



Оптимизация ингаляционной терапии с учетом пикового инспираторного потока у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике

Н.В. Шарова¹✉, Д.В. Черкашин¹, А.Д. Соболев¹, Р.Г. Макиев¹, С.А. Парцерняк^{2,3}, Б.А. Эрднеев²

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² СПбГБУЗ «Введенская городская клиническая больница»; Россия, г. Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: определить значения пикового инспираторного потока (ПИП) для выбора ингалятора у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и оценить возможности оптимизации ингаляционной терапии с учетом ПИП в реальной клинической практике.

Дизайн: открытое когортное контролируемое проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследовано 76 человек. В группу 1 вошли 32 пациента с обострением ХОБЛ, 18 из них обследованы повторно перед выпиской и прошли опрос через 3 мес после выписки из стационара. Группу 2 составили 15 пациентов со стабильной ХОБЛ. В группу 3 были отобраны 29 здоровых лиц. ПИП при использовании различных ингаляторов исследовали с помощью прибора In-Check DIALTM G16 Clement Clarke International Limited (Великобритания), фиксируя уровень без сопротивления (R0) и 5 уровней сопротивления (R1–R5). Субоптимальными значениями ПИП (сПИП) считали при R0 < 90, R1–R4 < 60, R5 < 30 л/мин. Спирометрия выполнялась на спирографе Flowscreen II (Jaeger) с записью кривой поток–объем, расчетом общепринятых показателей и на прессотатоспирографе ПТС-14П-01 для определения пиковой скорости вдоха. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 10. По принципу Бонферрони различия считали значимыми при $p < 0,005$.

Результаты. При обострении ХОБЛ выявлено снижение ПИП от 120 до 40 л/мин ($p < 0,001$ по сравнению с контролем) и наличие сПИП в 5–75% случаев в зависимости от типа ингаляционного устройства (в контроле сПИП не отмечено). Большинство больных при поступлении в стационар могли свободно использовать небулайзер, дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), жидкостной ингалятор (Респимат) и бризхалер. Пациенты не могли создать необходимое инспираторное усилие при использовании эллипты в 47% случаев, турбухалера — в 63%, нектхалера — в 75%, хандихалера — в 31%. При доказанной положительной клинико-функциональной динамике на фоне лечения (увеличение ОФВ1 с 37% (28; 53) до 55% (37; 62), $p < 0,004$) выявленные изменения сохранялись к моменту выписки из стационара и не достигали значений ПИП и сПИП, определяемых при стабильной ХОБЛ. Анализ ПИП и сПИП у пациентов в реальной клинической практике в зависимости от получаемых препаратов показал, что к моменту выписки из стационара половина пациентов имели сПИП, продолжали использовать ингаляторы турбухалер и хандихалер и были не способны создать адекватный ПИП для эффективной ингаляции лекарственных препаратов. Опрос больных через 3 мес после выписки из стационара показал, что пациенты с оптимальными значениями ПИП, использовавшие лекарственные средства с помощью ДАИ, Респимата и бризхалера, не имели обострений в указанные сроки. Больные с сПИП, продолжавшие пользоваться комбинацией турбухалера и хандихалера, имели обострения средней степени тяжести.

Заключение. Оптимизация ингаляционной терапии на основе ПИП у пациентов с обострением ХОБЛ должна включать: 1) возможность выбора оптимального ингалятора с учетом непосредственного определения ПИП; 2) замену порошкового ингалятора с высоким сопротивлением на ДАИ/Респимат или порошковый ингалятор с низким сопротивлением прибора (бризхалер, эллипта); 3) обучение пациентов с ХОБЛ правильной технике ингаляции. Исследование ПИП при обострении ХОБЛ может помочь клиницистам выявлять пациентов с более высоким риском повторной госпитализации и проводить персонализированный подбор порошкового ингалятора.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пиковый инспираторный поток, ингаляционная терапия, сопротивление ингалятора.

Для цитирования: Шарова Н.В., Черкашин Д.В., Соболев А.Д., Макиев Р.Г., Парцерняк С.А., Эрднеев Б.А. Оптимизация ингаляционной терапии с учетом пикового инспираторного потока у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике. Доктор.Ру. 2023;22(2):62–69. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-62-69



Optimization of Inhalation Therapy Considering Peak Inspiratory Flow in Patients with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Real Clinical Practice

N.V. Sharova¹✉, D.V. Cherkashin¹, A.D. Sobolev¹, R.G. Makiev¹, S.A. Parcernjak^{2,3}, B.A. Jerdneev²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 47 Zagorodny prosp., St. Petersburg, Russian Federation 198013

² Vvedenskaya City Clinical Hospital; 4 Lazaretny Lane, St. Petersburg, Russian Federation 191180

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, Russian Federation 191015

✉ Шарова Наталья Викторовна / Sharova, N.V. — E-mail: natali.sharova2014@yandex.ru

ABSTRACT

Aim: To determine the values of peak inspiratory flow (PIF) for choosing an inhaler in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to evaluate the possibility of optimizing inhalation therapy considering PIF in real clinical practice.

Design: Open cohort controlled prospective study.

Materials and methods. 76 people were examined. Group 1 included 32 patients with COPD exacerbation, 18 of them were re-examined before discharge and completed a survey 3 months after discharge from the hospital. Group 2 consisted of 15 patients with stable COPD. Group 3 included 29 healthy individuals. PIF using various inhalers was studied using the In-Check DIALTM G16 Clement Clarke International Limited (Great Britain), fixing the level without resistance (R0) and 5 levels of resistance (R1–R5). Suboptimal PIF (sPIF) values were considered at $R0 < 90$, $R1–R4 < 60$, $R5 < 30$ l/min. Spirometry was performed on a Flowscreen II spirometer (Jaeger) with a flow-volume curve recording, calculation of generally accepted indicators, and on a PTS-14P-01 pressure-tachospirograph to determine the peak inspiratory rate. Statistical data processing was carried out using the Statistica v. 10. According to the Bonferroni principle, differences were considered significant at $p < 0.005$.

Results. During exacerbation of COPD, a decrease in PIF from 120 to 40 l/min ($p < 0.001$ compared with the control) and the presence of sPIF in 5–75% of cases, depending on the type of inhalation device, were revealed (no sPIF was noted in the control). Most patients were free to use a nebulizer, a metered-dose aerosol inhaler (MAI), a liquid inhaler (Respimat) and a breathaler upon admission to the hospital. Patients could not create the necessary inspiratory effort when using the ellipt in 47% of cases, turbuhaler — in 63%, nexthaler — in 75%, handihaler — in 31%. With proven positive clinical and functional dynamics during treatment (increase in FEV1 from 37% (28; 53) to 55% (37; 62), $p < 0.004$), the identified changes persisted by the time of discharge from the hospital and did not reach the values of PIF and sPIF, determined in stable COPD. Analysis of PIF and sPIF in patients in real clinical practice, depending on the drugs received, showed that by the time they were discharged from the hospital, half of the patients had sPIF, continued to use turbuhaler and handihaler inhalers, and were not able to create an adequate PIF for effective inhalation of drugs. A survey of patients 3 months after discharge from the hospital showed that patients with optimal PIF values, who used drugs with the help of PPI, Respimat and Breezhaler, did not have exacerbations within the indicated periods. Patients with CPIP who continued to use the combination of turbuhaler and handihaler had moderate exacerbations.

Conclusion. Optimization of inhalation therapy based on PIF in patients with COPD exacerbation should include: 1) the possibility of choosing the optimal inhaler, considering the direct determination of PIF; 2) replacement of a high-resistance powder inhaler with a PDI/Respimat or a low-resistance powder inhaler (breather, ellipta); 3) education of COPD patients in the correct technique of inhalation. PIF testing in COPD exacerbations may help clinicians identify patients at higher risk of readmission and personalize powder inhaler selection.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, peak inspiratory flow, inhalation therapy, inhaler resistance.

For citation: Sharova N.V., Cherkashin D.V., Sobolev A.D., Makiev R.G., Parcernjak S.A., Jerdneev B.A. Optimization of inhalation therapy considering peak inspiratory flow in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice. Doctor.Ru. 2023;22(2):62–69. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-62-69

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — социально значимое заболевание, требующее постоянного контроля и усилий по лечению, в том числе предотвращению обострений [1].

Основным путем введения лекарств при ХОБЛ являются ингаляции препаратов. Ингаляционные устройства подразделяется на ингаляторы под давлением (дозированные аэрозольные ингаляторы — ДАИ и жидкостной ингалятор — Респимат), порошковые ингаляторы (ПИ) и небулайзеры. Оптимальная доза препарата при использовании ПИ зависит от создаваемого пикового инспираторного потока при использовании конкретного ПИ. Невозможность пациента создать необходимое инспираторное усилие и неправильная техника ингаляции могут привести к ухудшению исходов и увеличению риска повторных госпитализаций [2–4]. Около 20% пациентов после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ повторно госпитализируются в течение 30 дней после выписки [3]. Пациенты, пережившие тяжелые обострения ХОБЛ, подвергаются повышенному риску смерти (21% — через 1 год, 55% — через 5 лет после выписки) и повторной госпитализации (25% — через 1 год, 44% — через 5 лет после выписки). В связи с этим актуальными являются вопросы персонализированного выбора ингалятора с учетом значений ПИП у пациентов с обострением ХОБЛ [5].

Для определения ПИП применяется портативный прибор In-Check DIALTM G16 (Clement Clarke International Ltd., Великобритания). По данным литературы, ПИП не соответствует сопротивлению назначенного ингалятора в 32–77% случаев при стабильной ХОБЛ и в 50–100% случаев при обострении заболевания [6–10]. Исследование ПИП в реальной клинической практике в России проводится редко из-за отсутствия аппаратуры для его измерения.

Цель исследования — определить значения ПИП для выбора ингалятора у пациентов с обострением ХОБЛ и оце-

нить возможности оптимизации ингаляционной терапии с учетом ПИП в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе клиники военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и пульмонологического отделения Введенской городской клинической больницы Санкт-Петербурга. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования.

Обследовано 76 человек. В группу 1 вошли 32 пациента с обострением ХОБЛ, 18 из них обследованы повторно на 10-е сутки пребывания в стационаре перед выпиской. Группу 2 составили 15 пациентов со стабильной ХОБЛ. Для контроля (группа 3) были отобраны 29 здоровых лиц. Обследованные пациенты с ХОБЛ были мужского пола, сопоставимы по возрасту, массе тела, ИМТ, стажу курения (табл. 1). В контрольной группе возраст был несколько ниже, а рост и масса тела — выше, чем у пациентов с ХОБЛ ($p < 0,001$).

Исследование ПИП проводили с помощью прибора In-Check DIAL™ G16 (Clement Clarke International Ltd., Великобритания). Оценивали ПИП с имитацией сопротивления ингалятора на вдохе. Панель прибора учитывала ДАИ и Респимат (R0, без сопротивления) и 5 уровней сопротивления ПИ, каждое из которых соответствовало определенному типу ингалятора: R1 — низкое сопротивление (бризхалер, аэролайзер), R2 — средненизкое (эллипта), R3 — среднее (турбухалер), R4 — средневysokoe (некстхалер), R5 — высокое (хандихалер). Оптимальными значениями ПИП (оПИП), по данным большинства источников литературы считаются $R0 > 90$ л/мин, $R1–R4 > 60$ л/мин, $R5 > 30$ л/мин [11, 12]. Меньшие значения расценивались как субоптимальные (сПИП), при которых снижалась эффективность ингаляции.

Спирометрию выполняли на спирографе Flowscreen II (Jaeger) с записью кривой поток–объем и расчетом жизненной емкости легких (ЖЕЛ), ЖЕЛ вдоха, форсированной

Основные клинико-функциональные характеристики обследованных групп
The main clinical and functional characteristics of the examined groups

Показатель	Группа 1 (n = 32)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 29)
Возраст, годы	70 (67; 75)	72 (57; 77)	47 (42; 54)
Стаж курения, лет	43,5 (37; 50)	30 (20; 40)	0 (0; 0)
Рост, см	171 (167; 176)	174 (172; 176)	178 (174; 182)
Вес, кг	74 (60; 85)	83 (72; 95)	87 (83; 105)
Индекс массы тела, кг/м ²	25 (22; 30)	27 (24; 31)	28 (27; 31)
Степень одышки по mMRC, n:			
• 1	0	0	—
• 2	0	12	—
• 3	20	3	—
• 4	12	0	—
Степень функциональных нарушений ХОБЛ по GOLD, n:			
• I	0	3	—
• II	9	10	—
• III	8	2	—
• IV	15	0	—
Обострения, n:			
• частые	27	5	—
• редкие	5	10	—
Степень тяжести обострения — тяжелая, n	32	0	—
Категория пациентов, n:			
• A	0	0	—
• B	0	5	—
• C	0	0	—
• D	32	10	—
Коморбидная патология, n	28	13	—
Стадия хронической сердечной недостаточности, n:			
• 0	8	4	—
• 1	18	10	—
• 2	6	1	—
• 3	0	0	—

Примечание. mMRC — The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale.

ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковой объемной скорости выдоха (ПОСв_{ыд.}), мгновенных объемных скоростей на 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС_{25%}, МОС_{50%}, МОС_{75%}), средней объемной скорости выдоха на 25–75% ФЖЕЛ (СОС_{25–75%}). На пикфлоуметре фирмы Omron исследовали пиковую скорость выдоха (ПСв_{ыд.}). Изучали SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом.

Исследование проводили при рекрутинговой оценке в первые 24 ч после поступления и в течение 2 дней перед выпиской из стационара.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 10. Различия между группами оценивали для непрерывных показателей с помощью критерия Манна–Уитни, для дискретных — с помощью точного критерия Фишера. Для оценки динамики использовали критерий Вилкоксона. Статистические характеристики групп для непрерывных показателей описывали с помощью медианы и квартилей. Различия, с учетом принципа Бонферрони, считали значимыми при $p < 0,005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты основной группы имели установленный ранее диагноз ХОБЛ. Все больные имели категорию D. Пациенты были госпитализированы в стационар с обострением заболевания тяжелой степени тяжести (по объему проводимой

терапии) [13] инфекционного характера. Частые обострения отмечали 27 пациентов.

Клиническая картина тяжелого обострения ХОБЛ у обследованных пациентов при поступлении в стационар характеризовалась усилением продуктивного кашля и выделения гнойной мокроты, наличием выраженной одышки по mMRC (у 20 пациентов — 3 степени, у 12 — 4 степени). У 20 пациентов отмечены I тип обострения по классификации N.R. Anthonisen и соавт. [14], у 12 — II тип. Медианные показатели бронхиальной обструкции: ФЖЕЛ 45%, ОФВ₁ 37%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 54%, ПОС 62%; ПСв_{ыд.} 310 л/мин. Снижение SaO₂ при дыхании атмосферным воздухом зафиксировано у 15 пациентов. У 2/3 больных выявлена значимая коморбидная патология в виде пневмонии, ишемической болезни сердца с постинфарктным кардиосклерозом, постоянной формой фибрилляции предсердий. 28 из них имели признаки хронической сердечной недостаточности: у 18 пациентов — I стадии, у 6 — II стадии.

Пациенты с обострением ХОБЛ до госпитализации получали базисную терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями РРО, основываясь на категории заболевания [1]. При поступлении в стационар больные были переведены на стандартное лечение, включающее небулайзерные ингаляции беродуала и будесонида (2 мг), внутривенные инъекции преднизолона (90–150 мг) и эуфиллина (10–20 мл/сут) (n = 32); ингаляции тиотропия или тиотропия/олодатерола

Респимата (n = 14); гликопиррония/индакатерола брисквалера (n = 8), отхаркивающие и антибактериальные средства, оксигенотерапию (n = 32) [13, 15, 16].

Результаты исследования ПИП, представленные в табл. 2, иллюстрируют значимые статистические различия между двумя группами ПИ, не зависящие от возраста. Значения ПИП в контрольной группе колебались от 120 л/мин при R0 до 75 л/мин при R5, превышали оПИП при имитации всех видов сопротивлений ПИ и были сопоставимы с данными литературы [11]. сПИП в этой группе отсутствовал.

ПИП у пациентов группы 1 при R0 не отличался от ПИП здоровых лиц. Однако в этой группе были выявлены 2 (6%) пациента, у которых сПИП определялся при использовании всех видов ПИ, в том числе ингаляторов, не создающих сопротивления на вдохе (ДАИ, Респимат). Эти пациенты имели одышку по mMRC 4 степени, крайне низкие ФЖЕЛ и ОФВ₁, повторные обострения ХОБЛ, хроническую сердечную недостаточность 2 стадии и пневмонию.

ПИП при ПИ снижался по мере нарастания сопротивления прибора. Значения ПИП составляли при R1 80 (70; 90) л/мин; при R2 — 68 [55; 80]; при R3 — 57 [45; 65]; при R4 — 52 [40; 55]; при R5 — 40 [30; 45] л/мин, что было значимо ниже, чем в контрольной группе (p < 0,001). Только у 4 (12%) пациентов сПИП выявлен при R1. Это означает, что большинство пациентов с обострением ХОБЛ при поступлении в клинику могли свободно использовать ингаляторы ДАИ, Респимат, брисквалер.

Повторно перед выпиской из стационара обследованы 18 пациентов из первой группы. Отмечено отчетливое улучшение клинической симптоматики: уменьшение интенсивности кашля, изменение характера мокроты, уменьшение выраженности одышки по mMRC (до лечения: 3 степени — у 9, 4 степени — у 9 пациентов; после лечения: 2 степени — у 3, 3 степени — у 8, 4 степени — у 7 пациентов), расширение двигательной активности пациентов. Указанная клиническая динамика сопровождалась значимыми функциональными сдвигами (табл. 3).

Таблица 2 / Table 2

Показатели ПИП при имитации различных сопротивлений ингаляторов у пациентов с обострением ХОБЛ при поступлении в клинику и в группе контроля (л/мин), медиана [квартили] PIF values when simulating various inhaler resistances in patients with exacerbation of COPD upon admission to the clinic and to the control group (l/min), median [quartiles]

Показатель/сопротивление,	Группа 1 ХОБЛ при поступлении		Группа 3 (контроль)		p
	n	Me [Q ₁ ; Q ₃]	n	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
R0 (без сопротивления)	31	120 [110; 120]	29	120 [120; 120]	0,02
R1 (низкое)	31	80 [65; 90]	29	120 [110; 120]	< 0,0001
R2 (средненизкое)	31	65 [60; 80]	29	110 [105; 120]	< 0,0001
R3 (среднее)	31	55 [45; 65]	29	95 [90; 100]	< 0,0001
R4 (средневысокое)	31	50 [40; 60]	29	90 [80; 90]	< 0,0001
R5 (высокое)	31	40 [30; 45]	29	70 [65; 80]	< 0,0001

Таблица 3 / Table 3

Динамика спирометрических показателей у пациентов с ХОБЛ при поступлении и при выписке из стационара (л/мин), медиана [квартили] Dynamics of spirometric parameters in COPD patients on admission and discharge from the hospital (l/min), median [quartiles]

Показатель	n	При поступлении	При выписке	Абсолютное изменение	Относительное изменение, %	p
ЖЕЛ, л	14	2,02 (1,75; 2,4)	2,32 (1,79; 3,08)	0,19 (-0,02; 0,35)	6,5 (-1,1; 20,4)	0,008
ЖЕЛ, %	14	55,5 (42; 61)	60 (48; 71)	4 (-1; 11)	6,4 (-1,6; 20)	0,008
ФЖЕЛ, л	17	2,05 (1,61; 2,16)	2,28 (1,71; 2,86)	0,18 (0,09; 0,54)	8,3 (2,9; 31,8)	0,009
ФЖЕЛ, %	17	45; (42; 65)	59; (44; 71)	5; (0; 15)	6,8 (0; 31,8)	0,008
ОФВ ₁ , л	16	1,1 (0,74; 1,42)	1,44 (0,99; 1,88)	0,28 (0,12; 0,37)	21,8 (9,8; 45)	0,0005
ОФВ ₁ , %	17	37 (28; 53)	55 (37; 62)	11,6 (4; 15,7)	24,5 (11,6; 53)	0,0004
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	17	54 (52; 61)	62 (56; 68)	4 (2; 8)	8 (3; 14,8)	0,0007
ПОСвд, л	16	3,09 (1,99; 4,49)	4,5 (2,47; 5,62)	0,44 (0,17; 1,02)	13,4 (5,1; 22,4)	0,002
ПОСвд, %	16	42 (30; 56)	61 (35; 78)	6 (2; 15)	13,1 (3,8; 33,5)	0,009
МОС ₂₅ , л	16	1,41 (0,82; 2,65)	2,14 (0,93; 3,24)	0,16 (0; 0,43)	8,2 (0,8; 25,5)	0,02
МОС ₅₀ , л	16	0,66 (0,51; 0,88)	0,77 (0,5; 1,45)	0,11 (0,05; 0,36)	21,1 (7; 56,3)	0,01
МОС ₇₅ , л	15	0,31 (0,23; 0,37)	0,32 (0,21; 0,53)	0,05 (0; 0,12)	16,2 (0; 40)	0,007
СОС ₂₅₋₅₀	12	0,61 (0,47; 0,96)	0,81 (0,45; 1,38)	0,19 (0,08; 0,23)	22,3 (11; 56)	0,01
СОС, %	11	22 (15; 42)	34 (20; 57)	9 (2; 13)	21,6 (9,3; 32,8)	0,01
ПСвд, л/мин	14	200 (120; 300)	260 (210; 350)	60 (20; 100)	29,3 (13,2; 42,9)	0,001

Имели место прирост ФЖЕЛ на 0,18 [0,09; 0,54] л (8,39 [2,9; 31,8]%; $p = 0,009$); увеличение ОФВ₁ на 24,5 [11,6; 53] % ($p = 0,0004$); увеличение ПОС на 0,44 [0,174; 1,02] л (13,4 [5,1; 22,4]%; $p = 0,002$). Полученные данные отражают значимое уменьшение степени бронхиальной обструкции. У всех пациентов нормализовалась SaO₂ при дыхании атмосферным воздухом.

Исследование ПИП с помощью прибора In-Check DIAL G16 при выписке из стационара позволило выявить незначимое увеличение показателей ПИП: при использовании ДАИ и Респимата — 120 л/мин, бризхалера — 90 л/мин, эллипта > 60 л/мин ($p = 0,006$; табл. 4). Количество больных с сПИП не определялось при R0 (ДАИ, Респимат), в 2 раза уменьшилось при R1 и R2 (бризхалера и эллипты), но сохранялось высоким при R3, R4, R5 (55, 75, 39% на турбухалере, некстхалере и хандихалере соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что к моменту выписки

из стационара пациенты в 5–75% случаев не могли создать адекватного инспираторного усилия для использования ПИ при среднем сопротивлении в 28% случаев, средневысоком — в 56%, при высоком — в 75%.

Сравнение значений ПИП при выписке с данными при стабильной ХОБЛ показало, что пациенты в ранний период реабилитации после обострения болезни не достигли значимой стабильной ХОБЛ (рис. 1). Это означает, что использование турбухалера, некстхалера и хандихалера в этот период болезни должно быть ограничено. Их назначению должно предшествовать прямое определение ПИП [17–19].

Интерес представляют результаты сопоставления значений ПИП у пациентов с обострением ХОБЛ при выписке из стационара с терапией, назначенной этим больным в реальной клинической практике без учета ПИП (рис. 2). Беродуал ДАИ, тиотропий или тиотропий/ололатерол Респимат были назначены 15 пациентам; гликопирроний, гликопирроний/индакатерол,

Таблица 4 / Table 4

Динамика показателей ПИП (л/мин, указаны медиана и квартили) при имитации различных сопротивлений ингаляторов у пациентов с обострением ХОБЛ при поступлении и выписке из стационара
Dynamics of PIP indicators (l/min, median and quartiles are indicated) when simulating various resistances of inhalers in patients with exacerbation of COPD at admission and discharge from the hospital

Группа ХОБЛ (сопротивление)	n	При поступлении	При выписке	Абсолютное изменение	Относительное изменение, %	p
R0 (без сопротивления)	18	120 (110; 120)	120 (120; 120)	0 (0; 10)	0 (0; 9,1)	0,04
R1 (низкое)	18	85 (70; 90)	90 (80; 100)	10 (5; 20)	13 (5,6; 28,6)	0,009
R2 (средненизкое)	18	68 (55; 80)	73 (60; 90)	7,5 (0; 15)	9,7 (0; 27,3)	0,006
R3 (среднее)	18	58 (45; 65)	60 (50; 75)	5 (0; 15)	9,4 (0; 36,4)	0,009
R4 (средневысокое)	18	53 (40; 65)	55 (50; 60)	5 (0; 15)	11,1 (0; 41,7)	0,04
R5 (высокое)	17	40 (30; 45)	40 (30; 55)	10 (-10; 15)	22,2 (-20; 50)	0,13

Рис. 1. Сопоставление ПИП при различных сопротивлениях ингаляторов и доли пациентов с сПИП при ХОБЛ во всех исследуемых группах.

*Статистическая значимость различий по сравнению с контролем

Fig. 1. Comparison of PIF at various inhaler resistances and the number of patients with sPIF in COPD in all study groups.

*Statistical significance of differences compared to control

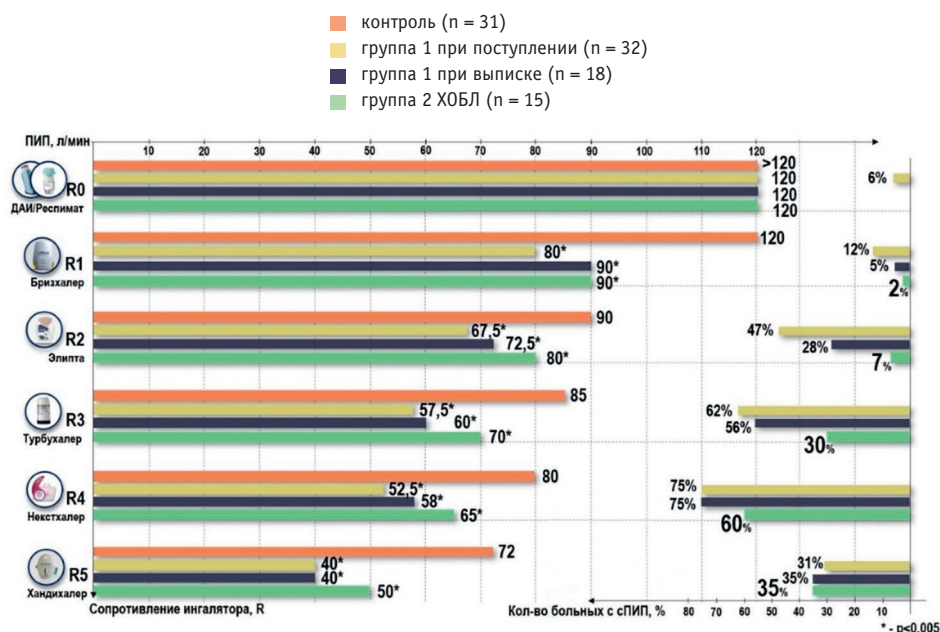
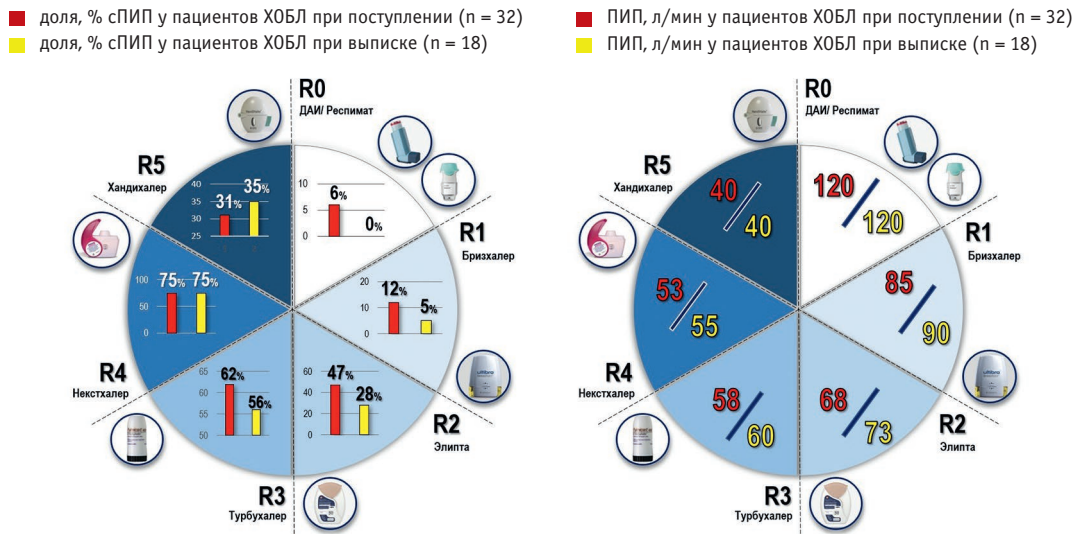


Рис. 2. Сравнительные характеристики ПИП (л/мин) и сПИП (%), составленные при имитации сопротивления с помощью прибора In-Check DIAL G16, у пациентов с обострением ХОБЛ при поступлении (n = 32) и выписке из стационара (n = 18)

Fig. 2. Comparative characteristics of PIP (l/min) and sPIP (%), compiled by simulating resistance using the In-Check DIAL G16 device, in patients with COPD exacerbation at admission (n = 32) and discharge from the hospital (n = 18)



формотерол/будесонид в форме бризхалера или аэролайзера — 14 больным. Все пациенты имели оПИП. Умеклидиний/вилантерол эллипта получали 3 пациента, из них 2 имели сПИП. При использовании препаратов форадил/будесонид турбухалер и тиотропий хандихалер все 16 пациентов имели сПИП, что свидетельствовало об их неспособности создать адекватный ПИП для эффективной ингаляции лекарственных препаратов. При этом у трети пациентов имела комбинация ингаляторов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что половина пациентов в реальной клинической практике в ранний период восстановления после обострения ХОБЛ имела ограничение ПИП — несоответствие выбранного ингалятора возможностям пациента.

Результаты телефонного опроса больных через 3 месяца после выписки из стационара показали, что пациенты с оПИП (n = 9), использовавшие лекарственные средства с помощью ДАИ, Респимата и бризхалера, не имели обострений в указанные сроки. Больные с сПИП (n = 9), продолжавшие пользоваться комбинацией турбухалера и хандихалера, имели обострения заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обострения ХОБЛ являются «неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз заболевания» [1]. Они связаны с нарастанием симптомов, снижением функциональных показателей и требуют смены проводимой терапии. Тяжелая степень обострения ХОБЛ у обследованных пациентов подтверждалась клинико-функциональными показателями. Все пациенты в стационаре были переведены на стандартный объем терапии, согласованный с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ.

Значения ПИП при поступлении в стационар, полученные без сопротивления прибора, имитирующие ДАИ и Респимат, практически не отличались от здоровых лиц, при этом сПИП регистрировался только всего в 6% случаев. При использовании ПИ бризхалера при ПИП, равном 80 [65; 90] л/мин (раз-

личие с контролем $p = 0,0001$), сПИП регистрировался в 12%. Это означает, что у большинства пациентов с обострением ХОБЛ в этот период заболевания наиболее целесообразным является использование небулайзеров с принудительным характером введения лекарственных препаратов [15]. Большинство больных могли свободно использовать ДАИ, Респимат и ингалятор бризхалер. Этот факт подтверждается результатами работы R. Pavkov и соавт., в которой продемонстрировано, что доставляемая с помощью бризхалера доза индакатерола сопоставима при колебаниях ПИП от 30 до 100 л/мин [20]. Полученные данные позволяют считать обоснованным при обострении ХОБЛ раннее назначение тройных фиксированных комбинаций длительно действующего бета2-агониста/длительно действующего антихолинергического препарата/ингаляционного глюкокортикостероида с помощью ДАИ, Респимата и бризхалера.

Пациенты не могли создать необходимое инспираторное усилие при использовании эллипта (R2) в 47% случаев, турбухалера (R3) — в 63%, некстхалера (R4) — в 75%, хандихалера (R5) — в 31%. В связи с этим использование перечисленных ингаляторов без определения ПИП следует считать нецелесообразным. Если же перечисленные ингаляторы были назначены пациентам в качестве базисной терапии стабильной ХОБЛ, то при обострении заболевания их предпочтительно заменить на ПИ с низким или нулевым сопротивлением прибора [21]. Результаты работы позволяют индивидуализировать средства доставки при обострении ХОБЛ.

Показатели ПИП и сПИП к моменту выписки больных из стационара свидетельствует о том, что в 5–75% случаев пациенты по-прежнему имели ограничение ПИП при использовании ПИ при среднем (в 28%), средневысоком (в 56%) и высоком сопротивлении (в 75% случаев). Потенциальным объяснением этого вывода может быть то, что обострения заболевания в сроки до 10 суток не были полностью вылечены. Из литературных данных известно, что пациенты с сПИП при выписке имеют более высокий риск развития повторного обострения ХОБЛ в ближайшие 30–90 дней наблюдения [2–4].

Важность непосредственного определения ПИП для эффективной ингаляционной терапии пациентов ХОБЛ продемонстрирована в ряде работ. Н. Chrystyn и соавт. установили, что доля мелкодисперсной фракции препарата будесонид/формотерол, ингалируемая через турбухалер, зависит от значений ПИП: она значительно ниже при ПИП 30 л/мин по сравнению с ПИП 60 л/мин (22,45 мг против 69,11 мг) [22]. Подобный результат был получен D.V. Price и соавт., которые выявили, что фракция частиц препарата оптимального размера при ингаляции через некстхалер меньше при ПИП 28,3 л/мин, чем при ПИП 60 л/мин, и составляет 29 и 43% [23].

Исследование ПИП и сПИП в реальной клинической практике показало, что в ранний период восстановления после обострения ХОБЛ половина пациентов имела несоответствие выбранного ингалятора возможностям пациента. Если пациент не мог достигнуть оПИП, необходимого для адекватного использования назначенного ингалятора, следует выбрать более подходящее устройство с учетом ПИП. Обучение пациентов правильной технике ингаляции способствует достижению наибольшей частоты правильного использования для всех типов ингаляционных устройств [21, 24].

Полученные нами данные позволяют рекомендовать пациентам в ранний период восстановления после обострения ХОБЛ с целью оптимизации ингаляционной терапии замену препарата формотерол/будесонид в форме турбухалера на ДАИ типа рапихалер, использование которого не зависит от возможности пациента создавать оПИП [19]. По аналогии с предыдущим случаем, предпочтительным средством доставки формотерол/беклометазона при обострении ХОБЛ может быть ДАИ вместо некстхалера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существуют различные устройства доставки препаратов в дыхательные пути пациентов с ХОБЛ, благодаря чему возможно дифференцированно подходить к выбору ингалятора. Непосредственное определение ПИП с помощью прибора In Chek Dial G16 является важным

условием выбора оптимального ингалятора при обострении ХОБЛ в реальной клинической практике.

При обострении ХОБЛ ограничение ПИП, определяемое с помощью прибора In Chek Dial, было выявлено в 5–75% случаев при поступлении в стационар в зависимости от особенностей ингаляционного устройства. Полученные данные обосновывают использование в этот период заболевания всеми пациентами небулайзерной техники, ДАИ, Респимата и бризхалера. Выявленное ограничение ПИП было относительно стабильным к моменту выписки пациентов с ХОБЛ из больницы и касалось использования турбухалера, некстхалера и хандихалера.

В реальной клинической практике установлено, что выбор лекарственного препарата и ингаляционного устройства без учета ПИП в половине случаев не соответствовал возможностям пациента создавать максимальное инспираторное усилие для адекватного использования таких препаратов, как вилантерол/умеклидиниум эллипта, будесонид/формотерол турбухалер и тиотропий хандихалер.

Оптимизация ингаляционной терапии у пациентов с обострением ХОБЛ должна включать:

- 1) возможность выбора оптимального ингалятора с учетом непосредственного определения ПИП;
- 2) предпочтительную замену ПИ с высоким сопротивлением на ПИ с низким сопротивлением прибора или ДАИ/Респимат, которые не зависят от инспираторного усилия пациентов;
- 3) обучение пациентов ХОБЛ правильной технике ингаляции.

Опрос больных через 3 мес после выписки из стационара показал, что пациенты с сПИП, продолжавшие пользоваться комбинацией турбухалера и хандихалера, имели обострения ХОБЛ в указанные сроки наблюдения.

Непосредственное исследование ПИП при обострении ХОБЛ может помочь клиницистам выявлять пациентов с более высоким риском повторной госпитализации и проводить персонализированный подбор ингалятора [2].

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Шарова Н.В., Соболев А.Д., Эрднеев Б.А. — обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Черкашин Д.В. — обзор публикаций для статьи и утверждение рукописи для публикации; Макиев Р.Г., Парцерняк С.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Sharova, N.V., Sobolev, A.D., Jerdneev, B.A. — examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text; Cherkashin, D.V. — review of publications for the article and approval of the manuscript for publication; Makiev, R.G., Parcernjak, S.A. — review of publications on the topic of the article, writing the text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования.
The study was conducted with the informed consent of the patients.

Об авторах / About the authors

Шарова Наталья Викторовна / Sharova, N.V. — к. м. н., доцент кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5591-9782; <https://orcid.org/0000-0002-0120-0632>.

Черкашин Дмитрий Викторович / Cherkashin, D.V. — д. м. н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 2781-9507. <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>. E-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru

Соболев Алексей Дмитриевич / Sobolev, A.D. — к. м. н., преподаватель кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 3831-6584 <https://orcid.org/0000-0003-1908-7954>. E-mail: sobolevvmeda@rambler.ru

Макиев Руслан Гайозович / Makiev, R.G. — д. м. н., заместитель начальника филиала по учебной и научной работе ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 107392, Российская Федерация, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7. eLIBRARY.RU SPIN: 4703-5573. <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>. E-mail: moro5555@yandex.ru

Парцерняк Сергей Александрович / Parcernjak, S.A. — д. м. н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница». 191180, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Лазаретный пер., д. 4; профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. <https://orcid.org/0009-0002-6195-1814>. E-mail: professorsa@mail.ru

Эрднеев Бадма Алтаевич / Jerdneev, V.A. — заведующий кабинетом функциональной диагностики СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница». 191180, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Лазаретный пер., д. 4. E-mail: erdneevbadma@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Report 2023)*. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [data of access: April 24, 2023].
- Alqahtani J.S., Aldabayan Y.S., Aldahir A.M. et al. Predictors off 30- and 90-day COPD exacerbation readmission: a prospective cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021;16:2769–2781. DOI: 10.2147/COPD.S328030
- Loh C.H., Peters S.P., Lovings T.M., Ohar J.A. Suboptimal inspiratory flow rates are associated with chronic obstructive pulmonary disease and all-cause readmissions. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017;14(8):1305–1311. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-9030C
- Leving M., Wouters H., de la Hoz A. et al. Impact of PIF, inhalation technique and medication adherence on health status and exacerbations in COPD: protocol of a real-world observational study (PIFotal COPD study). *Pulm. Ther.* 2021;7(2):591–606. DOI: 10.1007/s41030-021-00172-7
- Айсанов З.Р., Архипов В.В., Авдеев С.Н. и др. Ограничения инспираторного потока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: важность оценки в клинической практике. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология.* 2020;30(6):805–811. Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Avdeev S.N. et al. Suboptimal peak inspiratory flow rate in COPD patients: the importance of assessment in clinical practice. *Expert Council Consensus. Pulmonologiya.* 2020;30(6):805–811. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-805-811
- Sharma G., Mahler D.A., Mayorga V.M. et al. Prevalence of low peak inspiratory flow rate at discharge in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2017;4(3):217–224. DOI: 10.15326/jcopdf.4.3.2017.0183
- Mahler D.A., Niu X., Deering K.L., Dembek C. Prospective evaluation of exacerbations associated with suboptimal peak inspiratory flow among stable outpatients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:559–568. DOI: 10.2147/COPD.S35344
- Harb H.S., Laz N.I., Rabea H., Abdelrahim M.E.A. Prevalence and predictors of suboptimal peak inspiratory flow rate in COPD patients. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020;147:105298. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105298
- Broeders M.E., Molema J., Hop W.C. et al. The course of inhalation profiles during an exacerbation of obstructive lung disease. *Respir. Med.* 2004;98(12):1173–1179. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.04.010
- Clark B., Wells B.J., Saha A.K. et al. Low peak inspiratory flow rates are common among COPD inpatients and are associated with increased healthcare resource utilization: a retrospective cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022;17:1483–1494. DOI: 10.2147/COPD.S355772
- Шарова Н.В., Черкашин Д.В., Соболев А.Д., Соловьев И.А. Определение пикового инспираторного потока для выбора оптимального ингалятора у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких вне обострения. *Биотехносфера.* 2022;1:28–33. Sharova N.V., Cherkashin D.V., Sobolev A.D., Solov'ev I.A. Detection of peak inspiratory flow for a selected inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease without an exacerbation. *Biotechnosphere.* 2022;1:28–33. (in Russian). DOI: 10.25960/bts.2022.1.28
- Sanders M.J. Guiding inspiratory flow development of the in check DIAL G 16, a tool for improving inhaler technique. *Pulm. Med.* 2017;2017:1495867. DOI: 10.1155/2017/1495867
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):356–392. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):356–392. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
- Anthonsen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987;106(2):196–204. DOI: 10.7326/0003-4819-106-2-196
- Кузубова Н.А., Склярлова Д.Б. Сравнительная эффективность использования различных моделей небулайзеров при обострении хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(2-1):13–17. Kuzubova N.A., Sklyarova D.B. Comparative efficiency of using different models of nebulizers in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *breast cancer. RMJ. Medical Review* 2019;3(2-1):13–17. (in Russian).
- Hua J., Zhang W., Cao H.F. et al. Effect of PIFR-based optimised inhalation therapy in patients recovering from acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: protocol of a prospective, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(5):e034804. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034804. Erratum in: *BMJ Open.* 2020;10(8):e034804corr1
- Чикина С.Ю. Использование различных ингаляторов у больных ХОБЛ: влияние скорости вдоха и роль обучения. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2008;3:46–48. Chikina, S.Yu. The use of different inhalers in patients with COPD: the impact of inspiratory rate and the role of learning. *Atmosphere. Pulmonology and Allergology.* 2008;3:46–48. (in Russian).
- Визель А.А., Резапова А.И., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. К поиску «идеального» средства доставки веществ при обструктивных заболеваниях органов дыхания, наблюдательное исследование в сравнении с данными литературы. *Вестник современной клинической медицины.* 2020;13(2):22–30. Vizel' A.A., Rezapova A.I., Vizel' I.Yu., Amirov N.B. On the search for an "ideal" means of delivering substances in obstructive respiratory diseases, an observational study in comparison with literature data. *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2020;13(2):22–30. (in Russian). DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2):22-30
- Архипов В.В. Новые возможности выбора ингаляционного устройства для пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Российский медицинский журнал.* 2020;9:46–50. Arkhipov V.V. New options for choosing an inhalation device for patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Medical Journal.* 2020;9:46–50. (in Russian).
- Pavkov R., Mueller S., Fiebich K. et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr. Med. Res. Opin.* 201026(11):2527–2533. DOI: 10.1185/03007995.2010.518916
- Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П. Выбор ингаляционного устройства у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями. *Consilium Medicum.* 2020;22(3):55–60. Romanovskikh A.G., Belotserkovskaya Y.G., Smirnov I.P. Inhalation device choice for patients with broncho-obstructive disorders. *Consilium Medicum.* 2020;22(3):55–60. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2020.3.20010
- Chrystyn H., Safioti G., Keegstra J.R., Gopalan G. Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: an in-vitro comparison of Spiromax with Turbuhaler. *Int. J. Pharm.* 2015;491(1–2):268–276. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.076
- Price D.B., Román-Rodríguez M., McQueen R.B. et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017;5(4):1071–1081.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.004
- Chen S.Y., Huang C.K., Peng H.C. et al. Peak-inspiratory-flow-rate guided inhalation therapy reduce severe exacerbation of COPD. *Front. Pharmacol.* 2021;12:704316. DOI: 10.3389/fphar.2021.704316

Поступила / Received: 20.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 06.02.2023