

ЭВОЛЮЦИЯ СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

М.С. ЗАВОЛКО¹, А.В. НИКИФОРОВ¹, А.В. НАУМОВ², О.Н. ЕЛИСЕЕНКОВ²,
Н.В. ШЕЛУХИНА², Е.В. НИКИФОРОВА², А.Р. ТОКАРЕВ¹, С.С. КИРЕЕВ¹

¹ Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

² ГУЗ Тульская государственная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Д.Я. Ваныкина, Тула

В статье проведен обзор литературы по оптимизации путей введения лекарственных средств. Проведен анализ основных действующих способов доставки фармакологических препаратов с описанием их преимуществ и недостатков. Более широко освещен ингаляционный путь введения, как наиболее современный и перспективный.

Ключевые слова: способы доставки лекарственных средств, ингаляционный путь введения, современный способ доставки лекарств, анестезиология, премедикация.

Разработка новых фармакологических препаратов — процесс зачастую долгий и дорогостоящий, в основном отстающий от растущей потребности рынка медицинских услуг. Поэтому более простой и эффективный способ удовлетворить растущий спрос, это оптимизировать существующие фармакологические методы лечения. Этого можно добиться путем разработки новых способов доставки лекарственных средств к органам-мишеням [1], либо расширением существующих показаний для их применения [2, 3].

Человеческий организм представляет собой полузакрытую структуру, с комплексом защитных систем и барьеров. Данная фундаментальная особенность лежит в основе строго регламентированных путей и механизмов доставки биологически активных веществ, способных вмешиваться в процессы как внутренней регуляции, так и влиять на адаптационные механизмы, отвечающие за взаимодействия с внешней средой.

Энтеральный (пероральный) путь — наиболее древний из доступных способов доставки фармакологического агента. Он обладает как неоспоримыми преимуществами, так и явными недостатками [4].

Преимущества: многообразие доступных лекарственных форм (суспензии, растворы, сиропы, таблетки, гранулы и др.) Оральный путь введения является основным при длительном лечении многих хронических заболеваний, особенно в тех случаях, когда прием лекарственного средства контролируется самим пациентом. Боль-

шинство оральных форм лекарственных средств (ЛС) не требуют специальных условий хранения, специального ограничения температурной среды, влажности, отсутствия контакта со световым излучением, и/или дополнительного оборудования для введения [5].

Недостатки: высокая метаболическая (ферментативная) активность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6], которая требует введения в лекарственную форму различных эксципиентов, предотвращающих действие агрессивной среды пищеварительного тракта и позволяющих достичь всасывания ЛС лишь в необходимых отделах ЖКТ [7]. Наличие эффекта «first-pass», обусловленного высокой ферментативной активностью печени, в результате которого во много раз снижается биодоступность многих ЛС [8]. Длительное ожидание наступления эффекта ЛС. Нередко — строгая связь приема ЛС и пищи. Невозможность использования многих ЛС в предоперационном периоде из-за проблемы «полного желудка». Многие лекарственные формы (особенно твердые — таблетки, капсулы, гранулы) недоступны для применения у маленьких детей и больных с неврологическими нарушениями, из-за нарушения процесса глотания [9, 10]. Врожденная антипатия к некоторым вкусовым маркерам, приводит к необходимости вкусового контроля лекарственных форм и введения ароматизаторов [11].

Ректальный путь доставки ЛС применяется при, как при несостоятельности перорального пути (сопутствующей тошноте и рвоте, судорож-

ном синдроме и др.), так и у детей (включая возрастную группу новорожденных) [12].

Преимущества: благодаря особенностям кровоснабжения прямой кишки, поступление ЛС частично происходит непосредственно в системный кровоток, минуя систему воротной вены [13]. Этот путь введения может быть использован в любой возрастной группе [5].

Недостатки: небольшая площадь абсорбции [14] и низкий комплаенс накладывают на данный способ введения значительные ограничения.

Интраназальное введение предлагает, как прямые, так и косвенные пути доставки психофармакологических средств в центральную нервную систему, минуя системный кровоток [15]. Достигается это путем прямого переноса лекарственного средства по ходу обонятельного и тройничного нервов [16].

Преимущества: интраназальное введение может обеспечить простоту использования, снизить системное воздействие, ускоренное наступление лекарственного эффекта и относительно высокую биодоступность (из-за отсутствия first-pass эффекта) [17, 18, 19].

Недостатки: существует и ряд ограничений на использование данного метода. Например, существуют верхние пределы концентраций, которые могут быть достигнуты в разных областях головного и спинного мозга. Эффективность доставки лекарственного средства имеет тенденцию к уменьшению с увеличением молекулярной массы лекарственного средства. Кроме того, следует избегать этого пути введения при воспалении слизистой оболочки, вызванной ЛОР-патологией [20].

Парентеральный (внутривенный, внутримышечный) путь. После изобретения врачами А. Вудом и Ш.Г. Правазом в 1853 году специального устройства для введения ЛС непосредственно в системный кровоток — шприца, в арсенале врачей появился парентеральный путь введения ЛС.

Преимущества: при помощи данного типа введения достигается крайне быстрое наступление эффекта ЛС, с хорошей контролируемостью концентрации [21].

Недостатки: применение данного способа возможно только с использованием специализированных средств и компетентными лицами, а также, сопряжено с неприятными болевыми ощущениями и как следствие — фобиями. Необходимо особенно строгое соблюдение сте-

рильности как инструментария, так и раствора ЛС [4, 5].

Ингаляционный путь введения ЛС долгое время интересовал практикующих врачей исключительно как один из способов лечения респираторных заболеваний. Лишь относительно недавно, на протяжении последних четырех десятилетий, ингаляционная терапия стала привлекательным неинвазивным способом системного введения биологически активных компонентов из-за уникальных особенностей легочной ткани [22].

Легкое способно поглощать ЛС как для местного действия, так и для системного, поскольку поверхность легких (площадью примерно 70–140 м²) обладает высокой проницаемостью и большой абсорбирующей площадью [23]. Количество альвеол колеблется от 200 до 600 миллионов, что в сумме приводит к огромной эпителиальной поверхности, состоящей из тонкого одноклеточного слоя (толщина 0,2–0,7 мкм) [24]. Что несопоставимо ни с одной поверхностью человеческого организма. Основная функция легких — газообмен, поэтому данный орган получает не только артериальную, но и венозную кровь. Последняя притекает через ветви легочной артерии, самые мелкие ветви которой образуют сеть капилляров, оплетающую альвеолы. Венозная кровь, притекающая к легочным капиллярам через ветви легочной артерии, вступает в осмотический обмен (газообмен) с содержимым альвеол. Из капилляров затем складываются вены, образующие более крупные венозные стволы. Последние сливаются в дальнейшем в vv. pulmonales, впадающие в левое предсердие, а оттуда, посредством левого желудочка, кровь попадает непосредственно в большой круг кровообращения, минуя метаболическую систему печени [25]. Таким образом, легкое — единственный орган, через который проходит весь сердечный выброс. Поэтому системная биодоступность макромолекул, осажденных в легком, может достигать уровня в 10–200 раз больше, чем при интраназальном или пероральном пути введения [26].

Однако, продолжительное время существовали чисто технологические препятствия, ограничивающие применение ингаляционных лекарственных форм препаратов. Дело в том, что частицы лекарственного средства, осажденные в проводящих дыхательных путях, практически не оказывают системного действия [27], так как эта область обладает высокой фильтрующей способностью и удаляет до 90% доставленных частиц лекарственного средства посредством

мукоцилиарного клиренса [28]. Вдобавок крупные частицы (> 5 мкм) незначительно проникают в дыхательные пути при вдыхании на стандартных скоростях вдоха, из-за больших потерь, вследствие ударов и седиментации, особенно в верхних дыхательных путях (вплоть до 4 порядка); чем меньше размер частиц, тем большая их часть осаждается в небольших периферических дыхательных путях [29].

Впрочем, за последнее десятилетие техническая эволюция вибрирующих сетчатых систем (так называемых *mesh-небулайзеров*), позволила достигнуть оптимального диаметра аэрозольных частиц при компактном формате устройства [30]. Данные новшества способствуют соединению положительных особенностей ингаляционного ПВ и нивелированию его недостатков даже в условиях ограниченных ресурсов.

Преимущества: современные методики ингаляционного введения не требуют участия и постоянного контроля со стороны квалифицированного медицинского работника, при этом биодоступность немногим уступает эталонному, внутривенному пути введения. Данные манипуляции способен выполнять либо сам пациент, либо родственник или опекун. Также, в отличие от инъекций, данный способ не сопряжен с неприятными болевыми ощущениями или чувством страха, что особенно важно в условиях психиатрических и педиатрических отделений [5].

Недостатки: неправильное использование ингаляторных устройств (особенно среди группы пожилых пациентов и у больных с когнитивными и/или психическими нарушениями [45], размер частиц аэрозоля напрямую коррелирует с эффективностью проводимой терапии и биодоступность [46], что требует использование как можно более совершенных устройств доставки ЛС. Более того, очень мало лекарственных средств специально разработаны и сформулированы для ингаляционного пути введения [47]. Также, некоторые, средства для ингаляционного введения способны раздражать дыхательные пути, вплоть до бронхоспазма [48].

Применение на сегодняшний день: бронходилататоры (беротек, сальбутамол, беродуал, атровент) [31], глюкокортикостероиды (дексаметазон, будесонид, пульмикорт) [32], антибиотики (тобрамицин, гентамицин, диоксидин) [33, 34, 35], муколитики (лазолван, флуимуцил) [36, 37], препараты легочного сурфактанта [38], противогрибковые (амфотерицин-В) [39].

Перспектива (ведутся исследования): инсулин [40], противомигренозные средства (прохлорпера-

зин) [41], нейролептики (локсапин, дигидроэрготамин) [41, 42], антибиотики (цифпрофлоксацин, амикацин) [43, 44], средства для премедикации, применяемые в анестезиологии [49].

Заключение:

Ингаляционный — это передовой высокотехнологичный способ доставки ЛС, с высокой биодоступностью, сохраненным физиологическим барьерным контролем, удобным способом дозирования ЛС (при развитии неблагоприятного эффекта возможно резкое прекращение введения до достижения максимально введенной дозы препарата). Характеризуется лучшим сочетанием соотношения преимуществ биодоступности и инвазии. Является эмоционально приемлемым во всех возрастных группах. Может претендовать на роль оптимального, на данный момент, способа доставки ЛС, отвечающего современным требованиям сферы медицинских услуг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Chong CR, Sullivan D J. New uses for old drugs. *Nature* 2007; 448: 645–646
2. Benni JM, Patil PA. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. Non-diabetic clinical applications of insulin. 2016 Sep 1;27(5):445–56.
3. She P, Wang Y, Luo Z, Chen L, Tan R, Wang Y, Wu Y. Meloxicam inhibits biofilm formation and enhances antimicrobial agents efficacy by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiologyopen*. 2017 Nov 27.
4. World Health Organization. Development of Paediatric Medicines: Points to Consider in Formulation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012. WHO Technical Report Series, No. 970, Annex 5
5. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2
6. Бертрам Г. Кацунг. Базисная и клиническая фармакология в 2х томах, 2 издание М:Бином 2007: том 1, 75
7. Avinash Y Kaushik, Ajay K Tiwari, and Ajay Gaur Role of excipients and polymeric advancements in preparation of floating drug delivery systems *Int J Pharm Investig*. 2015 Jan-Mar; 5(1): 1–12.
8. Back DJ1, Rogers SM Review: first-pass metabolism by the gastrointestinal mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*. 1987 Oct;1(5):339–57
9. Breitkreutz J, Wessel T, Boos J. 13. Dosage forms for oral drug administration. In: Choonara I, Nunn T, Kearns G, eds. *Introduction to Paediatric and Perinatal Drug Therapy*. Nottingham, UK: Nottingham University Press;2003:189–205
10. Marconati M, Raut S, Burbidge A, Engmann J, Ramaioli M An in vitro experiment to simulate how easy tablets are to swallow. *Int J Pharm*. 2017 Oct 18;535(1–2):27–37

11. Rudralingam M, Randall C, Mighell AJ The use of topical steroid preparations in oral medicine in the UK *Br Dent J*. 2017 Dec;223(9):633–638
12. van Hoogdalem E, de Boer AG, Breimer DD Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1991 Jul;21(1):11–26.
13. Netter FH, Hansen JT, Atlas Human of Anatomy 3rd edition 2003: 300–303
14. de Boer AG, Moolenaar F, de Leede LG, Breimer DD Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations *Clin Pharmacokinet*. 1982 Jul-Aug;7(4):285–311
15. Quintana DS, Alvares GA, Hickie IB, Guastella AJ. *Neurosci Biobehav Rev* Do delivery routes of intranasally administered oxytocin account for observed effects on social cognition and behavior? A two-level model. 2015; 49: 182–192.
16. Thorne RG, Pronk GJ, Padmanabhan V, Frey WH II. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration *Neuroscience* 2004; 127: 481–496.
17. Yamamoto A, Iseki T, Ochi-Sugiyama M, Okada N, Fujita T, Muranishi S. Absorption of water-soluble compounds with different molecular weights and [Asu1.7]-eel calcitonin from various mucosal administration sites. *J Control Release* 2001; 76: 363–374.
18. Guastella AJ, Hickie IB, McGuinness MM, Otis M, Woods EA, Disinger HM et al Recommendations for the standardisation of oxytocin nasal administration and guidelines for its reporting in human research. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 612–625.
19. Miller JL, Ashford JW, Archer SM, Rudy AC, Wermeling DP. Comparison of intranasal administration of haloperidol with intravenous and intramuscular administration: a pilot pharmacokinetic study. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 875–882.
20. Misra A, Ganesh S, Shahiwala A, Shah SP. Drug delivery to the central nervous system: a review. *J Pharm Pharm Sci*. 2003 May-Aug;6(2):252–73.
21. Rosenbaum SE, Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics, 2nd Edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2017.
22. Gradon L., Sosnowski T.R. Formation of particles for dry powder inhalers. *Advanced Powder Technology* Volume 25, Issue 1, January 2014: 43–55.
23. Tuncer DI, Nevin C. Controlled Delivery of Peptides and Proteins. *Curr Pharm Des*. 2007;13:99–117
24. Ма JKH, Bhat M, Rojanasakul Y Drug metabolism and enzyme kinetics in the lung. In: Lenfant C, editor. *Inhalation aerosols. Physical and biological basis for therapy*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1996. pp. 155–195. 94.
25. Сапин М.Р., Бочаров В.Я., Никитюк Д.Б., Сатюкова Г.С., Селин Ю.М., Спиринов Б.А. *Анатомия человека в 2х томах, 5 изд., М. Медицина* 2001: том 2, 221–226
26. Patton JS Mechanisms of macromolecule absorption by the lungs. *Advanced Drug Delivery Rev*. 1996;19:3–36.
27. Smaldone GC, Perry RJ, Bennett WD, Messina MS, Zwang J, Ilowite J. Interpretation of ‘24 hour lung retention’ in studies of mucociliary clearance. *J Aerosol Med*. 1988;1:11–20.
28. Evans CM, Koo JAS. Airway mucus: the good, the bad, the sticky. *Pharmacol Therapeut*. 2009;121:332–48.
29. Londahl J, Massling A, Pagels J, Swietlicki E, Vaclavik E, Loft S. Size-resolved respiratory-tract deposition of fine and ultrafine hydrophobic and hygroscopic aerosol particles during rest and exercise. *Inhal. Toxicol*. 19(2), 109–116 (2007).
30. Dunne RB, Shortt S. Comparison of bronchodilator administration with vibrating mesh nebulizer and standard jet nebulizer in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2017 Oct 31.
31. Tashkin DP, Ferguson GT, Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease, Tashkin and Ferguson *Respiratory Research* 2013, <http://respiratory-research.com/content/14/1/49>
32. Kerstjens Huib A.M., Brand Paul L.P., Hughes MD., Robinson N. Jamie A Comparison of Bronchodilator Therapy with or without Inhaled Corticosteroid Therapy for Obstructive Airways Disease *N Engl J Med* 1992; 327:1413–1419
33. Barker AF., Couch L., Fiel SB., Gotfried MH., Ilowite J., Meyer KC., O’donnell A. Tobramycin Solution for Inhalation Reduces Sputum Pseudomonas aeruginosa Density in Bronchiectasis *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol. 162, No. 2 | Aug 01, 2000
34. Ryan G, Singh M, Dwan K Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3: CD001021.
35. Kapustina V., Ovcharenko S. The efficacy and safety of inhaled fluimucil-antibiotic-IT in the treatment of exacerbations of COPD and chronic bronchitis with bronchiectasis *European Respiratory Journal* 2013 42
36. Poole Ph., Black PN., Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease, *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 2 (CD001287.)
37. Qiu Yuan-Hua, Chen En-Guo, Dai Yuan-Rong, Ren Zhen-Yi Efficacy and Safety of Domestic Inhaled N-acetylcysteine Solution in Mucolytic Therapy *Chinese Pharmaceutical Journal* 2012–21
38. Розенберг О. А., Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких, *Общая реаниматология*, 2007, том 3; № 1
39. J.M.Borroa, A.Soléb, M.de la Torrea, A.Pastorb, R.Fernandez, A.Saurab, M.Delgado, E.Monteb, D.Gonzalez Efficiency and Safety of Inhaled Amphotericin B Lipid Complex (Abelcet) in the Prophylaxis of Invasive Fungal Infections Following Lung Transplantation *Transplantation Proceedings* Volume 40, Issue 9, November 2008, Pages 3090–3093
40. S. Garg Email author J. Rosenstock B. L. Silverman B. Sun C. S. Konkoy A. de la Peña D. B. Muchmore Efficacy and safety of preprandial human insulin inhalation powder versus injectable insulin in patients with type 1 diabetes *Diabetologia* May 2006, 49:891

41. Abigail L. Chua, Stephen Silberstein Inhaled drug therapy development for the treatment of migraine Expert Opinion on Pharmacotherapy Volume 17, 2016 — Issue 13
42. Roncero Carlos, Ros-Cucurull Elena, Grau-López Lara, Fadeuilhe Christian, Casas Miguel, Effectiveness of Inhaled Loxapine in Dual-Diagnosis Patients: A Case Series Clinical Neuropharmacology: July/August 2016 — Volume 39 — Issue 4 — p 206–209
43. Timothy Aksamit, Tiemo-JoergBandel, MargaritaCriollo, Anthony De Soyza, J Stuart Elborn, ElisabethOperschall, Eva Polverino The RESPIRE trials: Two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis Contemporary Clinical Trials Volume 58, July 2017, Pages 78–85
44. Kenneth N. Olivier, David E. Griffith, Gina Eagle, John P. McGinnis II, Liza Micioni, Keith Liu, Charles L. Daley, Kevin L. Winthrop, Stephen Ruoss, Doreen J. Addrizzo-Harris, Patrick A. Flume, Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 195, No. 6 | Mar 15, 2017
45. Onur Turan, Pakize Ayse Turan, Arzu Miric Parameters affecting inhalation therapy adherence in elderly patients with chronic obstructive lung disease and asthma, Geriatrics & Gerontology International, Volume 17, Issue 6 June 2017 Pages 999–1005
46. El Baou C, Di Santostefano RL, Alfonso-Cristancho R, et al. Effect of inhaled corticosteroid particle size on asthma efficacy and safety outcomes: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2017;17(1):31
47. Tony Velkov, Nusaibah Abdul Rahim, Qi (Tony) Zhou, Hak-Kim Chan, Jian Lia Inhaled anti-infective chemotherapy for respiratory tract infections: Successes, challenges and the road ahead, Adv Drug Deliv Rev. 2015 May; 85: 65–82
48. Jia-Wei Yang, Li-Chao Fan, Hai-Wen Lu, Xia-Yi Miao, Bei Mao, Jin-Fu Xu Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis, The Clinical Respiratory Journal, Volume 10, Issue 6 November 2016 Pages 731–739
49. Jonkman K, Duma A, Velzen M, Dahan A. Br J Anaesth., Ketamine inhalation. 2017 Feb;118(2):268–269.

EVOLUTION OF METHODS OF INTRODUCTION OF PHARMACOLOGICAL PREPARATIONS. SEARCH FOR THE IDEAL WAY

M.S. ZAVOLKO, A.V. NIKIFOROV, A.V. NAUMOV, O.N. ELISEENKOV,
N.V. SHELUKHINA, E.V. NIKIFOROVA, A.R. TOKAREV, S.S. KIREEV

The article reviews the optimization of the ways of drug administration. The analysis of the main operating methods of delivery of pharmacological preparations with a description of their advantages and disadvantages is carried out. More widely illuminated inhalation route of administration, as the most modern and promising.

Keywords: *methods of drug delivery, inhalation route of administration, modern method of drug delivery, anesthesia, premedication.*