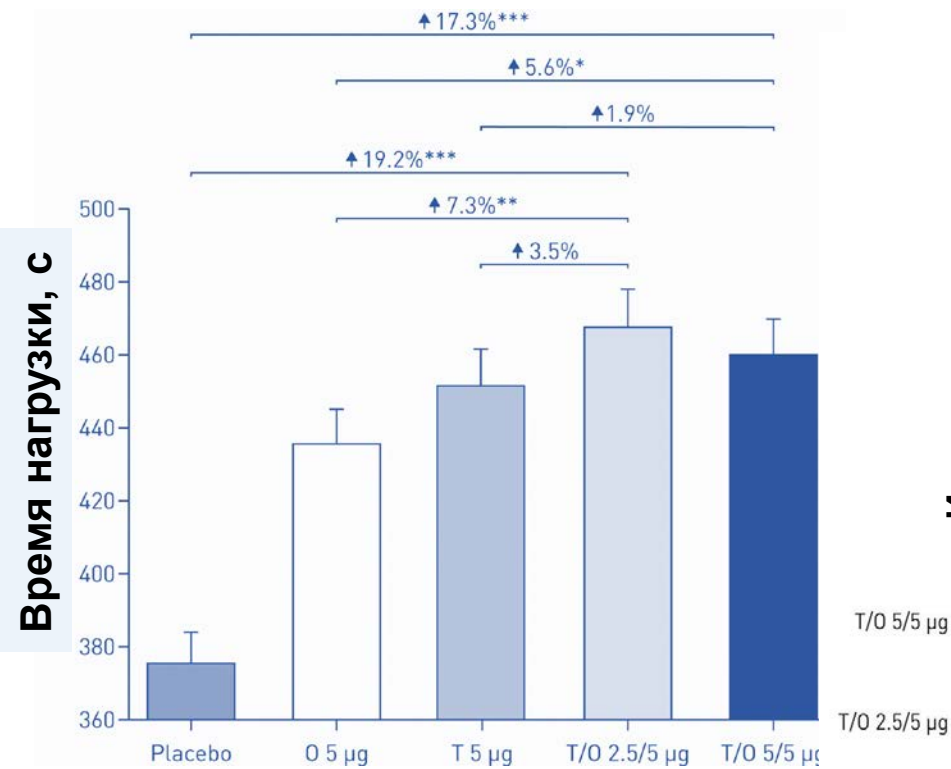
- *снижение минимального ОФВ1 на 100 мл*
- *ухудшение КЖ на 4 балла*
- *тяжелое обострение*
- *летальный исход*

(группа В, post-hoc анализ TONADO)

Buhl R. et al. Benefits of tiotropium + olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B // Poster presented at the American Thoracic Society International Conference, San Francisco, May 13–18, 2016

Ингалятор soft-mist для ПХОБЛ

олодотерол/тиотропий vs компоненты и плацебо [MORASTO]



MORASTO®: олодотерол/тиотропий улучшает физическую выносливость

Виды ингаляционных устройств: общие характеристики

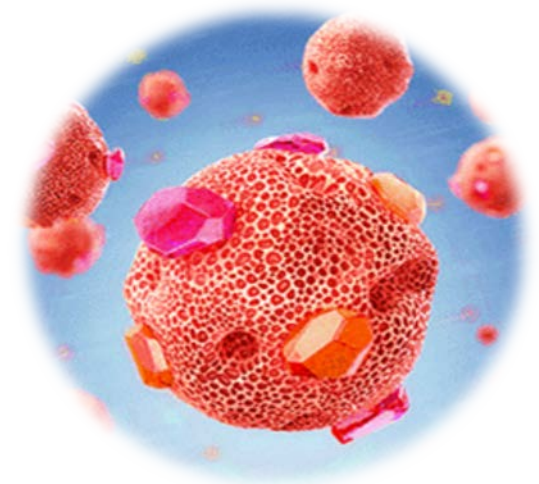
Устройство	Описание	Характеристики
Небулайзер <ul style="list-style-type: none">• Компрессорный• Ультразвуковой• Мембранный	Водный раствор	<ul style="list-style-type: none">• Не требует специальной техники ингаляции• возможна доставка более высоких доз препарата, чем через ингалятор• нет пропеллента или твердых частиц• длительный период ингаляции• значительный размер устройства• риск бактериального загрязнения



- Будесонид
- Фенотерол/ипратропий
- Сальбутамол

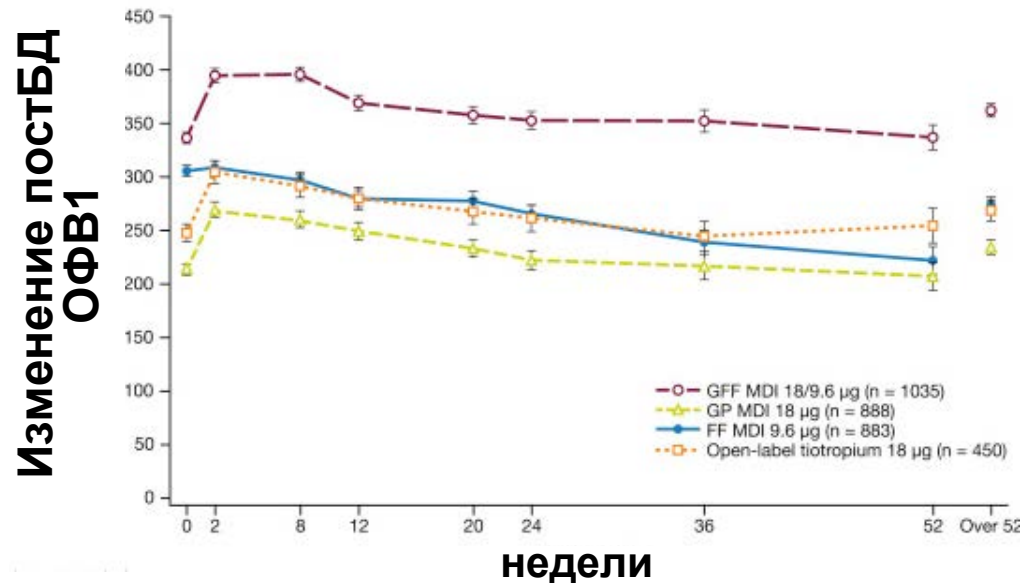
Ингаляционная терапия ПХОБЛ: перспективы

- **Ко-суспензия. Гликопирролат/формотерола фумарат 18/9,6 мкг.**
- **В ингаляторе кристаллы препарата сорбированы на пористых сферической формы фосфолипидных структурах**
- **В легких фосфолипидная основа растворяется, высвобождая лекарство**
- **Наибольшая устойчивость и однородность суспензии в гидрофторалкане**
- **Высокая точность дозирования (до нанограмм)**
- **Доставка всех компонентов фиксированной комбинации в одни и те же отделы легких - максимальный эффект синергизма**



Ингаляционная терапия ПХОБЛ: перспективы

- Ко-суспензия. Гликопирролат/формотерола фумарат 18/9,6 мкг.
- PINNACLE – 3274 больных ХОБЛ III-IV, сравнение с монокомпонентами и тиотропием ДПИ



- Пост БД ОФВ1 через 52 недели
- + 57 мл по сравнению с гликопирролатом
- + 65 мл по сравнению с формотеролом
- + 25 мл по сравнению с тиотропием ДПИ

Ингаляционная терапия ПХОБЛ: перспективы

- **Улучшение доставки препарата в мелкие дыхательные пути за счет:**
 - **Сорбирования на твердом липидном носителе**
(пористая структура, улучшает устойчивость лекарственного аэрозоля)
 - **Использования липосом**
(лекарство инкапсулировано в жидкостные везикулы, окруженные липидным слоем)
 - **Технологии ко-суспензии**
 - **Соединения с наночастицами или наноструктурированными липидными носителями**
- **Дополнительно уменьшается вероятность раздражения дыхательных путей лекарственным аэрозолем**
- **Уменьшается разрушение лекарства ферментами легких – увеличение продолжительности действия**