

Ингаляционное введение противoinфекционных препаратов: современное состояние проблемы

В работе V съезда фтизиатров и пульмонологов Украины, который проходил с 6 по 8 октября в г. Киеве, приняли участие ведущие ученые в области пульмонологии. Особое внимание участников съезда было уделено проблеме доставки лекарственных средств при лечении заболеваний дыхательных путей. В докладе доктора медицинских наук, профессора И.Г. Березнякова и кандидата медицинских наук Д.Ю. Сидорова (кафедра терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования) был представлен современный взгляд на ингаляционное введение противoinфекционных препаратов.

Доставка медикаментов с помощью ингаляций — это давняя проблема в пульмонологии. Адресная доставка лекарственных препаратов с помощью аэрозоля лежит в основе современной стратегии терапии больных пульмонологического профиля. Способов доставки и аппаратуры для доставки препаратов в ингаляции достаточно большое количество (дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные порошковые ингаляторы и др.). В зависимости от способа доставки накопление лекарственных средств в дыхательных путях составляет 4–60% от введенной ингаляционно дозы.

Среди всех видов ингаляционной терапии наибольшей эффективностью доставки лекарственных веществ в дыхательные пути отличается небулайзерная терапия. Метод основан на эффекте преобразования жидких форм лекарственных средств в мелкодисперсный аэрозоль под действием струи воздуха или путем увеличения кинетической энергии раствора. Небулайзер — единственный прибор для доставки противoinфекционных средств в нижние дыхательные пути.

Достоинством небулайзера являются удобство и простота выполнения процедуры, преимущественно легочная депозиция, отсутствие газа-пропеллента, доставка частиц с оптимальным размером.

Показаниями для ингаляционного введения антибактериальных препаратов с помощью небулайзерного устройства являются муковисцидоз, легочная инфекция, вызванная *P. aeruginosa*; лечение нозокомиальных пневмоний, в том числе вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями; профилактика нозокомиальных вентиляторассоциированных пневмоний.

В настоящий момент антибиотиков (АБ) тобрамицин, колистиметат натрия и азтреонам одобрены FDA и Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA) для ингаляционного применения при вышеуказанных заболеваниях.

Системное применение АБ, как правило, ассоциируется с большим количеством побочных эффектов, и, безусловно, использование этих препаратов с помощью небулайзера дает возможность избежать назначения системных АБ. Возможно, в будущем будет практиковаться применение ингаляционных АБ у больных муковисцидозом в более раннем возрасте.

В работе A. Amorim, F. Gamboa (2013) указаны следующие показания к назначению АБ в виде небулайзера у больных с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом: обострение заболевания, эрадикация первого изолята *Pseudomonas aeruginosa* и супрессивная терапия вне обострений у больных, хронически колонизированных *Pseudomonas aeruginosa*. Выделение же одного или более патогенов не является показанием для назначения АБ таким пациентам.

При лечении обострений бронхоэктатической болезни микробиологические исследования рекомендовано повторять в среднем 1 раз в 3 мес, а также перед началом антибактериальной терапии (АБТ), при этом чувствительность к АБ *in vitro* не всегда коррелирует с ответом на лечение. Многие бактерии способны формировать биопленки, особенно *Pseudomonas*,

и нередко выделяют больше одного вида бактерий или несколько морфотипов одного и того же микроорганизма с разной чувствительностью к АБ.

Лечение обострений проводится только системными АБ. При нетяжелых обострениях применяется фторхинолон внутрь. В случае если обострение имеет тяжелое течение, установлена резистентность возбудителей к фторхинолону или отсутствует положительная динамика при лечении этим препаратом, проводят внутривенное введение комбинации антипсевдомонадный β-лактам + аминогликозид. Длительность лечения составляет 14 дней.

При хронической супрессивной терапии кандидатами для проведения длительной АБТ с помощью небулайзеров являются взрослые с 3 обострениями в год, нуждающиеся в АБТ, либо пациенты с меньшим числом обострений, сопровождающихся значительной заболеваемостью. При хронической колонизации *P. aeruginosa* — это дети с часто рецидивирующими обострениями, несмотря на длительный прием АБ внутрь или при невозможности пероральной АБТ.

Автор отмечает, что Британским торакальным обществом (British Thoracic Society) было проведено достаточно большое количество исследований АБТ с помощью небулайзеров у детей и взрослых. Цели, которые были поставлены при исследовании: улучшение симптомов, снижение частоты обострений и улучшение качества жизни. В исследовании применялись следующие препараты: гентамицин (80 мг 2 раза в сутки), тобрамицин (160, 300 мг 2 раза в сутки) и колистин (1–2 млн ЕД 2 раза в сутки).

К сожалению, ингаляционная терапия АБ применима не у всех пациентов — может быть непереносима сама процедура. Британское общество выпустило рекомендации по тестированию первой дозы. Протокол введения тестовой дозы АБ через небулайзер выглядит следующим образом:

1. **Объяснить пациенту сущность процедуры**, рассказать о возможных побочных эффектах (кашель, одышка, стеснение в груди, одышка).

2. **Изучить анамнестические указания** на повышенную чувствительность к АБ.

3. **Проконтролировать** название, дозу, сроки годности тестируемого препарата.

4. Перед началом процедуры **убедиться в наличии** спирометра и оборудования для небулизации, небулсальбутамола по 2 мг.

5. Во время процедуры **соблюдать рекомендации** по инфекционному контролю с особой тщательностью, так как используемый небулайзер пациент впоследствии возьмет с собой домой.

6. **Произвести спирометрию** до введения тестовой дозы и через 15 и 30 мин после ее окончания.

7. Если ОФВ₁ снижается <15% и <200 мл и пациент не испытывает побочных эффектов, введение АБ через небулайзер безопасно. При повторных визитах необходимо **убедиться в отсутствии симптомов** бронхоспазма, связанных с введением АБ через небулайзер.

8. Если ОФВ₁ снижается >15% и >200 мл либо если появляются симптомы бронхоспазма, необходимо ввести салбутамол через небулайзер или дозированный ингалятор, повторяя спирометрию каждые

15 мин до возвращения ее показателей к исходному уровню.

9. Если имел место бронхоспазм, повторить тест на другой день, применив салбутамол через небулайзер или ингалятор за 10 мин до введения АБ через небулайзер. Если ОФВ₁ снижается <15% и <200 мл, а пациент не испытывает побочных эффектов, продолжение введения АБ через небулайзер безопасно при условии предварительного приема β-агониста. Если ОФВ₁ снижается >15% и >200 мл, следует рассмотреть другую лекарственную форму АБ.

10. При отсутствии побочных эффектов пациент может быть свободным спустя 30 мин после окончания тестового введения АБ.

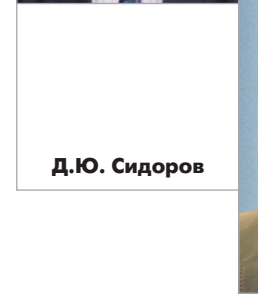
В настоящий момент отношение к антисептикам меняется в лучшую сторону благодаря появлению новых препаратов, в частности небулайзерных форм. Антисептики — химические вещества, обладающие противомикробным действием. Чаще они используются для наружной обработки кожных покровов. Всякое антисептическое средство в зависимости от условий применения (концентрации, длительности воздействия, чувствительности микроба к препарату и др.) может в одних случаях вызвать гибель микробов (бактерицидное действие), в других — задержать их рост (бактериостатическое действие). Бактерицидная активность антисептических средств зависит от их химической структуры, температуры, среды (щелочная, нейтральная, кислая) и наличия белковых веществ, которые являются питательной средой для бактерий. Действие антисептических средств на микроорганизмы обуславливается в основном тем, что антисептические средства, вступая во взаимодействие с белками, ферментными и другими системами микробной клетки, в конечном итоге вызывают ее гибель. Внутреннее применение антисептиков не всегда приятно, поскольку воздействие идет не только на микроорганизмы, но и на собственные клетки слизистых оболочек. Они недостаточно эффективны по сравнению с АБ. Однако некоторые антисептики обладают широким спектром действия и могут влиять не только на микробную флору, но и на грибы, которые являются достаточно устойчивыми к терапии.

Современные антисептики отвечают всем требованиям эффективности и безопасности и могут использоваться для ингаляционной терапии. Например, в 1 мл раствора Декасан®, который используется в повседневной клинической практике, содержится 0,2 мг декаметоксина. Такая концентрация этого антисептика является нетоксичной, а длительное применение не вызывает токсичных реакций. Препарат практически не проникает через слизистые, неповрежденную кожу и раневые поверхности (Фещенко Ю.И., 2002). Препарат используется для наружного и внутриместного (брюшная и плевральная полости) применения. Небулизированная форма препарата обладает не только противобактериальным, но и противовоспалительным, десенсибилизирующим, спазмолитическим действием.

Следует отметить, что антибиотики неспособны помочь при вирусной или грибковой инфекции, да и бактерии могут обладать устойчивостью к действию этих



И.Г. Березняков



Д.Ю. Сидоров



препаратов. Кроме того, использование АБ часто сопровождается развитием побочных эффектов разной степени тяжести — от расстройства стула до поражения печени или почек.

Проведены работы, которые позволяют говорить об эффективности современных антисептических препаратов в плане бактерицидного влияния на целый спектр микроорганизмов. В отличие от АБ антисептики активны в отношении практически всех бактерий, включая виды, устойчивые к действию АБ, а также обладают противогрибковыми свойствами, активны в отношении простейших и с успехом справляются с микробными ассоциациями, когда инфекция вызвана не одним микроорганизмом, а их сочетанием (Гридина Т.Л., Палий Т.К., 2008). Более того, использование антисептиков повышает чувствительность бактерий, грибов и простейших к действию АБ (Коваленко С.В., 2010).

В исследованиях выявлено, что антисептики не только действуют на бактерии, но и эффективны по отношению к вирусам, в частности вирусу гриппа A/H1N1. Механизм действия связан с влиянием на внеклеточный вирус и возможным повреждением или торможением вирусной протеазы. Антисептики влияют на ранние этапы взаимодействия вируса с клеткой хозяина, такие как адсорбция, пенетрация и депротенизация (Гридина Т.Л., Палий Т.К., 2008).

Эндобронхиальное введение Декасана может осуществляться через микротрахеостому по 25–50 мл 1–2 раза в день; через трансназальный катетер по 5–10 мл 1 раз в день; ингаляционно по 2–4 мл 2–3 раза в день; при помощи лаважа по 100 мл. Длительность лечения определяется вышеуказанными рекомендациями и составляет от 2 до 4 недель.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что присоединение небулайзерной терапии антисептиком Декасан® к рекомендованной терапии (включая системные АБ) больных с обострением хронического обструктивного заболевания легкого повышает эффективность лечения, что проявляется в ускорении регрессии клинических проявлений обострения.

В заключение сообщения автор подчеркнул, что ингаляция через небулайзер является единственным способом доставки противoinфекционных средств в нижние дыхательные пути — и антибиотиков, и антисептиков. Также был сделан акцент на необходимости проведения дальнейших, в том числе сравнительных, исследований ингаляционного введения АБ и антисептиков при инфекциях дыхательных путей.

Подготовил **Илья Сыропятов**

3