

В.И. Козловский, О.М. Селезнева

## НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ



Витебск, 2014

УДК 615.835.5

ББК 54.123+53.544я73

К59

Рецензент: зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВГМУ, д.м.н.,  
профессор Г.И. Юпатов

Монография утверждена на научно-техническом совете университета, протокол №5 от 27.12.2012 г.

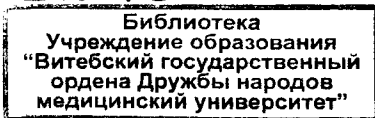
**Козловский, В.И.**

**К59** Небулайзерная терапия: монография / В.И. Козловский, О.М. Селезнева. – Витебск: ВГМУ, 2014 – 83 с.

ISBN 978-985-466-629-7

В монографии изложены основные принципы устройства и работы различных типов небулайзеров, показания и противопоказания к их использованию. Приведен перечень и основные свойства лекарственных средств для небулайзерной терапии различных заболеваний. Особое внимание уделено ингаляционной терапии пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Монография предназначена для студентов медицинских вузов, магистрантов, аспирантов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

310116



УДК 615.835.5

ББК 54.123+53.544я73

© В.И. Козловский, О.М. Селезнева, 2014

ISBN 978-985-466-629-7

© УО «Витебский государственный медицинский университет», 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений.....	5
Введение .....	6
1. Преимущества и задачи ингаляционной терапии .....	7
2. Основные показатели работы ингаляционных устройств.....	7
3. Устройство и типы небулайзеров .....	9
История создания .....	9
Преимущества небулайзерных устройств перед дозированными ингаляторами .....	10
Недостатки небулайзеров .....	11
Устройство и принцип действия небулайзера.....	12
Виды небулайзеров.....	12
Ультразвуковые небулайзеры .....	12
Компрессорные (струйные) небулайзеры.....	13
Мэш-небулайзеры (электронно-сетчатые) .....	16
4. Правила использования небулайзеров .....	19
5. Показания и противопоказания для применения небулайзеров.....	20
6. Факторы, определяющие эффективность небулайзерной терапии .....	21
Факторы, связанные с небулайзерным устройством .....	22
Факторы, связанные с пациентом .....	24
Факторы, связанные с лекарственным средством .....	25
7. Основные лекарственные средства, используемые для небулайзерной терапии.....	26
Средства, расширяющие бронхи (бронходилататоры).....	26
Глюкокортикостероиды .....	30
Муколитики.....	31
Стабилизаторы мембран тучных клеток.....	36
Препараты легочного сурфактанта.....	37
Противомикробные средства .....	38
Иммуномодуляторы .....	42
Настои лекарственных растений для проведения фитонгаляций .....	43
Минеральные увлажнители дыхательной смеси.....	48
Лекарственные средства, не рекомендованные для применения в небулайзерной терапии .....	49
8. Области применения небулайзерной терапии .....	49
Бронхиальная астма.....	52
Купирование приступа бронхиальной астмы.....	52
Терапия БА в амбулаторных условиях .....	53
Лечение тяжёлой астмы (в том числе астматического статуса) в условиях стационара.....	54
Хроническая обструктивная болезнь лёгких.....	55
Бронхорасширяющая терапия ХОБЛ.....	55
Муколитическая и мукоурегулирующая терапия .....	56

Антибактериальная терапия.....	56
Терапия ИГКС.....	57
Ингаляционная бронхосанационная терапия.....	57
Острый бронхит (трахеобронхит или трахеит).....	57
Пневмония.....	59
Бронхоэктатическая болезнь.....	59
Трахеобронхиальная дискинезия.....	60
Небулайзерная терапия воспалительных заболеваний ЛОР-органов.....	60
Другие случаи применения небулайзеров.....	62
9. Небулайзерная терапия ХОБЛ при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.....	63
10. Побочные эффекты небулайзерной терапии.....	70
11. Выбор небулайзера.....	70
Литература.....	76
Приложение.....	81

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

MMAD	mass median aerodynamic diameter
АГ	артериальная гипертензия
БА	бронхиальная астма
ГКС	глюкокортикостероиды
ДАИ	дозированный аэрозольный ингалятор
иГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
ИО	исходный объем
ЛД	легочная депозиция
ЛС	лекарственное средство
МАДМ	медианный (срединный) аэродинамический диаметр массы
НО	небулайзерный объем
НТ	небулайзерная терапия
ОО	остаточный объем
П	потери
РО	респираторный объем
РФ	респирабельная фракция
ХОБ	хронический обструктивный бронхит
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких

## **ВВЕДЕНИЕ**

Рост заболеваемости хроническими обструктивными болезнями легких во всем мире обуславливают поиск более эффективных методов лечения. Ингаляционная доставка лекарственных средств в дыхательные пути традиционно используется у пациентов с бронхолегочными заболеваниями. Это позволяет направленно воздействовать на местный патологический процесс, снизить общую дозу ЛС и минимизировать побочные эффекты. Из всех видов ингаляционной терапии небулайзеры являются наиболее эффективным способом доставки аэрозоля лекарственного средства в бронхи.

Бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит, интегрированные термином «хроническая обструктивная болезнь легких» (ХОБЛ) на сегодняшний день – наиболее частые показания к использованию небулайзеров.

В Республике Беларусь в небулайзерной терапии нуждаются более 200 тыс. пациентов с хронической бронхолегочной патологией и около 1,5 млн. – с острыми респираторными заболеваниями, причем не только в стационарах и поликлиниках, но и домашних условиях.

## 1. ПРЕИМУЩЕСТВА И ЗАДАЧИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

С древних времен и по настоящее время одним из наиболее оптимальных и часто используемых методов лечения заболеваний дыхательной системы является ингаляционная терапия – доставка различных лекарственных средств (ЛС) непосредственно в дыхательные пути [5]. Этот способ является наиболее обоснованным, так как лекарственное средство, минуя системную циркуляцию, непосредственно доставляется к месту действия.

Можно выделить следующие *преимущества ингаляционного пути введения* по сравнению с другими:

- Создание большей концентрации ЛС в дыхательных путях, в т.ч. вследствие отсутствия эффекта первого прохождения лекарственного вещества через печень;

- Меньший риск развития системных побочных эффектов;
- Более быстрое начало действия ЛС;
- В ряде случаев можно использовать меньшие дозы ЛС.

*Основными задачами ингаляционной терапии* при бронхолегочных заболеваниях являются [5]:

- устранение или уменьшение бронхоспазма;
- уменьшение отека слизистой;
- уменьшение активности воспалительного процесса;
- улучшение дренажной функции дыхательных путей, в т.ч. улучшение функции мерцательного эпителия;
- санация верхних дыхательных путей и бронхиального дерева;
- воздействие на местные иммунные реакции.

## 2. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ ИНГАЛЯЦИОННЫХ УСТРОЙСТВ

Для характеристики и оценки эффективности работы ингаляционных устройств используются специальные термины и показатели.

1. **Легочная депозиция (ЛД)** лекарственного средства, т.е. его отложение в дыхательных путях. ЛД лекарственных средств при использовании различных систем доставки колеблется в пределах от 4 до 60% от исходной (залитой в устройство для ингаляции) дозы [5].

Основными механизмами депозиции являются: инерционное столкновение, седиментация (оседание) и диффузия [70]. Депозиция аэрозоля путем инерционного столкновения имеет место в верхних дыхательных путях, в глотке, гортани и в местах бифуркации дыхательных путей. Не подвергнувшиеся столкновению в верхних дыхательных путях частицы аэрозоля седиментируются в средних и мелких бронхах. Седиментация увеличивается при

задержке дыхания и при медленном, спокойном дыхании. Броуновская диффузия является основным механизмом, ответственным за депозицию в легких частиц размерами менее 0,5 мкм.

Легочная депозиция рассчитывается как произведение респирабельного объема на респирабельную фракцию, или с учетом потери лекарственного средства в окружающую среду (П) и в остаточном объеме (ОО) рабочего раствора:  $ЛД = [ИО - (П + ОО)] * РФ$ .

Существует четкая зависимость между ЛД и клиническим эффектом препарат. Для бронхорасширяющих средств эта зависимость является линейной [40].

**2. Размер частиц аэрозоля** выражается показателем *срединный аэродинамический диаметр массы (МАДМ)* частиц (mass median aerodynamic diameter: MMAD), который определяется медианой всех частиц аэрозоля различного диаметра.

*Пример: МАДМ = 2,0 мкм, означает что: 50% распыленной массы содержится в частицах с диаметром менее 2,0 мкм; 50% распыленной массы содержится в частицах с диаметром более чем 2,0 мкм [5].*

В зависимости от размера частиц аэрозоли подразделяют на высоко-, средне- и низкодисперсные, что обуславливает их депозицию в дыхательных путях.

Условно распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях в зависимости от их размера можно представить следующим образом [58, 70]:

- ✓ более 10 мкм – осаждаются в ротоглотке;
- ✓ 5-10 мкм – осаждаются в ротоглотке, гортани и трахее;
- ✓ 2-5 мкм – осаждаются в нижних дыхательных путях (в т.ч. 1—3 мкм — в бронхиолах);
- ✓ 0,5-2 мкм – осаждаются в альвеолах;
- ✓ менее 0,5 мкм – не осаждаются в легких и дыхательных путях.

Таким образом, оптимальными для попадания в дыхательные пути и соответственно рекомендуемыми являются аэрозоли с диаметром частиц 2-5 мкм [58]. Более мелкие частицы попадают в альвеолы и быстро всасываются либо не осаждаются и элиминируются с выдыхаемым воздухом [57].

**3. Респирабельные частицы** – частицы с аэродинамическим диаметром 0,5-5 мкм.

**4. Респирабельная фракция (РФ)** доля респирабельных частиц в аэрозоле, выраженная в процентах.

**5. Респирабельный объем (РО)** – суммарное количество респирабельных частиц.

**6. Исходный объем (ИО), или объем наполнения** – исходное количество (доза) ЛС, помещенного в ингалятор.

**7. Респираторный (вдыхаемый или инспирированный) объем (РО)** – количество ингалированного лекарственного средства, попавшая в дыхательные пути пациента. Респираторный объем можно определить как разницу

между исходным объемом и потерями ЛС в окружающую среду и в остаточном объеме:  $PO=IO-(П+ОО)$ .

8. *Потери (П) в окружающую среду (бесполезно израсходованный объем)* – количество аэрозоля, потраченного впустую, т. е. не попавшее в дыхательные пути пациента в процессе ингаляции.

9. *Небулайзерный объем (НО)* составляет сумму  $PO + П$ .

10. *Остаточный (или резидуальный) объем (ОО)* – остаточное количество жидкости в используемом ингаляционном устройстве после завершения ингаляции.

Остаточная жидкость остается в так называемом «мертвом» пространстве ингалятора, даже если камера почти полностью осушена. Остаточный объем зависит от конструкции небулайзера, и обычно находится в пределах от 0,5 до 1,5 мл. Остаточный объем не зависит от объема наполнения, однако на основе величины остаточного объема дают рекомендации о количестве раствора, добавляемого в камеру небулайзера [3].

11. *Производительность работы ингалятора* – количество лекарственного вещества, выходящего в виде аэрозоля за единицу времени. Рассчитывается как разность исходного объема и остаточного объема за время ингаляции:  $Производительность=(IO-ОО)/t_{tot}$ .

12. *Время ингаляции ( $t$  или  $t_{ind}$ )* – промежуток времени, необходимый для распыления помещенного в ингалятор ИО лекарственного раствора. Выделяют общее время ингаляции (до полного осушения камеры небулайзера), время разбрызгивания (до появления шипения и разбрызгивания остаточного объема раствора), клиническое время ингаляции (до прекращения вдыхания аэрозоля пациентом).

13. *Инспираторное время ( $tI$ )* – промежуток времени, в течение которого происходит непосредственно вдыхание распыляемого лекарственного средства.

14. *Инспираторная фракция (ИФ)* – соотношение времени вдоха к общей длительности дыхательного цикла ( $tI/t_{tot}$ ). Средняя инспираторная фракция у здорового человека составляет 0,4-0,41 [57].

15. *Ингалированная масса лекарства* – количество ингалированного ЛС в 1 минуту. Рассчитывается как произведение инспираторной фракции на поток сжатого воздуха ( $V$ ) в мл/сек, концентрацию ЛС в этом потоке в мг/мл ( $C$ ) и общее время ингаляции (сек):  $ингалированная\ масса\ ЛС=ИФ*V*C*t$ .

### 3. УСТРОЙСТВО И ТИПЫ НЕБУЛАЙЗЕРОВ

#### *История создания*

Ингаляционная терапия была широко известна и используется в древние времена в Китае, Египте, Индии. Прежде всего, использовались целебные свойства растений для лечения заболеваний органов дыхания. Так, Гип-

пократ и Авиценна в своих трактатах указывали на лечебный эффект от вдыхания паров эвкалипта, чеснока, лука и других растительных средств при различных заболеваниях легких. В 1664 г. Беннет предложил использовать паровые ингаляции смол и антисептиков для лечения туберкулеза. С XIX века стали применяться так называемые астматические сигареты, изготавливаемые из листьев дурмана, красавки, оказывающих бронхолитическое действие [11].

Один из первых аппаратов для распыления жидкостей с целью ингаляции был предложен Шнедером и Вальцем в 1828 г. Портативное устройство для этих целей создал французский ученый Салес-Гиرون в 1859 г. [11].

В 1872 г. в Оксфордском словаре впервые появился термин «небулайзер» от латинского "nebula" (туман, облачко) для обозначения «инструмента, превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей». В 1876 г. Seegers создал небулайзер, основанный на испарении лекарства при нагревании раствора, который использовался для лечения пациентов с туберкулезом [11].

В 1946 году был создан компрессорный небулайзер, а в 1960 – ультразвуковой. Продолжается работа над совершенствованием доставки лекарственного средства в легкие, повышением эффективности и компактности небулайзера, возможности использования его у пациентов различных возрастных групп, в различных клинических ситуациях, в т.ч. при необходимости сочетания ингаляционной доставки ЛС с подачей кислорода и/или аппаратами искусственной вентиляции легких.

### ***Преимущества небулайзерных устройств перед дозированными ингаляторами***

1. Многие ЛС ввиду своих физико-химических характеристик не могут быть использованы в форме дозированных устройств, тогда как через небулайзер могут применяться все стандартные растворы для ингаляций, выпускаемые фармацевтическими предприятиями, так и изготавливаемые самостоятельно.

2. Небулайзеры можно использовать у пациентов любого возраста и тяжести состояния в связи с отсутствием необходимости синхронизировать вдох с потоком аэрозоля (не требует совершения форсированных дыхательных маневров).

3. Небулайзеры обеспечивают более равномерное и дистальное распределение ЛС даже в плохо вентилируемые участки бронхиального дерева и получение фармакодинамического ответа за более короткий промежуток времени, что имеет немаловажное значение для лечения тяжелых пациентов.

4. Благодаря высокой пропорции респирабельных частиц (>50%) небулайзеры являются единственными средствами доставки лекарственного средства в альвеолы [5].

5. НТ дает возможность одновременного применения двух и более лекарственных средств в различных концентрациях в отличие от строго дозированных комбинированных ДАИ, что позволяет подобрать наиболее эффективную схему терапии при различной тяжести заболевания.

6. Отсутствует выделение в атмосферу фреона, т.е. использование небулайзеров отвечает требованиям экологической безопасности.

7. Возможность использования при жизнеугрожающих состояниях, на всех этапах медицинской помощи (скорая помощь, поликлиника, стационар, домашнее лечение).

8. Появляются дополнительные возможности:

- одновременной ингаляции кислорода;
- подключения в контур ИВЛ.

ЛС для небулайзерной терапии применяют в специальных контейнерах, небулах, а также растворах, выпускаемых в стеклянных флаконах. Это дает возможность легко, правильно и точно дозировать лекарственное средство [5].

### ***Недостатки небулайзеров***

Недостатками небулайзеров являются [3]:

- недостаточная портативность;
- высокая стоимость;
- более длительное время ингаляции;
- необходимо электропитание;
- возможно микробное загрязнение оборудования;
- не все лекарственные средства есть в жидкой форме;
- перед использованием надо приготовить раствор;
- необходимость в уходе за прибором (дезинфекция, чистка, регулярный технический осмотр);
- некоторые ЛС раздражают дыхательные пути.

Кроме того, в ультразвуковых небулайзерах невозможно использовать суспензии и вязкие растворы (в т.ч. масляные), происходит нагревание раствора и разрушение некоторых ЛС (особенно это касается иммуномодуляторов, суспензий ингаляционных кортикостероидов, сурфактантов, антибиотиков), что снижает их клиническую эффективность, а также ультразвуковые небулайзеры характеризуются большим остаточным объемом, что приводит к повышенному расходу ЛС [57].

Современные небулайзеры лишены многих выше перечисленных технических недостатков и представляют собой удобные портативные приборы, работающие на аккумуляторах или батарейках.

## **Устройство и принцип действия небулайзера**

В состав каждого небулайзера входит [5]:

- загубник или маска, тонкие пластиковые трубочки;
- источник «рабочего» газа – компрессорный или ультразвуковой прибор, подающий струю воздуха или кислорода (из стационарного или переносного источника кислорода или воздуха) для распыления раствора ЛС;
- распылитель особенной конструкции (именно эта часть небулайзера определяет его основные характеристики), пропускающего преимущественно мелкодисперсные частицы раствора, с ёмкостью для жидкого лекарственного вещества.

Мундштуки оптимальны для подачи ЛС глубоко в лёгкие; используются при ингаляциях взрослыми пациентами, а также детьми от 5 лет и старше.

Маски (для взрослых и детей) удобны для лечения заболеваний верхних дыхательных путей и позволяют орошать все отделы полости носа, глотки, а также гортань и трахею. При использовании маски большая часть аэрозолей оседает в верхних дыхательных путях. Маски нужны для проведения небулайзерной терапии у детей до 3 лет, так как невозможно проводить ингаляции у таких пациентов через ротовой мундштук – дети дышат преимущественно носом. Маска приблизительно вдвое уменьшает доставку аэрозоля в легкие. При ингаляциях кортикостероидов, антибиотиков, антихолинергических средств также предпочтительнее использовать загубник, чтобы предотвратить попадание ЛС в глаза.

## **Виды небулайзеров**

В настоящее время в зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, различают три основных типа небулайзеров:

- ультразвуковые – использующие энергию колебаний пьезокристалла;
- струйные или компрессорные, пневматические – использующие струю газа (воздух или кислород);
- мэш-небулайзеры, в которых энергия ультразвуковых волн направлена на сетчатую мембрану, через которую проходит раствор лекарственного средства.

### **Ультразвуковые небулайзеры**

В ультразвуковых небулайзерах диспергирование ЛС достигается за счет высокочастотной вибрации пьезокристалла. Вибрация от кристалла передается на поверхность раствора, где происходит формирование «стоячих» волн. При достаточной частоте ультразвукового сигнала на перекрестье этих волн происходит образование «микрофонтана», т.е. образование аэрозоля (рис. 1). Размер частиц обратно пропорционален частоте сигнала, составляя от 2 до 50 мкм [32]. Частицы аэрозоля сталкиваются с «заслонкой» (пластинка,

шарик и т.д.), более крупные возвращаются обратно в раствор, а более мелкие – ингалируются [1].

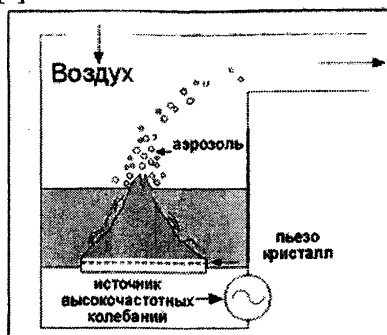


Рисунок 1. Схема ультразвукового небулайзера (O'Callaghan & Barry) [58].

Ультразвуковые небулайзеры более бесшумны, не требуют периодической замены небулизационных камер. Значение их респираторной фракции превышает 90%, а средний размер аэрозольных частиц составляет 2-3 мкм (т.е. в среднем этот показатель на 50% лучше, чем у компрессорных небулайзеров). Благодаря этому аэрозоли достигают мелких бронхов в более высокой концентрации. Поэтому УЗ-небулайзеры более предпочтительны в терапии бронхообструктивного синдрома с использованием  $\beta_2$ -агонистов и ипратропиума бромидом, для доставки солевых растворов.

Ультразвуковые небулайзеры необходимы также при получении индуцированной мокроты в лечебных и диагностических целях. В остальных случаях более целесообразен выбор компрессорных небулайзеров.

Ультразвуковые небулайзеры имеют ряд существенных недостатков, указанных выше.

### Компрессорные (струйные) небулайзеры

В компрессорных (струйных) небулайзерах образование аэрозоля происходит при подаче воздуха в камеру распыления посредством компрессора.

Принцип компрессорного (струйного) небулайзера основан на эффекте Бернулли. Воздух или кислород (рабочий газ) входит в камеру небулайзера через узкое отверстие Вентури. На выходе из этого отверстия давление падает, и скорость газа значительно возрастает, что приводит к засасыванию в эту область пониженного давления жидкости через узкие каналы из резервуара камеры. Жидкость при встрече с воздушным потоком разбивается на мелкие частицы размерами 15-500 микрон ("первичный" аэрозоль). В дальнейшем эти частицы сталкиваются с "заслонкой" (пластинка, шарик и т.д.), в результате чего образуется "вторичный" аэрозоль – ультрамелкие частицы размерами 0,5-10 мкм (около 0,5% от первичного аэрозоля). Вторичный аэрозоль

далее ингалируется, а большая доля частиц первичного аэрозоля (99,5%) осажается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля (рис. 2) [1].

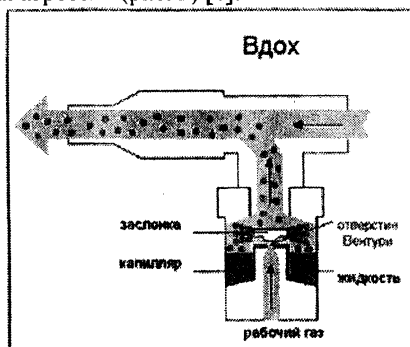


Рисунок 2. Схема струйного небулайзера (O'Callaghan & Barry) [58].

Различают 3 основных типа струйных небулайзеров:

- ✓ конвекционные с постоянным выходом аэрозоля;
- ✓ активируемые вдохом (Вентури);
- ✓ синхронизированные с дыханием (дозиметрические);
- ✓ комбинированные (активируемые вдохом и дозиметрические).

Конвекционный (обычный) небулайзер является наиболее распространенным. Такой небулайзер производит аэрозоль с постоянной скоростью, во время вдоха происходит вовлечение воздуха через Т-трубку и разведение аэрозоля (рис. 3). Аэрозоль поступает в дыхательные пути только во время вдоха, а во время выдоха происходит потеря большей его части (55-70%) [47], что значительно снижает легочную депозицию ЛС (до 10%) и повышает стоимость терапии. Обычные небулайзеры для достижения адекватного выхода аэрозоля требуют относительно высокие потоки рабочего газа (более 6 л/мин) [5].

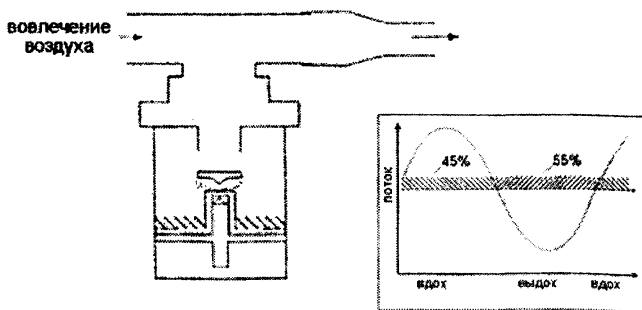


Рисунок 3. Схема конвекционного небулайзера [30].

Разновидностью конвекционного небулайзера является прибор, управляемый вручную. В фазу выдоха пациент прекращает выход аэрозоля из системы путем нажатия на клавишу, однако для детей дошкольного возраста из-за достаточной сложности синхронизации акта дыхания и движений руки этот вид небулайзера мало приемлем [5].

Небулайзеры, активируемые (управляемые) вдохом (небулайзеры Вентури) также продуцируют аэрозоль постоянно на протяжении всего дыхательного цикла, однако высвобождение аэрозоля усиливается во время вдоха (рис. 4). Такой эффект достигается путем поступления дополнительного потока воздуха во время вдоха через специальный клапан в область продукции аэрозоля. Во время выдоха клапан закрывается и выдыхаемый пациентом воздух проходит по отдельному пути, минуя область продукции аэрозоля. Таким образом, соотношение выхода аэрозоля во время вдоха и выдоха увеличивается (до 70:30), повышается количество вдыхаемого ЛС, снижается его потеря (до 30%), а время небулизации сокращается [47, 58]. Небулайзеры Вентури не требуют мощного компрессора (достаточен поток 4-6 л/мин) [5].

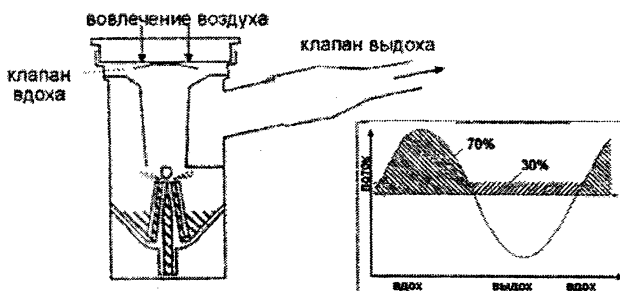


Рисунок 4. Схема небулайзера, активируемого вдохом [30].

Поступление ЛС в дыхательные пути ограничивается силой инспираторного потока пациента, а при использовании вязких растворов скорость продукции аэрозоля снижается [58].

Небулайзеры, синхронизованные с дыханием (дозиметрические небулайзеры) производят аэрозоль только во время фазы вдоха. Генерация аэрозоля во время вдоха обеспечивается при помощи электронных сенсоров потока либо давления, и теоретически соотношение выхода аэрозоля во время вдоха и выдоха достигает 100:0 (рис. 5). На практике, однако, может происходить потеря ЛС в атмосферу во время выдоха, т.к. не всё ЛС откладывается в легких [5].

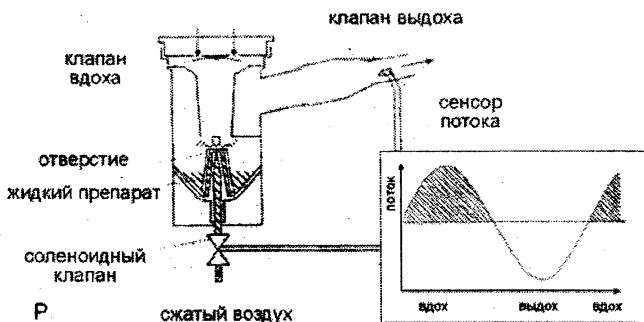


Рисунок 5. Схема небулайзера, синхронизированного с дыханием по [50].

Дозиметрические небулайзеры имеют неоспоримые достоинства при ингаляции дорогих ЛС, т.к. снижают их потерю до минимума. Недостатками таких систем являются более длительное время ингаляции и высокая стоимость [47].

Для повышения эффективности ингаляции созданы специальные адаптивные устройства, которые автоматически синхронизируют продукцию и высвобождение аэрозоля с дыхательным усилием пациента. Примером небулайзера данного типа является Halolite. Устройство автоматически анализирует инспираторное время и инспираторный поток пациента (на протяжении 3 дыхательных циклов), и затем обеспечивает продукцию и высвобождение аэрозоля в течение первой половины последующего вдоха. Ингаляция продолжается до тех пор, пока не достигается выход точно установленной дозы лекарственного средства, после чего аппарат подает звуковой сигнал и прекращает ингаляцию. Достоинства устройства: быстрая ингаляция дозы ЛС (4-5 мин), удобство проводимой терапии для пациентов, высокий удельный вес респиральной фракции (80%) и депозиции аэрозоля в дыхательных путях – до 60% [31, 34].

### Мэш-небулайзеры (электронно-сетчатые)

Новое поколение небулайзеров имеет принципиально новое устройство работы – они используют вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция, что приводит к генерации аэрозоля (рис. 6) [2, 33]. В данных устройствах частицы первичного аэрозоля соответствуют размерам респиральных частиц (чуть больше диаметра отверстий), поэтому не требуется использование заслонки и длительная рециркуляция первичного аэрозоля. Технология мембранных небулайзеров предполагает использование небольших объемов наполнения и достижение более высоких

значений легочной депозиции, по сравнению с обычными струйными или ультразвуковыми небулайзерами.

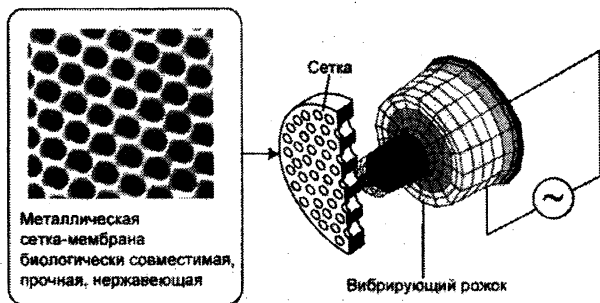


Рисунок 6. Схема устройства МЭШ-небулайзера.

310116

В отличие от традиционных ультразвуковых небулайзеров, в мембранных небулайзерах энергия колебаний пьезокристалла направлена не на раствор или суспензию, а на вибрирующий элемент, поэтому не происходит согревания и разрушения структуры лекарственного вещества. Благодаря этому, мембранные небулайзеры могут быть использованы при ингаляции протеинов, пептидов, инсулина, липосом и антибиотиков [33].

Различают два вида мембранных небулайзеров – использующих "пассивную" и "активную" вибрацию мембраны [2, 74].

В небулайзерах, использующих "активную" вибрацию мембраны, сама мембрана подвергается вибрации от пьезокристалла. Поры в мембране имеют коническую форму, при этом самая широкая часть пор находится в контакте с лекарственным препаратом [2, 51]. В небулайзерах данного типа деформация мембраны в сторону жидкого лекарственного вещества приводит к "насосыванию" жидкости в поры мембраны (рис. 7). Деформация мембраны в другую сторону приводит к выбрасыванию частиц аэрозоля в сторону дыхательных путей пациента.

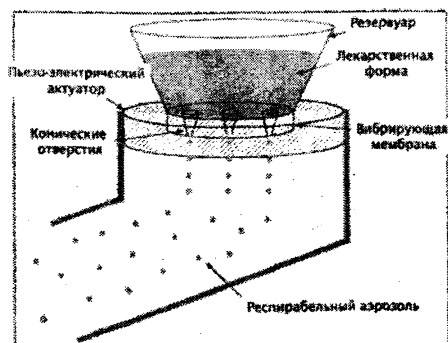


Рисунок 7. Устройство МЕШ-небулайзеров с «активной» вибрацией мембраны.

Принцип "активной" вибрации мембраны используется в небулайзерах AeroNeb Pro и AeroNeb Go ("Aerogen", США) и eFlow rapid ("Pari GmbH", Германия).

В устройствах, в основе которых лежит "пассивная" вибрация мембраны, вибрации трансдюсера (рожка) воздействуют на жидкое лекарственное вещество и проталкивают его через сито, которое колеблется с частотой рожка (рис. 8) [2, 74]. Данная технология была впервые представлена компанией «Omron Healthcare» в 1980-х годах [56]. В отличие от традиционных струйных или УЗ-небулайзеров, аэрозоль, который образуется при прохождении жидкого лекарственного вещества через мембрану-сито, не подвергается обратной рециркуляции и может быть сразу доставлен в дыхательные пути пациента. Принцип "пассивной" вибрации мембраны используется в небулайзере MicroAir NE-U22 ("Omron Healthcare Inc.", Япония).

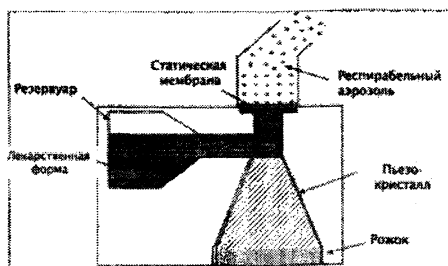


Рисунок 8 – Устройство МЕШ-небулайзера с «пассивной» вибрацией мембраны.

К потенциальным недостаткам мембранных небулайзеров относится возможность засорения миниатюрных отверстий частицами аэрозоля, особенно при использовании суспензий [33]. При блокаде пор небулайзер может оставаться способным к генерации аэрозоля, однако специфические характе-

ристики аэрозоля могут быть значительно нарушены, что в свою очередь приводит к снижению эффективности ингаляционной терапии.

#### **4. ПРАВИЛА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕБУЛАЙЗЕРОВ**

• Ингаляции проводят не ранее, чем через 1-1,5 ч после приема пищи и физической нагрузки.

• До и после ингаляций в течение 1 часа запрещается курение.

• Одежда не должна стеснять шею и затруднять дыхание.

• Перед процедурой нельзя принимать отхаркивающие средства, полоскать глотку растворами антисептических средств. Рекомендуется прополоскать рот и глотку кипяченой водой комнатной температуры.

• Перед ингаляцией необходимо проверить срок годности ЛС. Аптечная упаковка со средством должна храниться в холодильнике (если нет других указаний) в закрытом виде. ЛС необходимо использовать в течение двух недель после вскрытия упаковки; дату начала использования желательно записать на флаконе.

• Использовать в качестве растворителя стерильный физиологический раствор, для заправки ингаляционного раствора – стерильные иглы и шприцы. Запрещается использовать водопроводную, кипяченую, дистиллированную воду, а также гипо- и гипертонические растворы.

• Рекомендуется использовать объём наполнения небулайзера 2-4 мл; первоначально в камеру небулайзера заливается физиологический раствор, а затем добавляется необходимая доза ЛС.

Перед началом ингаляции приготовленный раствор рекомендуется подогреть на водяной бане до температуры не менее +20°C. Отвары и настои трав можно применять только после тщательной фильтрации. Хранить приготовленный раствор можно в холодильнике не более суток.

• Поток «рабочего» газа должен составлять 6-8 литров в минуту (при использовании компрессоров данный параметр уже задан).

• Ингаляции следует принимать в спокойном состоянии, не отвлекаясь разговорами и чтением. Во время ингаляции пациент должен находиться в положении сидя и держать небулайзер вертикально.

• Во время ингаляции стараться дышать глубоко, медленно, через рот (особенно важно при использовании маски), стараться задерживать дыхание на 1-2 секунды перед каждым выдохом (это часто неосуществимо у тяжёлых пациентов; им рекомендуют дышать спокойно, равномерно), выдохнуть через нос.

• При заболеваниях носа, околоносовых пазух, носоглотки вдох и выдох осуществляются через нос спокойно, без напряжения.

• Так как частое и глубокое дыхание может вызвать головокружение, рекомендуется делать перерывы в ингаляции на 15-30 сек.

• Продолжать ингаляцию, пока в камере небулайзера остается жидкость (обычно около 5-10 мин), в конце ингаляции – слегка поколачивать небулайзер для более полного использования лекарственного средства, допускается добавление в конце ингаляции 1 мл физиологического раствора для уменьшения потерь лекарственного средства (оседание его на стенках камеры).

• После ингаляции стероидных средств и антибиотиков необходимо тщательно полоскать рот.

• Оставшиеся в резервуаре после ингаляции растворы (остаточный объем) для последующих ингаляций не пригодны.

• После ингаляции необходимо промывать небулайзер чистой, по возможности, стерильной водой, высушивать, используя салфетки, не оставляющие волокна, или струю газа (фен). Все части ингалятора, имевшие контакт с ЛС или ртом пациента необходимо промывать горячей водой с добавлением моющего раствора и затем тщательно промыть водой [5]. Допускается обработка частей небулайзера в посудомоечной машине.

В условиях лечебного учреждения для первичной санитарной обработки небулайзера необходимо его разобрать, промыть насадки теплой водой, просушить (пользоваться щеткой нельзя). В дальнейшем небулайзер и насадки стерилизуются в автоклаве при 120°C и 1,1 атмосфере. Возможна обработка с использованием растворов дезинфицирующих средств согласно инструкции. Техническая инспекция небулайзеров осуществляется 1 раз в год. Частое промывание небулайзера необходимо для предотвращения кристаллизации ЛС и бактериального загрязнения [5].

Категорически запрещается прочищать отверстие небулайзера иглами, проволокой – изменение его диаметра ведёт к потере необходимой дисперсности аэрозоля и, соответственно, снижению эффективности ингаляций.

## **5. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ НЕБУЛАЙЗЕРОВ**

Абсолютных показаний к применению небулайзеров относительно немного. Они должны использоваться, когда [55]:

✓ *лекарственное вещество не может быть доставлено в дыхательные пути при помощи других ингаляторов*, т.к. существует достаточно много ЛС (антибиотики, муколитики, сурфактант, анестетики и др.), для которых не создано дозированных или порошковых ингаляторов или других способов назначения ЛС не существует (например, для Дорназы-альфа);

✓ *необходима доставка ЛС в альвеолы* (например, пентамидин для профилактики или лечения пневмоцистной пневмонии, препараты сурфактанта);

✓ *тяжелое состояние* (выраженное диспное, частое поверхностное дыхание) *или возраст пациента* (дети до 3 лет и старики с выраженным

ми дискинезиями) *не позволяют правильно использовать портативные (дозированные) ингаляторы.*

О'Donoghue [59] предлагает следующие объективные критерии, требующие использования небулайзера для проведения ингаляций:

- снижение инспираторной жизненной емкости менее 10,5 мл/кг (например, < 735 мл у пациента массой 70 кг);
- инспираторный поток менее 30 л/мин;
- неспособность задержать дыхание более 4 секунд;
- двигательные расстройства, нарушения сознания.

Все остальные показания для небулайзерного введения ЛС являются относительными (т.е. небулайзер можно заменить другими ингаляционными системами) [5]:

✓ **Необходимость использования большой дозы ЛС.** В случае тяжелого состояния пациента требуется большая доза ЛС и повышение его депозиции в дистальных отделах дыхательных путей, чего нельзя достигнуть при использовании ДАИ.

✓ **Предпочтение пациента**

✓ **Практическое удобство**

Несмотря на то, что эффективность использования ДАИ со спейсером и небулайзера приблизительно одинаковы во многих ситуациях, использование небулайзеров является более простым методом терапии, не требует обучения пациента дыхательному маневру и контроля врача за техникой ингаляции. Небулайзер помогает быть уверенным, что пациент получает правильную дозу лекарственного средства.

#### **Противопоказания к использованию небулайзеров**

- Кровохарканье и легочное кровотечение.
- Спонтанный пневмоторакс на фоне буллезной эмфиземы лёгких.
- Травматический пневмоторакс.
- Сердечная недостаточность тяжелой степени.
- Индивидуальная непереносимость ингаляционной формы медикаментов.

## **6. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ**

Условно все факторы, оказывающие влияние на продукцию аэрозоля, его качество и депозицию в дыхательных путях пациента, т.е. определяющие эффективность небулайзерной техники можно разделить на три большие группы [1, 57]:

- факторы, связанные с ингаляционным устройством;
- факторы, связанные с пациентом;

- факторы, связанные с лекарственным средством.

### **Факторы, связанные с небулайзерным устройством**

Эффективность продукции аэрозоля, свойства аэрозоля и его доставка в дыхательные пути зависят от типа небулайзера, его конструктивных особенностей, объема наполнения и остаточного объема, величины потока рабочего газа, «старения» небулайзера, сочетания системы компрессор-небулайзер и других факторов [1, 57]. Тип используемого небулайзера имеет важное значение для достижения ожидаемого лечебного эффекта. Как уже указывалось выше, струйные небулайзеры, работающие на принципе Вентури, не разрушают и не повреждают молекулы лекарственного вещества и обеспечивают его достаточно высокую легочную депозицию [1].

Сравнительная характеристика компрессорных небулайзеров представлена в таблице 1.

*Таблица 1. Сравнительные свойства компрессорных (струйных) небулайзеров непрерывного действия и активированных (управляемых) дыханием [5].*

Управляемые дыханием небулайзеры:	Небулайзеры непрерывного действия:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• увеличивают выход аэрозоля во время вдоха;</li> <li>• для эффективной доставки аэрозоля достаточны компрессоры средней и низкой мощности;</li> <li>• низкие потери аэрозоля во время выдоха;</li> <li>• низкий остаточный объем раствора лекарственного средства за счет малой мощности компрессора;</li> <li>• высокий выход аэрозоля, короткое время ингаляции (3 мл – за 4-5 мин).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• уменьшают концентрацию аэрозоля во время вдоха за счет дополнительного поступления воздуха из окружающей среды;</li> <li>• для адекватной доставки аэрозоля необходимы компрессоры высокой мощности; высокие потери аэрозоля во время выдоха;</li> <li>• большой остаточный объем за счет высокой мощности компрессора;</li> <li>• низкий выход аэрозоля, удлиняется время ингаляции (3 мл – за 15 мин).</li> </ul>

**Размер генерируемых частиц аэрозоля.** В целом, диапазон размеров частиц (выраженный показателем МАДМ) обычно меньше при распылении ультразвуковым небулайзером по сравнению с компрессорным. Содержание респиральной фракции в пределах 60-70% является хорошей характеристикой небулайзера [18].

Большинство современных небулайзеров имеют остаточный объем менее 1 мл, для них объем наполнения должен быть не менее 2 мл [49]. ОО может быть снижен путем легкого поколачивания камеры небулайзера к концу процедуры; при этом происходит возвращение крупных капель раствора со стенок камеры в рабочую зону, где они вновь подвергаются небулизации [52].

**Объем наполнения или исходный объем (ИО)** также влияет на эффективность проведения НТ. Например, при ОО = 1 мл и ИО – 2 мл может быть

преобразовано в аэрозоль не более 50% лекарственного средства (1 мл раствора останется в камере), а при том же остаточном объеме и объеме наполнения 4 мл может быть доставлено в дыхательные пути до 75% ЛС [49]. Однако при остаточном объеме 0,5 мл повышение объема наполнения от 2,5 до 4 мл приводит к повышению выхода ЛС лишь на 12%, а время ингаляции повышается на 70% [49]. Чем выше выбранный исходный объем раствора, тем большая доля лекарственного средства может быть ингалирована. Однако при этом время небулизации также увеличивается, что может значительно снизить приемлемость НТ для пациентов.

**Поток рабочего газа** для большинства современных небулайзеров находится в пределах 4-8 л/мин. Повышение потока приводит к линейному снижению размера частиц аэрозоля, а также к повышению выхода аэрозоля и снижению времени ингаляции [49].

**Время распыления** тесно связано с предыдущими параметрами. Выход ЛС отличается от выхода раствора вследствие испарения – к концу ингаляции раствор ЛС в небулайзере концентрируется. Поэтому раннее прекращение ингаляции (например, в момент “разбрызгивания” – момент, когда процесс образования аэрозоля становится прерывистым, – или раньше) может значительно снизить величину доставки лекарственного средства [48].

В клинической практике важно, чтобы время небулизации лекарства не было слишком долгим (более 10 мин), особенно при лечении детей.

Одним из интегральных показателей работы небулайзера является его производительность – объем распыляемого раствора в минуту. **Производительность небулайзера** отличается у аппаратов различных торговых марок и зависит от исходного и остаточных объемов ингалируемой жидкости и от мощности компрессора [5].

**Соответствие небулайзера и компрессора.** Каждый компрессор и каждый небулайзер имеют свои собственные характеристики, поэтому случайная комбинация любого компрессора с любым небулайзером не гарантирует оптимальных рабочих качеств небулайзерной системы и максимального эффекта [1].

**Температура раствора** во время ингаляции при использовании струйного небулайзера может снижаться на 10°C и более [29], особенно при использовании в небулайзере кислорода из системы централизованного обеспечения (кислород, выходя из системы, где он содержится в сжатом состоянии, расширяется и за счет этого охлаждается, а затем охлаждает и распыляемое ЛС), что может повысить вязкость раствора и уменьшить выход аэрозоля. Холодная струя, кроме того, способна вызвать переохлаждение дыхательных путей, кашель и бронхоспазм. В ультразвуковых небулайзерах происходит нагревание рабочего раствора и разрушение многих ЛС.

**«Старение» небулайзера.** С течением времени свойства компрессорного (струйного) небулайзера могут значительно меняться, в частности, возможно изнашивание и расширение отверстия Вентури, что приводит к

уменьшению «рабочего» давления, снижению скорости воздушной струи и повышению диаметра частиц аэрозоля [28]. Частая мойка небулайзера также может вести к его более быстрому «старению», в то время как при редкой чистке камеры, выходное отверстие может блокироваться кристаллами ЛС, приводя к снижению выхода аэрозоля [58]. Выделяют класс «прочных» (durable) небулайзеров (Pari LC Plus, Omron CX/C1, Ventstream и др.), срок службы которых может достигать нескольких лет при регулярном использовании.

**Дополнительные аксессуары.** Носовое дыхание может существенно снизить депозицию аэрозоля при дыхании через маску. Для депозиции ЛС в мелких бронхах и легочной ткани целесообразно использовать мундштук и экономайзер (рис. 9): этим достигается максимальная эффективность ингаляции и экономия ЛС [5].

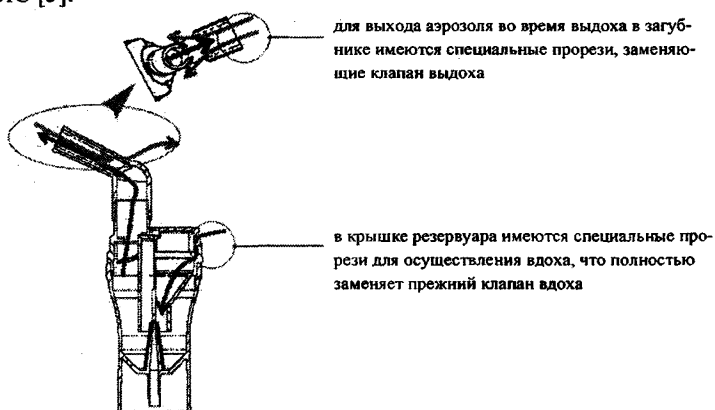


Рисунок 9. Схема модифицированного мундштука и резервуара (экономайзер).

Важными характеристиками небулайзера также являются его **размеры, вес, шум в работе** [5].

### **Факторы, связанные с пациентом**

На депозицию аэрозоля могут влиять такие факторы, как дыхательный паттерн, возможности носового дыхания, анатомические особенности дыхательных путей пациента, наличие респираторных заболеваний, позиция тела во время ингаляции [5].

**Дыхательный паттерн.** Основными компонентами дыхательного паттерна, влияющими на депозицию частиц аэрозоля, являются дыхательный объем, инспираторное время и инспираторная фракция [57]. У здорового человека средняя инспираторная фракция составляет 0,4-0,41, в то время как у

пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ – 0,34-0,36 [63], что приводит к снижению доставки ЛС в дыхательные пути пациента.

Быстрый вдох и подача аэрозоля в струю воздушного потока в середине и конце вдоха повышает центральную депозицию [34]. В противоположность этому, медленный вдох, ингаляция аэрозоля в начале вдоха и задержка дыхания в конце вдоха повышает периферическую (легочную) депозицию [41].

**Дыхание через нос или рот.** Носовое дыхание может существенно снизить депозицию аэрозоля при дыхании через маску. Вследствие узкого поперечного сечения, крутого изменения направлений воздушного потока, наличия волосков нос создает идеальные условия для инерционного столкновения частиц и является прекрасным аэрозольным фильтром для большинства частиц размерами более 10  $\mu\text{m}$  [38].

Учитывая эти данные, рекомендовано более широкое использование загубников, а лицевые маски играют основную роль у детей и при интенсивной терапии.

**Особенности строения дыхательных путей.** Степень проникновения аэрозоля в нижние дыхательные пути определяется особенностями строения глотки пациента [1]. Установлено, что центральная (трахеобронхиальная) депозиция выше у пациентов с более короткими дыхательными путями [60].

Обструкция дыхательных путей, а также наличие патологически расширенных участков (бронхоэктазы, эмфизема легких), существенно снижают доставку аэрозоля ЛС в дистальные отделы дыхательных путей, зато повышается центральная депозиция ЛС.

**Позиция тела.** Установлено, что в положении сидя только небольшая часть аэрозоля при спокойном дыхании достигает верхних отделов легких. Поэтому для улучшения доставки аэрозоля в пораженные верхние отделы легких рекомендуют проводить периодически ингаляции в положении лежа [5].

**Сотрудничество пациента.** Исследования, проведенные в Российских амбулаторных учреждениях, показали, что около 80% пациентов не выполняют предписания лечащего врача касательно ингаляционной терапии, что приводит к частым и не всегда обоснованным госпитализациям, затяжному течению процесса и снижению качества лечения [18]. Поэтому сотрудничество пациента с врачом и строгое соблюдение методики проведения небулайзерной терапии является обязательным условием достижения конечного терапевтического эффекта [5].

### ***Факторы, связанные с лекарственным средством***

К факторам, влияющим на эффективность НТ, которые связаны с используемыми лекарственными средствами, относятся, прежде всего, их физико-химические свойства.

Большинство небулайзеров традиционно рассчитаны на распыление водных растворов. Генерация аэрозолей из суспензий имеет значительные

отличия. При небулизации суспензии важно, чтобы размер твердых частиц не превышал размер частиц аэрозоля.

Повышение вязкости и поверхностного натяжения раствора приводит к существенному снижению продукции аэрозоля. Растворы антибиотиков имеют очень высокую вязкость, поэтому надо использовать мощные компрессоры и небулайзеры, активируемые вдохом [42].

**Осмолярность аэрозоля.** Установлено, что при прохождении через увлажненные дыхательные пути может происходить увеличение размеров частиц гипертонического аэрозоля и уменьшение – гипотонического [1].

Осмолярность изменяется в процессе распыления лекарства как в резервуаре небулайзера, так и в потоке воздуха, вследствие повышения концентрации ЛС за счет более быстрого испарения воды в процессе ингаляции.

**Концентрация действующего вещества в растворе или суспензии** в процессе ингаляции, как правило, повышается. Поэтому раннее прекращение ингаляции (например, в момент «разбрызгивания» или раньше) может значительно снизить величину доставки лекарственного средства [7, 18].

## **7. ОСНОВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ**

### *Средства, расширяющие бронхи (бронходилататоры)*

В небулайзерной терапии используются группы бронходилататоров:

1. агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов;
2. антихолинергические средства (блокаторы М-холинорецепторов);
3. комбинированные средства.

Холинолитики являются средствами первого выбора при лечении ХОБЛ как более эффективные, чем  $\beta_2$ -агонисты. Однако синергизм комбинации этих ЛС позволяет рекомендовать их одновременное применение. Метилксантины, также относящиеся к бронходилататорам, назначаются перорально (из-за их физико-химических свойств).

#### *1. Агонисты $\beta_2$ -адренорецепторов*

Селективные агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов расслабляют гладкую мускулатуру дыхательных путей, усиливают мукоцилиарный клиренс, снижают сосудистую проницаемость и могут изменять высвобождение медиаторов из тучных клеток [4].

*Противопоказаниями* для применения  $\beta_2$ -агонистов являются глаукома, значительная тахикардия или тахикардия, тиреотоксикоз, пороки сердца, острая коронарная патология, декомпенсированный сахарный диабет, повышенная чувствительность к  $\beta$ -адреномиметикам.

Для ингаляционного введения с помощью небулайзера используются только  $\beta_2$ -агонисты быстрого действия (в частности, Сальбутамол, Тербуталин и Фенотерол).

### **САЛЬБУТАМОЛ (Salbutamol)**

**ПОКАЗАНИЯ:** БА и другие состояния, ассоциированные с обратимой обструкцией дыхательных путей.

Небулайзерное введение Сальбутамола показано при хроническом бронхоспазме, не поддающимся коррекции с использованием ДАИ и порошковых ингаляторов (при ОФВ<sub>1</sub> ниже 35% от должной величины использования ДАИ неэффективно) [5].

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** осложненное течение беременности, гиперчувствительность к сальбутамолу, детский возраст до 2 лет.

**СОБЛЮДАТЬ ОСТОРОЖНОСТЬ:** при назначении пациентам с тиреотоксикозом, стенокардией, аритмией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, при гипоксии, а также при совместном использовании с другими симпатомиметиками, теофиллинами, кортикостероидами, диуретиками (риск развития гипокалиемии).

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** тремор, нервное возбуждение, головная боль, расширение периферических сосудов, тахикардия (незначительная при ингаляционном пути введения), судороги, гипокалиемия при приеме высоких доз, аллергические реакции, включая парадоксальный бронхоспазм, крапивницу и ангионевротический отёк (чаще возникают у детей 2-5 лет). Побочные эффекты более ожидаемы у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в старших возрастных группах и у детей, причем частота нежелательных реакций носит дозозависимый характер.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА:** повышение артериального давления, тахикардия, провоцирование приступа стенокардии, гипокалиемия.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛС:** с осторожностью назначать совместно с ингибиторами МАО, трициклическими антидепрессантами, симпатомиметиками. Бронходилатирующее действие потенцируется при совместном применении с М-холинолитиками и блокаторами кальциевых каналов.

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** по 2,5 мг до 4 раз в течение дня (может быть увеличена до 5 мг при тяжелых формах БА) [9, 10]. Пик действия 30-60 мин., длительность действия – 4-6 часов.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ:** ВЕНТОЛИН НЕБУЛЫ®/ VENTOLIN NEBULES® (GLAXO WELLCOME GmbH & Co, Великобритания).

Раствор сальбутамола сульфата 2,5 мг/2,5 мл для ингаляций – 20 небул.

### **ТЕРБУТАЛИН (Terbutaline)**

**ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** см. «Сальбутамол».

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** по 5-10 мг до 2-4 раз в сутки (при тяжёлом обострении дозу повышают); детям до 3 лет 2 мг, 3-6 лет 3 мг, 6-8 лет 4 мг, старше 8 лет 5 мг 2-4 раза в сутки).

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ** – не зарегистрированы в РФ. В Российской Федерации имеется форма тербуталина для небулайзерного введения:

**БРИКАНИЛ® / BRICANYL® (ASTRA).**

Раствор в ампулах: по 500 мкг тербуталина сульфата в 1,0 мл; 10 ампул в упаковке.

### **ФЕНОТЕРОЛ (Fenoterol)**

**ПОКАЗАНИЯ, МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** см. «Сальбутамол». У пациентов пожилого возраста может вызывать задержку мочи. Не рекомендуется назначать при беременности и кормлении грудью.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность, глаукома, некомпенсированный сахарный диабет, гипертиреозидизм, сердечно-сосудистые заболевания.

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** 1-2 мг 1-3 раза в день; детям 6-12 лет 0,5-1 мг 1-3 раза в день. Рекомендуемая схема для проведения амбулаторной базисной терапии – 0,5 мг 4 раза в день. При тяжёлом персистирующем течении БА – до 4 мг каждые 6 ч, (но не более 1,6 мг/сут). Пик действия – 30 мин., длительность действия – 2-3 часа.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ** (зарегистрированные в РФ):

**БЕРОТЕК®/ ВЕРОТЕС® (Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия).**

Раствор фенотерола гидробромида для ингаляций (флаконы с капельницей) 0,1% (1мг/мл); 20,0 мл.

### *2. Антихолинергические средства*

Антихолинергические средства обладают бронхолитическим эффектом благодаря конкурентному антагонизму с ацетилхолином на М-холинорецепторах.

Благодаря низкой всасываемости через слизистую оболочку бронхов, ингаляционные холинолитики редко вызывают системные побочные эффекты. Чувствительность М-холинорецепторов бронхов не ослабевает с возрастом. Это особенно важно, так как позволяет применять холинолитики у пожилых пациентов с ХОБ или БА.

В отличие от адренергических средств, действие ингаляционных антихолинергических ЛС развивается медленно, достигая максимума через 30-60 мин, и продолжается в течение 4-8 часов.

Ингаляционные холинолитики являются средствами первого выбора при лечении ХОБЛ, особенно у пациентов с постоянной одышкой при наличии или отсутствии эмфиземы.

В настоящее время из применяющихся ингаляционных антихолинергических средств (ипратропиум, окситропиум и тиотропиум бромид), для небулайзерной терапии используется только ипратропиум бромид.

### **ИПРАТРОПИУМ БРОМИД (Ipratropium bromide)**

**ПОКАЗАНИЯ:** обратимая бронхиальная обструкция при ХОБ, БА, на фоне простудных заболеваний, гиперсекреция бронхиальных желёз.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** закрытоугольная глаукома, беременность.

**СОБЛЮДАТЬ ОСТОРОЖНОСТЬ:** при гипертрофии предстательной железы.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** сухость во рту, редко – задержка мочи.

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** взрослым и детям старше 14 лет – 0,1-0,5 мг (0,4-2 мл или 8-40 капель) до 4 раз в день; детям первого года жизни назначается 125 мкг (10 капель), 1-6 лет – 0,1-0,25 мг (8-20 капель) 3-4 раза в день.

В Европейском руководстве по небулайзерной терапии при выраженном обострении ХОБЛ рекомендуется доза ИБ: 0,5 мг 4-6 раз в сутки в течение 24-48 часов до улучшения состояния пациента [37].

Рекомендуемую дозу непосредственно перед ингаляцией разводят физиологическим раствором до объема 3-4 мл. При тяжелых формах бронхиальной обструкции в течение первого часа дозу 250 мкг можно повторить трижды, а в последующем через 4-6 часов.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ** (зарегистрированные в РБ):

**АТРОВЕНТ® / ATROVENT®** (Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия).

Раствор ипратропиум бромид для ингаляций, 0,25 мг/мл (0,025%) во флаконах с капельницей по 20 мл.

*Примечание: Первую ингаляцию следует проводить под наблюдением врача (возможен парадоксальный бронхоспазм). Возможно также развитие приступа острой закрытоугольной глаукомы, особенно при одновременной ингаляции сальбутамола. Следует избегать попадания раствора в глаза.*

### **3. Комбинированные средства**

В состав комбинированных бронходилататоров входят  $\beta_2$ -адреностимулятор и М-холиноблокатор.

**ПОКАЗАНИЯ:** бронхообструктивный синдром.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** соответствую составяющим ЛС.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ** (зарегистрированные в РБ):

БЕРОДУАЛ® / BERODUAL® (Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия).

Раствор для ингаляций 20 мл, 0,25 мг ИБ и 0,5 мг фенотерола в 1мл (20 капель).

**ДОЗЫ И ПРИМЕНЕНИЕ:** 20-80 капель (1-4 мл) с помощью распылителя 3-6 раз в сутки с интервалом не менее 2 ч; для детей в возрасте до 6 лет: 0,05 мл (1 капля) / кг массы тела до 3 раз в сутки; для детей от 6 до 14 лет: от 0,5 до 1 мл (10-20 капель до 4 раз в сутки).

При использовании небулайзера следует необходимое количество капель ЛС растворить в 3 мл физиологического раствора (в дисциллированной воде – нельзя!) и вдыхать 5-7 мин до полного использования раствора.

### **Глюкокортикостероиды**

Глюкокортикостероиды уменьшают гиперреактивность бронхов и гиперпродукцию мокроты.

В настоящее время для небулайзерной терапии существует специальная лекарственная форма ингаляционного ГКС Будесонида.

#### **БУДЕСНИД (Budesonidum)**

**ПОКАЗАНИЯ:** базисная терапия БА при недостаточной эффективности бронходилататоров и/или кромоглициевой кислоты, а также в случае тяжелого течения заболевания; лечение обострений и поддерживающая терапия пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ; лечение острых и хронических воспалительных заболеваний носоглотки, верхних и нижних дыхательных путей, сопровождающихся бронхоспазмом, отеком.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** лёгочные микозы, бронхомикозы, нелеченный туберкулёз, беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, астматический приступ или статус, развитие афонии на фоне лечения иГКС.

**СОБЛЮДАТЬ ОСТОРОЖНОСТЬ:** при активном туберкулезе, нелеченной грибковой, бактериальной, системной вирусной или герпетической инфекции глаз.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** охриплость голоса, сухость во рту, реакции гиперчувствительности, кандидоз полости рта и глотки, признаки гиперкортицизма, парадоксальный бронхоспазм. Для профилактики орального кандидоза необходимо полоскание ротовой полости водой после ингаляции. С целью снижения риска парадоксального бронхоспазма до ингаляции ГСК используют ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты.

При длительной терапии количество неблагоприятных эффектов увеличивается и включает остеопороз, катаракту, глаукому, стероидную миопатию и повышение риска пневмонии.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:

- взрослым – по 0,25-0,5 мг 2-3 раза в сутки;
- детям дошкольного возраста стартовая доза – 0,2-0,5 мг в сутки (1-2 ингаляции).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ:  
ПУЛЬМИКОРТ® / PULMICORT® (AstraZeneca, Великобритания-

Швеция).

Суспензия 0,5 или 1,0 мг будесонида в 2 мл.

Ингаляция системными глюкокортикостероидами (гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон) технически возможна, но при этом достигается системное, а не местное действие ЛС.

При необходимости одновременного приема глюкокортикостероида с  $\beta_2$ -адреностимулятором сначала производят ингаляцию последнего, что обеспечивает лучшее проникновение иГКС в бронхи.

#### **Муколитики**

Муколитические (секретолитические) средства позволяют снизить вязкость мокроты, тем самым облегчая ее выведение. Разжижая мокроту, муколитики практически не увеличивают ее объем, т.е. лишены основного отрицательного эффекта отхаркивающих (секретомоторных) средств.

Широкое использование в качестве муколитических средств протеолитических ферментов недопустимо в связи с высоким риском развития серьезных побочных эффектов – кровохаркания, аллергии, бронхоконстрикции. В последнее время широко применяются специфически действующие синтетические ЛС: производные цистеина (Ацетилцистеин, Карбоцистеин), производные алкалоида визицина (Бромгексин, Амброксол), натриевая соль 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты (Месна), а также полученная методами генной инженерии дезоксирибонуклеаза (Дорназа-альфа) [5].

##### **Механизмы действия муколитических ЛС:**

- нарушение целостности дисульфидных связей кислых мукополисахаридов геля мокроты и разжижение ее (ацетилцистеин, карбоцистеин, бромгексин и амброксол);
- повышение синтеза секрета мукозных клеток (ацетилцистеин);
- стимуляция выработки эндогенного легочного сурфактанта (бромгексин, амброксол) и замедление его распада (амброксол). Отличительной особенностью бромгексина и амброксола является их самостоятельное противокашлевое действие, что особенно важно при навязчивом и болезненном сухом кашле.

Карбоцистеин относится к ЛС с комбинированным муколитическим и мукоурегулирующим действием: как муколитик уменьшает патологическую вязкость и тягучесть слизи, облегчая ее выведение, а как мукоурегулятор

улучшает регенерацию слизистой дыхательных путей, снижает количество бокаловидных клеток, и, следовательно, уменьшается выработка слизи [5].

Дорназа-альфа расщепляет внеклеточную ДНК, содержащуюся в большом количестве в вязком бронхиальном секрете, который накапливается в дыхательных путях у пациентов с муковисцидозом.

### **АМБРОКСОЛ (Ambroxol)**

**ПОКАЗАНИЯ:** 1. Острые и хронические заболевания органов дыхания и состояния, сопровождающиеся образованием вязкой и слизисто-гнойной мокроты (ОРВИ, трахеобронхиты, пневмонии вследствие бактериальной и/или вирусной инфекции, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, ателектаз вследствие закупорки бронхов слизистой пробкой, муковисцидоз; удаление вязкого секрета из дыхательных путей при посттравматических и послеоперационных состояниях, облегчение секреции при синусите). 2. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных и недоношенных детей [5].

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** I триместр беременности, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, судороги любой этиологии, повышенная чувствительность к ЛС.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** возможны аллергические реакции в виде кожной сыпи, крапивницы, ангионевротического отека; при длительном применении высоких доз — боль в эпигастрии, тошнота, рвота.

У пациентов, страдающих БА, во избежание неспецифического раздражения дыхательных путей и их спазма перед ингаляцией следует применять бронхолитики.

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** взрослым и детям старше 5 лет по 15,0-22,5 мг (2-3 мл) 1-3 раза в сутки.

При ХОБЛ в стадии обострения у взрослых пациентов допускается назначение вначале по 4 мл 2-3 раза в день, затем по 2 мл 3-4 раза в день в чистом виде или с разбавлением физиологическим раствором в соотношении 1:1 [7, 17].

В тех случаях, когда нет возможности проводить более 1 ингаляции в сутки, следует дополнительно принимать ЛС внутрь.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ** (зарегистрированные в РФ):

**АМБРОГЕКСАЛ®/АМБРОНЕХАЛ®** (Hexal AG, Германия).

Раствор для приема внутрь и ингаляций (7,5 мг амброксола гидрохлорида /1 мл) во флаконах по 100 мл.

**ЛАЗОЛВАН® /LASOLVAN®** (Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия).

Раствор для приема внутрь и ингаляций (15 мг амброксола гидрохлорида /2 мл) во флаконах по 100 мл.

**ЛАЗОЛВАН® /LASOLVAN®** (Boehringer Ingelheim, Италия).

Раствор для приема внутрь и ингаляций (15 мг амброксола гидрохлорида / 2 мл) во флаконах по 100 мл.

### **АЦЕТИЛЦИСТЕИН (Acetylcysteine)**

**ПОКАЗАНИЯ:** см. п. 1 показаний для Амброксола.

ЛС наиболее показано у пациентов с обильной секрецией трудноотделяемой мокроты, в том числе гнойного характера (не имеет смысла применять его при сухом кашле или при скудном количестве мокроты).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, кровохарканье, легочное кровотечение; беременность; повышенная чувствительность к ацетилцистеину. Не рекомендуется назначать в острый период БА.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** редко – тошнота, рвота, ощущение переполнения желудка, носовые кровотечения, крапивница, шум в ушах. Крайне редко – изжога, диспепсия. При аэрозольной терапии: рефлексорный кашель, местное раздражение дыхательных путей, усиление бронхоспазма (проявляются чаще, чем при лечении амброксолом); редко стоматит.

**СОБЛЮДАТЬ ОСТОРОЖНОСТЬ:** у пациентов с БА (необходимо обеспечить дренаж мокроты), заболеваниями печени, почек, надпочечников. У новорожденных ЛС применяют только по жизненным показаниям в дозе 10 мг/кг массы тела под строгим контролем врача. При работе с ЛС необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлами, резиной, кислородом, легко окисляющимися веществами. Ацетилцистеин, в отличие от других муколитиков уменьшает всасывание антибиотиков, поэтому при ингаляциях их нельзя смешивать (пенициллины, цефалоспорины и тетрациклины следует принимать не ранее, чем через 2 часа после ацетилцистеина).

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** взрослым и детям старше 6 лет по 300 мг в сутки в виде 20%-раствора (обычно по 2-4 мл 3-4 раза в день с предварительным вдыханием  $\beta_2$ -агониста через ДАИ или небулайзер для предотвращения бронхоспазма).

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ** (зарегистрированные в РБ):

**АЦЕТИЛЦИСТЕИН® / ACETYLCYSTEIN®** (Белмедпрепараты РУП, РБ).

Раствор для ингаляций 20% 5 мл в ампуле по 5 и 10 шт в уп.

**ФЛУИМУЦИЛ® / FLUIMUCIL®** (ZAMBON S.P.A., Италия).

Раствор для инъекций и ингаляций (100 мг/мл): 3 мл в амп. по 5 шт. в упаковке.

Стандартная доза на ингаляцию – 3 мл раствора флуимуцила (1 ампула) 2 раза в день.

### **БРОМГЕКСИН (Bromhexine)**

**ПОКАЗАНИЯ:** см. п. 1 показаний для Амброксола.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** I триместр беременности, лактация, повышенная чувствительность к ЛС. Нельзя принимать совместно с кодеином. Несовместим со щелочными растворами.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** аллергические реакции, редко - тошнота, рвота, диспепсические реакции, повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови.

**СОБЛЮДАТЬ ОСТОРОЖНОСТЬ:** у пациентов с язвенной болезнью желудка и желудочными кровотечениями в анамнезе.

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** взрослым – по 8 мг, детям старше 10 лет по 4 мг, детям от 6 до 10 лет – по 2 мг, детям до 6 лет – в дозах до 2 мг ингаляции проводят 2 раза в сутки.

Муколитический эффект при небулайзерной терапии наступает через 15 минут и длится 4-6 часов.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ (зарегистрированные в РФ):**

**БРОМГЕКСИН / BROMHEXINE** (Krewel Meuselbach GmbH, Германия).

Капли 8 мг/мл во флаконах 20 мл.

### **МЕСНА (Mesna)**

**ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** см. Ацетилцистеин.

Может сочетаться с приемом антибиотиков, кроме аминогликозидов (понижающих активность ЛС), с бронходилататорами и глюкокортикоидами.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** 20% раствор в ампулах по 3 мл (600 мг) в упаковке по 6 ампул для ингаляций или внутривенных вливаний.

Ампулы следует открывать непосредственно перед применением; оставшийся раствор применить нельзя!

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** 0,6-1,2 г без разведения или в разведении 1:1 в дистиллированной воде или в изотоническом растворе натрия хлорида. Ингаляции проводят 2-3 раза в сутки. Курс лечения 2-24 дня.

В аналогичных дозах проводят и интратрахеальные вливания ЛС.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ (зарегистрированные в РФ):**

**МЕСНА-ЛЭНС / MESNA** (ЛЭНС-Фарм ООО, Российская Федерация).

Раствор по 100 мг/мл во флаконах 2 мл и 4 мл.

**УРОМИТЕКСАН / UROMITEXAN** (Baxter Oncology GmbH, Германия).

Раствор 400 мг/мл в ампулах 4 мл.

## **ДОРНАЗА АЛЬФА (Dornaza Alpha)**

**ПОКАЗАНИЯ:** в составе комплексной терапии муковисцидоза при снижении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не более 40% от физиологической нормы.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к препарату.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** фарингиты, изменение голоса; реже – ларингит, кожная сыпь и зуд, крапивница.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** в период беременности назначают только по строгим показаниям. Данные об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов младше 5 лет и/или со снижением ФЖЕЛ более чем на 40%, отсутствуют.

Препарат не следует смешивать в ингаляторе с другими лекарственными средствами.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для ингаляции

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** для взрослых и детей старше 5 лет суточная доза составляет 2,5 мг (1 ампула) в 1 прием (у пациентов старше 21 года возможно применение препарата в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.).

Для ингаляции используют только струйные небулайзеры

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ** (зарегистрированные в РФ):

**ПУЛЬМОЗИМ /PULMOZYME®** (F.Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария manufactured by Genentech Inc., США).

Раствор для ингаляций 2,5 мг/2,5 мл в ампулах в упаковке №6.

### *Комбинированные муколитические средства*

#### **ФЛУИМУЦИЛ АНТИБИОТИК**

**СОСТАВ:** 810 мг ацетилцистеина и 810 мг антибиотика тиамфеникола глицината, что соответствует содержанию тиамфеникола 500 мг.

**ПОКАЗАНИЯ:** тонзиллиты фарингиты, бронхиты бактериального происхождения, пневмонии, нагноительные заболеваниях лёгких – абсцессы, бронхоэктазы, муковисцидоз, профилактика послеоперационных пневмоний у пациентов, находящихся на постельном режиме.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** см. Ацетилцистеин.

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** для приготовления лечебного раствора 5 мл растворителя добавляют во флакон с сухим порошком препарата. На 1 ингаляцию у взрослых берут половину полученного раствора (0,25 г тиамфеникола), у детей – ¼ флакона (0,125 г тиамфеникола). В лечебных целях препарат ингалируют 2 раза в сутки, в профилактических – 1 раз в день. Можно сочетать ингаляции через небулайзер с внутримышечным введением по 1 флакону (0,5 г в расчете на активность тиамфеникола) два раза в день.

**ФОРМА ВЫПУСКА:**

ФЛУИМУЦИЛ АНТИБИОТИК ИТ® / FLUIMUCIL ANTIBIOTIC IT®  
(ZAMBON GROUP, Италия).

Лиофилизированное сухое вещество для инъекций (и ингаляций): во флаконах по 3 шт. в упаковке в комплекте с растворителем 4 мл.

**БРОНХОСАН** (отхаркивающее, обезболивающее, противовоспалительное, тонизирующее, спазмолитическое действие)

**СОСТАВ:** 100 мл капель для приема внутрь и для ингаляций содержат бромгексина гидрохлорида 80 мг, ментола 15 мг, масла фенхеля 7,5 мг, анисового масла 2,5 мг, масла душицы обыкновенной 2,5 мг, масла мяты перечной 2,5 мг, масла эвкалипта 2,5 мг.

**ПОКАЗАНИЯ:** инфекционно-воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, желудочное кровотечение, беременность (1 триместр), кормление грудью, непереносимость компонентов ЛС, дети до 5 лет.

**МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** не рекомендуется комбинированное назначение с цефалоспориновыми антибиотиками и препаратами, угнетающими кашлевой центр (возможно накопление слизи в дыхательных путях). При наличии бронхообструктивного синдрома до ингаляции желателен прием бронхолитика, а у детей – проведение постурального дренажа и вибрационного массажа грудной клетки.

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ:** по 4 мл на 1 ингаляцию (детям старше 10 лет - по 2 мл, от 6 до 10 лет - по 1 мл, от 2 до 6 лет - по 10 капель, младше 2 лет - по 5 капель) 2 раза в сутки (разбавляют дистиллированной водой в соотношении 1:1 и нагревают до температуры тела).

**ФОРМА ВЫПУСКА:**

**БРОНХОСАН** (ZENTIVA a.s., Словакия).

Капли во флаконах 25 мл.

### ***Стабилизаторы мембран тучных клеток***

Стабилизаторы мембран тучных клеток (Кромоглициевая кислота и Недокромил) при регулярных ингаляциях снижают частоту обострений бронхиальной астмы, а также позволяют уменьшить дозы бронходилататоров и системных глюкокортикоидов. В целом профилактическое применение препаратов этой группы менее эффективно, чем ингаляционных глюкокортикоидов, однако при длительном лечении последними, возможно развитие серьезных побочных реакций. Препараты более эффективны у детей старше 4-х лет, чем у взрослых. Стабилизаторы мембран тучных клеток применяют также для предупреждения симптомов бронхиальной астмы, вызванных физической нагрузкой; ингаляцию проводят за 30 мин до предполагаемой на-

грузки. Оценку эффективности терапии препаратами целесообразно проводить после 4-6 нед лечения. На практике для НТ терапии используется лекарственная форма *Кромоглициевой кислоты* [5].

### **КРОМОГЛИЦИЕВАЯ КИСЛОТА (Cromoglicic acid)**

**ПОКАЗАНИЯ:** БА (включая астму, провоцируемую физической нагрузкой) у детей и взрослых (профилактика и лечение), пищевая аллергия.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** симптомы раздражения верхних дыхательных путей: кашель, бронхоспазм. В подобных случаях приём препарата прекращают.

**СОБЛЮДАТЬ ОСТОРОЖНОСТЬ:** при беременности и кормлении грудью назначают с осторожностью; не допускать перерывов в курсе лечения.

**ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** взрослым и детям 20 мг 4 раза в день, при тяжелом течении БА – до 6 раз в день. Минимальная длительность курса – 3 месяца.

Открытые флакончики повторно использовать нельзя. Общий объем жидкости в резервуаре небулайзера доводится до 3-4 мл физиологическим раствором.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ** (зарегистрированные в РФ):

**ИНТАЛ® / INTAL® (FISONS PLC, Великобритания).**

Раствор (1%) для ингаляций в ампулах по 2 мл (10 мг/мл динатриевой соли кромоглициевой кислоты); 48 ампул в упаковке.

**КРОМОГЕКСАЛ® / CROMONEXAL® (HEXAL AG, Германия).**

Раствор для ингаляций (20 мг/2 мл) во флаконах по 2 мл (по 50 и 100 флаконов в упаковке).

### ***Препараты легочного сурфактанта***

К экзогенным заместителям сурфактанта относятся: естественные сурфактанта, выделенные из человеческой амниотической жидкости, аспирированной во время проведения операции кесарева сечения при доношенной беременности, сурфактанты, полученные из измельченных легких быка (Сурванта США, Альвеофакт Германия), телят и поросят (Порактант альфа), крупного рогатого скота (Сурфактант ВЛ Сурфактант НЛ Россия), полусинтетические смеси измельченных легких телят с сурфактантным фосфолипидом (Колфосцерила пальмитат) и полностью синтетические сурфактантные препараты, содержащие смесь колфосцерила пальмитата, дисперсных и эмульгирующих веществ [5].

Препараты легочного сурфактанта, прежде всего, предназначены для лечения РДС у недоношенных детей, детей с бронхолегочной дисплазией, в

том числе длительно находящихся на ИВЛ. В настоящее время доказана эффективность использования Сурфактанта ВЛ и у взрослых при синдроме острого повреждения легких, респираторном дистресс синдроме (развившихся на фоне тяжелой пневмонии, реперфузионного синдрома, тромбоэмболии легочной артерии, травм, септического шока, массивной кровопотери, токсического альвеолита и других причин), а также при распространенных и остро прогрессирующих формах туберкулеза легких [5, 6, 15].

В Республике Беларусь зарегистрирован только один препарат Сурванта.

### **СУРВАНТА (Survanta)**

Действующим веществом является сурфактант берактант, уменьшающий поверхностное натяжение в стенках альвеол и предохраняющий их тем самым от спадения при снижении транспульмонального давления.

**ПОКАЗАНИЯ:** Синдром легочной недостаточности у недоношенных новорожденных, вызванный нарушениями строения гиалиновой мембраны легочных альвеол (профилактика и лечение).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** нет.

**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** При нескольких последовательных введениях - проходящая брадикардия, десатурация кислорода. Редко - побледнение, сосудистый спазм, снижение или повышение АД, гипо- или гиперкапния и апноэ.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Только внутритрахеально через специальный зонд, желателно в течение первых 8 ч после рождения. Обычная доза - 4 мл/кг. Перед введением новорожденного переводят на ИВЛ с частотой дыхания 60 в минуту, с длительностью вдоха 0,5 с и долей вдыхаемого кислорода, равной 1.

**МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** Необходимо частое и точное измерение системной оксигенации для предотвращения гипероксии. Даже закрытый флакон после 8 ч нахождения при комнатной температуре не пригоден для применения.

**ФОРМА ВЫПУСКА:**

СУРВАНТА (Abbott Laboratories, США).

Суспензия для интратрахеального введения 25 мг/мл во флаконах 4 и 8 мл.

### ***Противомикробные средства***

Среди лекарственных форм антибактериальных средств, зарегистрированных в Республике Беларусь и Российской Федерации, отсутствуют специальные формы для НТ. Тем не менее, практикуется использование растворимых инъекционных ЛС. Наиболее часто для этой цели используются аминокликозидные антибиотики [5].

## **ГИДРОКСИМЕТИЛХИНОКСИЛИНДИОКСИД**

**ПОКАЗАНИЯ:** инфекции, вызванные синегнойной палочкой, вульгарным протеем, дизентерийной палочкой, клебсиеллой, сальмонеллами, стафилококками, стрептококками, патогенными анаэробами (в т.ч. возбудителями газовой гангрены); действует на штаммы бактерий, устойчивых к др. химиопрепаратам, включая антибиотики.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность, надпочечниковая недостаточность, беременность, кормление грудью.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** головная боль, озноб, гиперемия, диспептические расстройства, судорожные сокращения мышц, аллергические реакции.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:**

Для интратрахеального и ингаляционного применения рекомендуются дозы: 3-4 мл 0,5% или 1% раствора дважды в сутки, (высшая разовая доза 0,5 г, высшая суточная 0,7 г).

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ:**

**ДИОКСИДИН® / DIOXIDIN®** (Борисовский ЗМП Беларусь).

1% раствор в ампулах по 5 (10 ампул в уп.).

**ДИКСИН / DIXIN** (ЗАО «Брынцалов А», Российская Федерация).

раствор 10 мг/мл в ампулах 5 мл.

## **КОЛИСТИН (Colistin)**

Полипептидный антибиотик, используемый для лечения пациентов, инфицированных синегнойной палочкой (чаще всего используется у пациентов с муковисцидозом). Для ингаляций используют 0,5 — 1 млн МЕ 1-2 раза в день [5].

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ** — не зарегистрированы в РБ.

**МАЛАВИТ** (флаконы по 50 мл) (антисептическое, антибактериальное, противовирусное, противогрибковое, обезболивающее действие) [14].

**ПОКАЗАНИЯ:** острые и хронические инфекции ЛОР-органов (бактериальные, вирусные, грибковые).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** индивидуальная непереносимость (редко).

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** 1 мл малавита + 30 мл дистиллированной воды, на 1 ингаляцию от 5 до 10 мл раствора 2 раза в сутки.

**МИРАМИСТИН** (антибактериальное, противогрибковое, противовирусное действия; иммуномодулятор) [14].

**ПОКАЗАНИЯ:** хронические инфекции ЛОР-органов различной этиологии (бактериальной, вирусной, грибковой).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** индивидуальная непереносимость.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** кратковременное жжение.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** по 5-10 мл на 1 ингаляцию 2 раза в сутки.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ:  
МИРАМИСТИН / MYRAMISTIN (Инфамед ЗАО, Российская Федерация).

0,01% раствор во флаконах 50 мл.

### **СЛОЖНАЯ ИНГАЛЯЦИЯ С ФУРАЦИЛИНОМ**

- раствор аскорбиновой кислоты 3% – 5мл;
- раствор димедрола 1 % – 3 мл;
- раствор адреналина гидрохлорида 0,1 % – 1 мл;
- раствор фурацилина 1:5000 – до 100 мл. По 5–10 мл на 1 ингаляцию.

**ПОКАЗАНИЯ:** хронические риниты, острые и хронические синуситы, назофарингиты, ларинготрахеиты.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** нарушения сердечного ритма и сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, аллергия к компонентам смеси.

#### *Аминогликозидные антибиотики*

В настоящее время для лечения неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания рекомендуется использовать для ИТ лекарственные формы гентамицина и тобрамицина.

### **ГЕНТАМИЦИН (Gentamicin)**

**ПОКАЗАНИЯ:** различные инфекции, вызванные грамположительными и многих грамотрицательными бактериями, в т.ч. синегнойной палочкой, протеем, кишечной палочкой, стафилококками и др.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность, сенсоневральная тугоухость, тяжелая почечная недостаточность, беременность, дети до 8 лет.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** нарушения слуха и равновесия, поражения почек, головная боль, тошнота, рвота, судороги, мышечная слабость, изменения клеточного состава периферической крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, аллергические реакции (кожный зуд, крапивница) [5].

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ:** несовместим с другими ото- и нефротоксичными ЛС; усиливает (взаимно) эффект пенициллинов и цефалоспоринов. Петлевые диуретики увеличивают ототоксичность, миорелаксанты – вероятность паралича дыхания. Нельзя смешивать в одном шприце с др. средствами.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Ингалируется по 2 мл готового раствора гентамицина 2 раза в день.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ:**

ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТА ® / GENTAMICINI SULFATIS (Белмедпрепараты, Беларусь).

Раствор для инъекций 4% в ампулах по 2 мл (10 амп в уп.).

**ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТА ® / GENTAMICINI SULFATIS** (Борисовский ЗМП, Беларусь).

Раствор для инъекций 4% в ампулах по 2 мл (10 амп в уп.).

### **ТОБРАМИЦИН (Tobramicin)**

**ПОКАЗАНИЯ:** тяжелые бактериальные инфекции (септицемия у новорожденных, детей и взрослых, инфекции нижних отделов дыхательного тракта, в т.ч. при муковисцидозе, эмпиема плевры, менингит; инфекции брюшной полости, в т.ч. перитонит, инфекции кожи, костей и др.), вызванные *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter species*, *Enterobacter species*, *E. coli*, *Klebsiella species*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia species*, *Serratia* [5].

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** см. «Гентамицин», а также миастения, паркинсонизм, пожилой возраст.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ:** см. «Гентамицин»

**МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** показано регулярное определение уровня креатинина, азота мочевины, кальция, натрия, магния в плазме, относительной плотности мочи, белка в моче, мочевого осадка, проведение аудиометрических тестов.

**ДОЗЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР:** по 300 мг 2 раза в день в течение 28 сут.

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ** (зарегистрированная в РБ):

**БРАМИТОБ® / BRAMITOV®** (Chiron Corporation, США).

Раствор для ингаляций 300 мг/4 мл в ампулах 4 мл в стрипах в упаковке № 4x4, № 4x7, № 4x14.

### *Противогрибковые средства*

Для НТ можно использовать только Амфотерицин В. Однако в руководстве по небулайзерной терапии Европейского респираторного общества отмечено, что ингаляционный амфотерицин не имеет преимуществ для лечения аспергиллеза легких и других микозах трахеобронхиального дерева [37].

### **АМФОТЕРИЦИН В (Amphotericin B)**

Относится к группе полиеновых противогрибковых средств.

**ПОКАЗАНИЯ:** системные микозы, микозы полости носа, околоносовых пазух, глотки и гортани.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность, выраженные нарушения функции почек, заболевания кроветворной системы, сахарный диабет. Ограничения к применению; беременность (назначается только по жизненным показаниям).

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** лихорадка, анорексия, потеря массы тела, тошнота, рвота, диарея, нарушения функции печени и почек, головная боль, неврологические нарушения, гипо- или гипертония, изменения ЭКГ, расстройства слуха и зрения, снижение уровня гемоглобина, тромбоцитопения, гипокалиемия, анафилактоидные реакции [5].

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ:** может усилить эффект сердечных гликозидов и курареподобных миорелаксантов; несовместим с нефротоксичными антибиотиками и противоопухолевыми ЛС.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** раствор готовят непосредственно перед ингаляцией, содержимое 1 флакона (50 мг) растворяют в 10 мл дистиллированной воды и используют на 1 ингаляцию (1-2 раза в сутки) 7-10 дней.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ:**

АМФОЛИП (Brahat Serums and Vaccines Limited, Индия).

Концентрат (липидный комплекс) для приготовления раствора 5 мг/мл во флаконах 20 мл.

АМФОТЕРИЦИН В (Акционерное Курганское Общество медицинских препаратов и изделий Синтез ОАО, Российская Федерация).

Лиофилизат для приготовления раствора 50 мг во флаконах.

АМФОЦИЛ (Ben Venue Laboratories Inc., США).

Лиофилизат для приготовления раствора 50 мг во флаконах.

### *Бактериофаги*

Использование бактериофагов представляется весьма перспективным в лечении антибиотико-резистентных бактериальных инфекций. Показана эффективность ингаляционного введения бактериофагов против *Burkholderia* сепсиса комплекса у пациентов с муковисцидозом.

## ***Иммуномодуляторы***

### **ЦИКЛОФЕРОН**

**ПОКАЗАНИЯ:** применяется для лечения и иммунопрофилактики при острых ларингитах, хронических синуситах и тонзиллитах [14].

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** цирроз печени в стадии декомпенсации, детский возраст до 4 лет, беременность, лактация, повышенная чувствительность к компонентам ЛС.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** повышение температуры тела до субфебрильных цифр через 1-2 часа после ингаляции.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** для ингаляций 2 мл 12,5% циклоферона разводят в 5 мл физраствора, ингалируют 1 раз в день в течение 10 дней.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ:**

ЦИКЛОФЕРОН / CYCLOFERON (Научно-технологическая фармацевтическая фирма ПОЛИСАН ООО, Российская Федерация).

Раствор 125 мг/мл в ампулах 2 мл (5 амп. в уп.).

## **ИНТЕРФЕРОН**

**ПОКАЗАНИЯ:** с профилактической целью при гриппе, ОРВИ [14].

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** отсутствуют.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** для ингаляции содержимое ампулы растворяют в 3 мл физиологического раствора, 1 ингаляция в день. Всего 4-5 ингаляций.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ:**

**ИНТЕРФЕРОН ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ СУХОЙ / INTERFERONUM LEUCOCYTICUM HUMANUM SICCCUM** (БИОМЕД им. И.И. Мечникова ОАО, Российская Федерация).

Лиофилизат 1000 МЕ в ампулах (10 амп. в уп.).

**ИНТЕРФЕРОН ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ / INTERFERONUM LEUCOCYTICUM HUMANUM** (ФГУП НПО Микроген МЗ РФ, Российская Федерация).

Лиофилизат 1000 МЕ в ампулах (10 амп. в уп.).

**ЛЕЙКИНФЕРОН** (комплекс цитокинов 1-й фазы иммунного ответа)

**ПОКАЗАНИЯ:** иммунодефицитные состояния, острые и хронические вирусные инфекции верхних дыхательных путей, острые и хронические бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, аллергические заболевания [14].

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** декомпенсированный цирроз печени.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** повышение температуры тела до субфебрильных цифр через 1-2 часа после ингаляции.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** 1 мл лейкинферона разводят в 5 мл дистиллированной воды, ингаляции проводят 2 раза в неделю 1-2 недели.

## ***Настои лекарственных растений для проведения фитоингаляций***

Для лечения пациентов с патологией органов дыхания подбирают лекарственные растения с антимикробным, противовоспалительным, противоаллергическим, бронхоспазмолитическим, отхаркивающим, анальгезирующим, регенерирующим действием. Сведения о направленности действия тех или иных лекарственных растений почерпнуты в основном из многовекового опыта народной медицины. В клинической практике их применение чаще обосновано только эмпирическим способом. Поэтому у пациентов с бронхолегочными заболеваниями фитоингаляционная терапия, как правило, имеет симптоматический характер, дополняя медикаментозное этиотропное и патогенетическое лечение [5].

Фитоингаляционную терапию при бронхолегочных заболеваниях целесообразно назначать сразу после ликвидации острых проявлений заболевания.

### *Техника проведения фитоингаляций*

Для ингаляций лекарственных растений обычно используют их настои. Для их приготовления 1 столовая ложка высушенной и измельченной травы или сбора из нескольких трав заливается 200 мл горячей воды, настаивается на водяной бане 15 мин, охлаждается и тщательно процеживается.

Последняя процедура имеет особое значение, при использовании для компрессорных небулайзеров, так как ингаляция плохо отфильтрованного раствора может привести к поломке небулайзера и появлению побочного эффекта ингаляций (в виде кашля, бронхоспазма и др.).

Ингаляцию проводят свежеприготовленными растворами с помощью тепло-влажных или компрессорных ингаляторов. В емкость компрессорного ингалятора предпочтительнее внести теплый настой трав (37-38°C) [5].

Первая фитоингаляция должна быть укороченной по времени и проводиться настоем более слабой концентрации. При хорошей переносимости длительность ингаляции увеличивается до 10 минут (1-2 раза в день). Курс лечения составляет 10-14 процедур.

### *Побочные эффекты и противопоказания для назначения фитоингаляций*

Побочные эффекты обусловлены видом используемого растительного сырья. Препараты ипекакуаны, трава термопсиса способствуют значительному увеличению объема бронхиального секрета, усиливают рвотный рефлекс. Анис, солодка и душица обладают довольно выраженным слабительным эффектом.

Противопоказания для фитоингаляционной терапии разделяются на общие и частные, связанные с влиянием и побочными эффектами лекарственных трав.

Общими противопоказаниями для назначения фитоаэрозольтерапии являются:

- ✓ поллинозы;
- ✓ атопическая форма бронхиальной астмы.

### *Лекарственные растения, используемые для ингаляций*

Лекарственные растения, наиболее часто используемые для ингаляций, и их свойства представлены в таблице 2 [1].

*Таблица 2. Свойства лекарственных растений, используемых для ингаляций*

Лекарственные растения	Часть рас-	Лечебные эффекты
------------------------	------------	------------------

	тения, используемая для приготовления раствора	антимикробный	противовоспалительный	противоаллергический	спазмолитический	отхаркивающий	секретолитический	анальгетизирующий	обволакивающий	жаропонжающий	седативный	тонизирующий	прочие
<b>Аир обыкновенный (болотный)</b>	корневище	+			+	+		+				+	+
<b>Алиш лекарственный</b>	корень		+			+							
<b>Анис обыкновенный</b>	плоды				+	+				+			+
<b>Багульник болотный</b>	листья	+	+										
<b>Девясил высокий</b>	корни	+	+			+				+			+
<b>Душник обыкновенная</b>	листья с цветками	+	+		+	+							+
<b>Зверобой продырявленный</b>	трава с цветками		+						+				+
<b>Карагак скапелетровый</b>	цветки		+			+		+	+				
<b>Липа сердцевидная</b>	цветки		+							+			+
<b>Малина обыкновенная</b>	листья							+		+			
<b>Мелисса лекарственная</b>	листья							+		+			
<b>Мать-и-мачеха обыкновенная</b>	листья		+			+				+			+
<b>Мята перечная</b>	листья	+	+		+						+		+
<b>Ноготки лекарственные</b>	цветочные корзинки	+	+		+	+			+				
<b>Подорожник большой</b>	листья	+	+		+	+			+				
<b>Рамоница аптечная</b>	цветочные корзинки		+	+	+					+	+		
<b>Солодка голая</b>	корень		+	+	+	+							
<b>Сосна обыкновенная</b>	почки	+				+				+			
<b>Термонисс ланцетовидный</b>	трава					+	+						
<b>Тысячелистник обыкновенный</b>	верхушки растения	+	+	+				+	+				
<b>Фиалка трехцветная</b>	трава		+	+		+	+						
<b>Чабрец (тимьян ползучий)</b>	трава (смесь листьев и цветков)	+	+		+	+		+			+		
<b>Черёда трехраздельная</b>	трава	+	+		+	+							+
<b>Чеснок вогнутой (сок)</b>		+				+							
<b>Шалфей лекарственный</b>	листья	+	+			+		+					+
<b>Эвкалипт</b>	листья	+	+			+		+					

Фитосборы, рекомендуемые при бронхолегочных заболеваниях:

➤ фитосборы, обладающие противовоспалительным, противоотечным, смягчающим и вяжущим действием:

- ✓ листья подорожника большого, цветки бессмертника песчаного – 1:1;
- ✓ лист мяты перечной, лист шалфея лекарственного, лист малины – 1:1:1;
- ✓ трава тысячелистника обыкновенного, цветки ромашки аптечной – 1:1;
- ✓ трава мать-и-мачехи, цветки липы сердцевидной, трава мяты перечной – 1:1:1;
- ✓ цветки бузины, лист мать-и-мачехи, трава душицы – 1:1:1;
- ✓ цветки календулы, листья мяты перечной – 1:1;
- ✓ трава зверобоя продырявленного, лист мать-и-мачехи, лист шалфея лекарственного – 1:1:1;
- ✓ лист подорожника большого, лист мать-и-мачехи, лист багульника болотного – 1:1:1;
- ✓ трава душицы, лист эвкалипта шарикового, лист подорожника – 1:1,5:1,5.

➤ фитосборы, обладающие вяжущим действием (при наличии отека слизистой оболочки трахеи и бронхов):

- ✓ трава зверобоя, лист шалфея лекарственного, цветки календулы, цветки ромашки – 1:5:1:2;
- ✓ цветки бессмертника, цветки ромашки аптечной, цветки липы сердцевидной – 1:1:1.

➤ фитосборы, обладающие противоаллергическим, местноанестезирующим, противовоспалительным действием:

- ✓ цветки багульника болотного, трава тысячелистника, цветки ромашки, цветки календулы – 1:3:1:2
- ✓ цветки и листья фиалки трехцветной, трава череды трехраздельной, цветки ромашки аптечной – 1:1:1;
- ✓ цветки и листья фиалки трехцветной, трава чабреца – 1:1;
- ✓ цветки ромашки аптечной, трава череды трехраздельной – 1:1.

*Фитосборы для лечения заболеваний ЛОР-органов [5, 14]:*

➤ противовоспалительного и вяжущего действия (при острых фарингитах и ларингитах)

- ✓ листья Melissa лекарственной, трава зверобоя продырявленного, цветки ромашки аптечной – 1:1:1;
- ✓ листья мать-и-мачехи, листья мяты перечной, трава череды трехраздельной – 2:2:1;
- ✓ цветки бузины, листья мать-и-мачехи, травы душицы – 1:1:1.

- местноанестезирующие, смягчающие и увлажняющие (при хронических фарингитах и ларингитах)
  - ✓ цветки липы, цветки бузины, листья шалфея лекарственного – 1:1:1;
  - ✓ листья подорожника большого, трава тысячелистника – 1:1;
  - ✓ листья березы белой, листья шалфея лекарственного – 1:1:1 (гипертрофический ринит);
  - ✓ трава душицы обыкновенной, цветки пижмы, трава череды трехраздельной – 1:1:1.
  
- стимуляторы регенерации (при атрофических процессах)
  - ✓ листья подорожника большого, трава зверобоя, листья эвкалипта – 2:2:1;
  - ✓ цветки бузины, листья мать-и-мачехи, цветки липы – 1:1:1.
  
- антимикозные
  - ✓ цветки календулы, листья мяты перечной – 1:1;
  - ✓ листья брусники, трава зверобоя продырявленного – 1:1;
  - ✓ листья березы, цветки черемухи – 1:1,5.

*Официальные лекарственные средства на основе фитопрепаратов [5]*

#### **РОТОКАН (Rotocanum)**

Жидкость, состоящая из смеси жидких экстрактов ромашки, календулы и тысячелистника (в соотношении 2:1:1) темно-бурого цвета, для приема внутрь и местного применения; обладающая противовоспалительным, антисептическим и дезинфицирующим действием.

**ПОКАЗАНИЯ:** лечение острых воспалительных заболеваний верхних и средних дыхательных путей.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** раствор для ингаляций готовят путем разведения ½ чайной ложки ротокана в 100 мл физиологического раствора хлористого натрия. Лечебная доза: 3-4 мл 2-3 раза в день.

**СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года при условии хранения в прохладном защищенной от света месте.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ** (зарегистрированные в РБ):

РОТОКАН®/ROTOCANUM® (Лубныфарм ОАО, Украина).

Экстракт жидкий во флаконах из темного стекла по 55 мл.

ДИАРОТОКАН®/DIAROTOCANUM® (НПРУП Диалек, Республика Беларусь).

Экстракт жидкий для приема внутрь и местного применения во флаконах 30, 50 и 100 мл.

РОТОКАН-АСЕПТ / ROTOCANUM-ASEPT (БелАсептика ЗАО, РБ).

Экстракт жидкий во флаконах 50 мл.

## ***Минеральные увлажнители дыхательной смеси***

Для увлажнения дыхательной смеси и слизистых оболочек дыхательных путей, поддержания оптимального водно-солевого и кислотно-щелочного баланса трахеобронхиальной слизи используют аэрозоли воды, а также различные солевые, слабо щелочные минеральные воды.

Наиболее часто (при проведении тепловлажных ингаляций или ИТ) для этой цели рекомендуется использовать натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, слабощелочные минеральные воды.

### **НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ (Sodium hydrocarbonate)**

**СИНОНИМЫ:** натрия бикарбонат, натрия двууглекислый, сода двууглекислая.

Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде с образованием щелочных растворов. Раствор натрия гидрокарбоната применяют внутрь, внутривенно, для полоскания слизистых и в ингаляциях.

**ПОКАЗАНИЯ:** различные заболевания, сопровождающихся ацидозом, а также при бронхитах и других заболеваниях дыхательных путей в качестве отхаркивающего средства.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** индивидуальная непереносимость.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетки (0,3 г, 0,5 г), ампулы по 20 мл 4% раствора.

**ДОЗЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ:** используют 0,5-2% раствор до 30 мл в день.

Имеются данные, что раствор натрия гидрокарбоната не столько увлажняет, сколько подсушивает слизистую бронхов, и поэтому в настоящее время многие клиницисты отказались от его применения у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом, когда имеется проблема с выделением и отхаркиванием мокроты.

### **НАТРИЯ ХЛОРИД (Sodium chloride)**

Раствор натрия хлорида изотонический для инъекций

**ПОКАЗАНИЯ:** при обезвоживании организма, дезинтоксикации, промывания и увлажнения слизистых оболочек, растворения лекарственных веществ.

Обладает слабым отхаркивающим эффектом.

**СОБЛЮДАТЬ ОСТОРОЖНОСТЬ:** у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетки (0,9 г), ампулы по 5, 10 и 20 мл; флаконы по 400 мл 0,9% раствора.

**ДОЗЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ:** используют до 30 мл в день.

Слабощелочная минеральная вода (хлоридно-натриевые, углекисло-натриевые вода слабой минерализации с концентрацией солей от 6 до 15 г/л типа "Боржоми", "Нарзан", «Ессентуки» « Трускавецкая» и др.).

**ПОКАЗАНИЯ:** любые простудные заболевания и легкие формы бронхита и астмы. Увлажняют слизистую оболочку на всем ее протяжении от ротоглотки до мелких бронхов, смягчая катаральные явления, и увеличивают жидкую часть бронхиального секрета.

**МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ:** 5-10 мл раствора на ингаляцию (минеральную воду необходимо отстоять до дегазации) 3-4 раза в день.

### ***Лекарственные средства, не рекомендованные для применения в небулайзерной терапии***

- Все растворы, содержащие масла (за исключением применения при терапии ЛОР-патологии с использованием назальных канюль); для масляных ингаляций можно использовать до 5 мл любого масла растительного (эвкалиптовое, персиковое, оливковое, миндальное, камфорное, анисовое) или животного происхождения (рыбий жир). Исключается использование вазелинового масла.

- Растворы, содержащие взвешенные частицы, в т. ч. отвары и настои трав. Существует точка зрения, что масляные и фитоингаляции (особенно плохо процеженных отваров и настоев трав) лучше проводить в виде паровых или тепловлажных ингаляций.

- Ингаляция системными глюкокортикостероидами (гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон) через небулайзер технически возможна, но при этом достигается системное, а не местное действие ЛС. Поэтому небулайзерная терапия системными глюкокортикостероидами не имеет преимуществ и не рекомендуется.

- Эуфиллин, папаверин, платифиллин, димедрол и им подобные средства как не имеющие субстрата воздействия на слизистой оболочке.

## **8. ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ**

Пульмонология, физиотерапия, оториноларингология, реаниматология являются в настоящее время основными областями применения небулайзерной аэрозольтерапии.

- ✓ **Острые респираторные заболевания.**
- ✓ **Бронхиальная астма.**
- ✓ **Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) и ХОБЛ**
- ✓ **Муковисцидоз.** Небулайзеры очень широко используются при муковисцидозе. Кроме бронхолитиков и кортикостероидов, большое значение при данной патологии имеют мукоактивные средства и антибиотики, активные в отношении *P.aeruginosa*. Регулярная терапия ингаляционным антибио-

тиком улучшает функцию внешнего дыхания, снижает частоту госпитализаций и обострений, существенно снижает микробную нагрузку *P. aeruginosa* в нижних дыхательных путях. Успешная эрадикация *P. aeruginosa* достигается ингаляцией колистина (в комбинации с пероральным ципрофлоксацином), тобрамицина. Перед введением антибиотиков следует ингалировать бронхолитики.

У пациентов, зараженных палочками *Burkholderia cepacia* комплекса, которые часто резистентны к большинству современных антибиотиков, свою эффективность показали бактериофаги, вводимые ингаляционно.

С муколитической целью используют альфа-ДНКазу (Пульмозим, Дорназа альфа) у пациентов старше 5 лет с ФЖЕЛ не менее 40% от нормы. Рекомендованная доза равняется 2500 ед (что соответствует 2,5 мг) альфа-ДНКазы 1-2 раза в сутки постоянно. Вводится с помощью компрессорного небулайзера. Введение ДНКазы через небулайзер показало свое преимущество у пациентов с муковисцидозом при терапии средней длительности [37].

✓ **Бронхоэктатическая болезнь.**

✓ **Туберкулез органов дыхания**, особенно в случаях специфического поражения бронхов. Для лечения используются ингаляции противотуберкулезных средств (изониазид, стрептомицин, канамицин, амикацин); антибиотиков широкого спектра действия, бронхолитиков, а также фитоингаляции.

✓ **Пневмонии, в т.ч. при ожогах дыхательных путей.**

✓ **Хронические синуситы, ларингиты.**

✓ **ВИЧ-инфекция.** У данной категории пациентов используется небулайзерное введение пентамидина для профилактики пневмоцистной пневмонии (*P. carinii*), а также амфотерицина В – для профилактики и лечения грибковых заболеваниях легких [5].

Небулизированный пентамидин менее эффективен для первичной и вторичной профилактики пневмоцистной пневмонии, чем пероральный котримоксазол или дапсон/пириметамин.

Перед процедурой пациент должен воздерживаться от курения 2 часа и принять  $\beta$ -агонист. Готовый раствор (300 мг в 5 мл) или порошок (300 мг, предварительно разведенный в 3-5 мл воды для инъекций) с целью профилактики назначается в дозе 300 мг раз в месяц. Для лечения используют 600 мг пентамидина в сутки в течение 21 дня, дополнительно в первые 3-5 дней лечения назначают ЛС внутривенно в дозе 4 мг/кг для снижения риска экстрапульмонального пневмоцидоза.

✓ **Первичная легочная гипертензия** эффективно лечится ингаляционным введением Илопроста (стабильного аналога простациклина) от 6 до 12 раз в сутки, что приводит к улучшению гемодинамики, повышению физической работоспособности, и, возможно, улучшению прогноза.

✓ У пациентов с **идиопатическим фиброзирующим альвеолитом** успешно применяется глутатион, рибавирин [20, 35], экзогенным аллергиче-

ским альвеолитом – будесонид [22], посттрансплантационным облитерирующим бронхиолитом – циклоспорин [19].

✓ Проведение увлажняющих и тепловлажных ингаляций, в том числе фитоингаляций, с целью предупреждения высыхания слизистой оболочки трахеи и бронхов в условиях ИВЛ, уменьшения отека дыхательных путей гигиены дыхательных путей при наличии трахеостомы, очистки дыхательных путей и предупреждения повреждения слизистой в условиях действия раздражающих и токсических экологических факторов (у работников вредных производств), подготовки слизистой дыхательных путей к введению лекарственных средств [18].

✓ При проведении интенсивной терапии и реанимации. Современные небулайзеры позволяют использовать их с аппаратами ИВЛ, не оказывая никакого влияния на параметры вентиляции, поскольку генерируют только поток капель аэрозоля и не генерируют поток газа [59].

✓ В паллиативной терапии для уменьшения рефрактерного кашля из-за обструкции дыхательных путей (ингаляции 2% лидокаина, 0,25% бупивакаина 2-5 мл), инкурабельной одышки (морфин 5-20 мг, фентанил 50-100 мг), задержки бронхиального секрета (физиологический солевой раствор), бронхиальной обструкции (бронхолитики) [21].

Для устранения риска бронхоспазма перед ингаляцией анестетиков используют  $\beta$ -агонисты через дозированный аэрозольный ингалятор или через небулайзер. После процедуры пациенты не должны принимать пищу и пить минимум 1 час вследствие снижения чувствительности и подавления рефлексорного кашля (риск аспирации).

Возможными показаниями для ингаляции глюкокортикостероидов являются стридор вследствие обструкции гортани и трахеи, карциноматозный лимфангит, радиационный пневмонит или кашель после постановки эндобронхиального стента. Однако нет доказательств преимущества использования ГКС через небулайзер по сравнению с ДАИ или системным введением [5].

✓ Диагностика реактивности дыхательных путей (ингаляционные пробы с метахолином, гистамином), а также для оценки мукоцилиарного клиренса [9].

✓ Перспективными направлениями использования небулайзеров являются такие области медицины, как генная терапия (в виде аэрозоля вводят вектор гена - аденовирус или липосомы), введение некоторых вакцин (например, противокоревой) [58], терапия после трансплантации комплекса сердце-легкие (стероиды, противовирусные препараты) [36], эндокринология (введение инсулина и гормона роста) [53, 75].

Попытка использования ингаляционного инсулина (как в виде сухой пудры, так и аэрозоля) у пациентов с сахарным диабетом показала быстрое начало действия, высокую биодоступность препарата, относительно высокую абсорбцию у курильщиков, более высокий процент формирования антител к инсулину и полное отсутствие негативного влияния на функцию легких. В

настоящее время дана положительная оценка длительного (до 6 мес) применения ингаляционного инсулина в лечении пациентов с сахарным диабетом [16, 72].

## **БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА**

В патогенезе обратимой бронхообструкции при БА играют роль три компонента – спазм гладкой мускулатуры бронхов, отёк слизистой бронхиального дерева, гипер- и дискриния (увеличение количества и нарушение реологических свойств слизи). Небулайзерная терапия должна быть направлена на все три компонента.

Следует дифференцированно подходить к проведению НТ у пациентов с БА в зависимости от тяжести течения заболевания:

- ✓ Лёгкое течение БА, как правило, не требует применения небулайзера.
- ✓ БА средней степени тяжести может лечиться с применением небулайзера, особенно в периоды обострения и для купирования приступов.
- ✓ БА тяжёлого течения должна лечиться с применением небулайзерной терапии из-за недостаточной эффективности дозированных ингаляторов в условиях низкого воздушного потока, создавая пациентом.

На всех этапах пациенты должны иметь чёткие указания от врача о методике использования небулайзера и о пикфлоуметрическом мониторинге.

НТ может применяться в стационарных, амбулаторных, домашних условиях как для купирования приступов БА, так и для поддерживающей терапии.

## **КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Для купирования приступа БА  $\beta_2$ -агонисты назначаются через небулайзер в следующих дозах в зависимости от тяжести приступа [13]:

- ✓ Фенотерол (Беротек) – 0,5-1,5 мг или
- ✓ Сальбутамол (Вентолин) – 2,5-5 мг.

При приступах БА, сопровождающихся выраженной гиперкринией, целесообразно применение комбинации бронхолитиков:

- ✓ Фенотерола – 0,5-1,5 мг и Ипратропиума бромид – 250-500 мкг (или готовой формы – Беродуала (1-2 мл/20-40 капель)) [37].

При низкой эффективности или плохой переносимости  $\beta_2$ -агонистов возможно моноприменение холиноблокатора (на основании доказанной эффективности при спирометрических тестах):

- ✓ Ипратропиума бромид – 0,5-1,0 мг.

При низкой эффективности проводимой бронхолитической терапии возможна дополнительная ингаляция иГКС (за исключением развития астматического статуса):

- ✓ Будесонид (Пульмикорт) – 1,0-1,5 мг в 1 или 2 приёма (через 30 минут после первой ингаляции).

При неполном эффекте возможно повторить ингаляцию бронхолитиками до трёх раз в течение часа. В случае отсутствия эффекта добавить системные стероиды (преднизолон) [13].

На фоне НТ также необходимо проводить мониторинг пациента с оценкой физикальных данных, динамики ПСВ, оксиметрии с регистрацией сатурации кислорода, а также исследованием газов крови (при необходимости).

Если ответ расценивается как хороший, то производится повторная небулизация каждые 4-6 часов в течение 1-2 суток до достижения ПСВ > 75% или дневной вариабельности ПСВ < 25%. После этого рекомендуется вернуться к привычной ингаляционной терапии ДАИ или дозированными порошковыми ингаляторами. В случае плохого ответа, повторная небулизация  $\beta_2$ -агонистов проводится каждые 30 минут до констатации хорошего ответа.

## ТЕРАПИЯ БА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Небулайзерная терапия БА лёгкого течения не имеет у взрослых доказанных преимуществ в лечении перед ДАИ. Небулайзерная терапия БА среднетяжёлого и особенно тяжёлого течения может состоять из трёх компонентов, воздействующих на все элементы бронхообструкции: бронхолитической терапии, стероидных противовоспалительных средств (иГКС), мукоурегулирующей терапии [13].

Указаны рекомендуемые дозы ЛС и кратность применения для среднетяжёлого течения астмы (в скобках – приведены для тяжёлого течения) [13].

**Бронхолитическая терапия.** Возможно комбинирование небулайзерной терапии с применением аналогичных ЛС через ДАИ (например, утром и вечером через небулайзер, днём через ДАИ):

- ✓ Фенотерол (Беротек) – 0,5-1,0 (1,5-2,0) мг или
- ✓ Сальбутамол (Вентолин) – 2,5 (5,0) мг 2-3 (4-6) раза в день или
- ✓ Беродуал – 1-2 мл/20-40 капель 2-3 раза в день.

**Противовоспалительная терапия** через небулайзер проводится ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). Ингаляция иГКС проводится через 30 минут после применения бронхолитика.

- ✓ Будесонид (*Пульмикорт*) – 0,5 (1,0-1,5) мг 2 раза в день.

**Мукоурегулирующая терапия** БА проводится при нарушении мукоцилиарного клиренса (обильная густая мокрота):

- ✓ Амброксол (Амбробене, Амброгексал, Лазолван, Мукосольван) – 30,0 (60,0) мг два раза в день.

**Ингаляционное применение растительных ЛС и ацетилцистеина в амбулаторных условиях при БА противопоказано вследствие возможности развития бронхоспазма [13].**

При одновременном назначении нескольких ЛС следует соблюдать очерёдность. В первую очередь проводят ингаляцию бронхолитиками, затем,

спустя 15-20 минут, применяют (по необходимости) муколитики или мукорегуляторы. После отхождения мокроты аэрозольную терапию завершают ингаляциями антибиотиков или стероидов (интервал между ингаляциями ацетилцистеина и антибиотиков (или стероидов) должен составлять не менее 60 минут из-за инактивации последних).

У пациентов с бронхиальной астмой, особенно при непереносимости аспирина, показана эффективность ингаляционного введения фуросемида (40 мг) для предупреждения приступов после физической нагрузки. Действие фуросемида объясняется повышением локального синтеза простагландина E<sub>2</sub> (последний вызывает расслабление гладких мышц за счет активации аденилатциклазы и образования цАМФ) [71].

## **ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЁЛОЙ АСТМЫ (В ТОМ ЧИСЛЕ АСТМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА) В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА**

В стационарных условиях, в т.ч. бригадой скорой помощи при тяжёлом приступе БА, небулизация должна начинаться с 5 мг салбутамола или в комбинации  $\beta_2$ -агонист + 0,5 мг холиноблокатора (ипратропиума бромид). Если ответ (по оценке физикальных данных, динамики пиковой скорости выдоха (ПСВ), общего состояния пациента) расценивается как «хороший», то производится повторная небулизация каждые 4-6 часов в течение 1-2 суток. После этого рекомендуется вернуться к привычной ингаляционной терапии ДАИ или дозированных порошковыми ингаляторами [13].

В случае неудовлетворительного ответа необходимо внутривенное введение ГКС и эуфиллина, повторную ингаляцию вышеуказанными дозами можно повторить через 4-6 часов. При отсутствии эффекта от лечения тяжёлого приступа в течение 6 часов состояние должно быть расценено как астматический статус. При переводе пациента на ИВЛ возможно включение небулайзера в контур аппарата (некоторые современные аппараты уже имеют в контуре небулайзер).

При выраженном отёке слизистой бронхиального дерева возможно ингаляционное применение адреналина (допустимо в условиях интенсивной терапии):

- ✓ Адреналин 1% – 0,2-0,3 мл в 5-6 мл изотонического раствора.

При астматическом статусе возможно ингаляционное применение прямых муколитиков:

- ✓ N-ацетилцистеин – до 1,2 г в сутки.

*Необходимо помнить о дополнительных санациях трахеобронхиально-го дерева после применения прямых муколитиков (если пациент находится на ИВЛ).*

Пациенты с тяжёлыми астматическими атаками во время небулизации должны получать, если это возможно, кислород, поскольку у них  $\beta_2$ -агонисты могут усиливать артериальную гипоксемию [13].

## **ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ**

Бронхообструктивный синдром при ХОБЛ состоит из обратимого (спазм гладкой мускулатуры бронхов и гипер- и (или) дискриния, отек слизистой бронхов) и необратимого (фиброз, эмфизема легких) компонентов. НТ нацелена именно на обратимый компонент обструкции.

Лечение ХОБЛ с использованием небулайзера проводится в зависимости от стадии и степени тяжести и состоит из пяти направлений [13]:

- бронхолитическая терапия – базисная терапия, обязательная при лечении всех пациентов с ХОБЛ;
- муколитическая и мукоурегилирующая терапия;
- антибактериальная терапия (при необходимости);
- терапия ИГКС (при необходимости);
- ингаляционная бронхосанационная терапия.

Для пациентов с тяжёлым хроническим бронхитом и гиперкапнией кислорода, как правило, является опасным, и потому для небулизации ЛС используют воздух.

### **БРОНХОРАСШИРЯЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ХОБЛ**

Бронхорасширяющая терапия при ХОБЛ зависит от степени тяжести и стадии болезни (обострение, нестойкая ремиссия, ремиссия). Преимущественно среднетяжёлое и особенно тяжёлое течение требуют применения небулайзерной терапии. При ОФВ<sub>1</sub> ниже 35% от должной величины использование ДАИ неэффективно [13].

В настоящее время в США и странах Западной Европы практикуется проведение небулайзерной терапии в домашних условиях у пациентов с тяжёлыми формами хронической бронхообструктивной патологии при [37]:

- ✓ неэффективности стандартной терапии  $\beta_2$ -агонистами (800 мкг салбутамола в день или 160-320 мкг ипратропиума бромида в день);
- ✓ доступности и корректности мониторинга ПСВ;
- ✓ пробной небулизации в домашних условиях под контролем врачей, дающей прирост ПСВ >15%;
- ✓ отсутствии эффекта от дозы бронхолитиков, максимально возможной при использовании ДАИ ( $\beta_2$ -агонисты – 1600 мкг/день, ипратропиума бромид – 640 мкг/день).

Холинолитики являются средствами первого выбора при лечении ХОБЛ как более эффективные, чем  $\beta_2$ -агонисты. Однако синергизм комбинации этих ЛС позволяет рекомендовать их одновременное применение [13]:

- ✓ Ипратропиум бромид (Атровент) – 0,25-1,0 мг (1-4 мл раствора) 2-4 раза в день в зависимости от степени тяжести (выраженности обструкции) – монотерапия рекомендована только при лёгком течении ХОБЛ по потребности или среднетяжёлом вне обострения;

✓ Фенотерол 0,5-1,5 мг, Сальбутамол 2,5-5 мг или Тербуталин 5,0-10 мг,

✓ Комбинация бронхолитиков (Сальбутамол – 2,5-5,0 мг и Ипратропиум бромид – 250-500 мкг) 2-4 раза в сутки или готовая лекарственная форма – Беродуал (раствор беродуала для ингаляций содержит в 1 мл (20 капель) 250 мкг ипратропиума бромида и 500 мкг фенотерола гидробромида) – 1-2 мл/20-40 капель 2-4 раза в сутки (при тяжёлых обострениях – до 6 раз в сутки).

Одновременно интенсификация бронхолитической терапии может достигаться за счет внутривенного введения теофиллина (плазменная концентрация 12-18 мг/л), внутривенного введения метилпреднизолона, а также антибиотиков по показаниям.

## **МУКОЛИТИЧЕСКАЯ И МУКОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ**

Использование в качестве муколитических средств протеолитических ферментов при ХОБЛ недопустимо в связи с высоким риском развития серьёзных побочных эффектов – кровохаркания, аллергии, бронхоконстрикции [13].

Используются следующие муколитические и мукоурегирующие средства:

✓ Амброксол (Амробене, Амброгексал, Лазолван, Мукосольван) – 30,0 (60,0) мг два раза в день. Возможно сочетание в пределах суточных дозировок с энтеральным применением. Продолжительный приём ЛС значительно уменьшает частоту и тяжесть обострений ХОБЛ.

✓ Ацетилицистеин (20%-ный раствор) – 3-5 мл 2-3 раза в день, или N-ацетилицистеин (Флуимуцил) – 300 мг (3 мл раствора) 2 раза в сутки.

При сочетании необходимости муколитической терапии и инфекционного процесса в ТБД целесообразно применение комбинированного ЛС ацетилицистеина и тиамфеникола (антибиотика широкого спектра действия):

✓ Флуимуцил-антибиотик ИТ – по 2,5 мл готового раствора 2 раза в день.

## **АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

В настоящее время доказана эффективность ингаляционного тобрамицина и колестицина в эрадикации *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом. У пациентов с ХОБЛ при колонизации дыхательных путей синегнойной палочкой также возможно успешное применение этих антибиотиков. Другие антибактериальные средства не показали преимуществ в лечении инфекционного обострения ХОБЛ, вызванного другими микроорганизмами, перед их системным введением [13].

Перед ингаляцией антибиотика обязательно назначаются  $\beta_2$ -агонисты через небулайзер. Антибактериальная терапия должна сопровождаться меро-

приятными по улучшению реологических свойств мокроты и облегчению ее отхождения. Желательно применение амброксола.

## **ТЕРАПИЯ ИГКС**

Показанием для кортикостероидной терапии при ХОБЛ является снижение  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного (тяжелое/крайне тяжелое течение ХОБЛ), повторяющиеся обострения заболевания – 3 и более обострения за последние три года. Ингаляция ИГКС проводится через 30 минут после применения бронхолитика.

✓ Будесонид (Пульмикорт) – 0,5-1,0 мг 2 раза в день.

## **ИНГАЛЯЦИОННАЯ БРОНХОСАНАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ**

Ингаляционная бронхосанационная терапия направлена на улучшение эвакуации секрета из трахеобронхиального дерева. Проводится 1-3 раза в сутки преимущественно в утренние часы. Используются слабощелочные дегазированные минеральные воды («Боржоми», «Нарзан») или физиологический раствор хлорида натрия. После ингаляции необходимо применение дыхательной гимнастики с элементами форсированного выдоха, целесообразно сочетать с вибромассажем (самомассажем) [13].

С осторожностью применять гипертонические растворы из-за возможного значительного увеличения количества мокроты и усугубления бронхообструкции. Применяется при крайне вязкой скудной мокроте.

✓ 2-3%-ный раствор NaCl – 4-5 мл утром через небулайзер.

У пациентов с тяжелой одышкой и плохим ответом на стандартную терапию возможно применение морфина или фентанила через небулайзер

## **ОСТРЫЙ БРОНХИТ (ТРАХЕОБРОНХИТ ИЛИ ТРАХЕИТ)**

Применение небулайзерной терапии при остром бронхите (ОБ) возможно по следующим направлениям [13]:

- ✓ этиологическая терапия;
- ✓ мукорегулирующая терапия, в т.ч. ингаляционная фитотерапия;
- ✓ бронхолитическая терапия (при необходимости);
- ✓ противокашлевая терапия (при необходимости).

При вирусных бронхитах показано применение (наиболее эффективно в первые 2-3 дня от начала заболевания) интерферона лейкоцитарного человеческого.

✓ Интерферон – для ингаляции содержимое ампулы растворяют в 5 мл физиологического раствора; 1-2 ингаляции в день, всего 2-3 дня (при сопутствующем поражении верхних дыхательных путей предпочтительно использование маски).

При бактериальных бронхитах возможно ингаляционное применение антибиотиков. Использование антибиотиков в небулайзерной терапии лёгкого и среднетяжёлого острого бактериального бронхита позволяет избежать их системного применения; создать более высокую концентрацию в участке воспаления при использовании меньшей дозы, а значит, и снизить частоту побочных эффектов.

✓ Диоксидин (Хиндиокс) – 100-300 мг 2 раза в день.

✓ Гентамицин – по 40 мг (2 мл) ингаляционно 2 раза в день или Аммикацин.

При отсутствии эффекта в течение 3 дней стоит перейти на другие группы неингаляционно применяемых АБ. Во всех случаях применения АБ при ОБ желательное применение Амброксола.

✓ Амброксол (Амбробене, Амброгексал, Лазолван, Мукосольван) – 30 (60) мг 2 раза в день (возможно сочетание в пределах суточных дозировок с энтеральным применением).

При густой, плохо отделяющейся мокроте показано применение муколитиков:

✓ Ацетилцистеин (20%-ный раствор) – 3-5 мл 2-3 раза в день.

✓ N-ацетилцистеин (Флуимуцил) – 300 мг (3 мл раствора) 2 раза в сутки.

✓ Флуимуцил-антибиотик ИТ (при бактериальном процессе) – по 2,5-5,0 мл готового раствора 2 раза в день.

При мучительном сухом кашле без признаков бронхообструкции и не тяжёлом течении возможно применение отхаркивающих средств резорбтивного действия. Использование фитопрепаратов желательнее в виде готовых лекарственных форм:

✓ Ротокан. Раствор для ингаляций готовят путём разведения 1 чайной ложки ротокана в 100 мл физиологического раствора хлористого натрия. Ингалируют по 4-5 мл 2-3 раза в день.

✓ Бронхосан – по 3-4 мл (развести в 3 мл дистиллированной воды).

При обструктивном бронхите с явлениями бронхоспазма применяется комбинированное ЛС Беродуал:

✓ Беродуал – 1 мл/ 20 капель 2-3 раза в сутки.

При изолированных трахеитах возможно применение вышеперечисленной терапии (за исключением муколитической и бронхолитической терапии), а при мучительном сухом кашле целесообразно применение лидокаина. Лидокаин, обладая местными анестезирующими свойствами, снижает чувствительность кашлевых рецепторов и эффективно подавляет кашлевой рефлекс.

✓ Лидокаин 2%-ный – 1мл (в 4-5 мл изотонического раствора) 2-6 раз в сутки.

## **ПНЕВМОНИЯ**

Небулайзерная терапия при пневмонии [13] показана в случае присоединения острого бронхита или обострения хронического (см. выше). В других случаях она нецелесообразна (кроме ингаляционного применения Амброксола, и в тяжёлых случаях, требующих применения иммуномодуляторов).

✓ Амброксол (Амбробене, Амброгексал, Лазолван, Мукосольван) – 30,0 (60,0) мг 2 раза в день.

✓ Лейкинферон – 1 мл лейкинферона в 5 мл физиологического раствора. Сочетают с внутримышечным введением. Первая неделя с интервалом в 2 дня – утром ингаляционно, вечером введение ЛС внутримышечно. В последствие в течение 1-2 недель используют только внутримышечный способ введения ЛС 2 раза в неделю.

## **БРОНХОЭКТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ (БЭБ)**

Лечение БЭБ [13] с использованием небулайзера проводится в зависимости от распространённости и степени тяжести, состоит из трёх направлений и направлено на улучшение дренажа в поражённых отделах:

- ингаляционная бронхосанационная терапия;
- муколитическая и мукорегулирующая терапия;
- антибактериальная терапия (периодически по показаниям).

Все три направления ингаляционной терапии описаны в разделе ХОБЛ (см. выше). При лёгком течении БЭБ терапия проводится только в периоды обострений. При среднетяжёлом и тяжёлом течении ингаляционная бронхосанационная терапия должна проводиться ежедневно при необходимости с добавлением периодически муколитиков и использованием позиционного (постурального) дренажа.

✓ Ацетилцистеин (20%-ный раствор) – 3-5 мл 1-3 раза в день.

✓ N-ацетилцистеин (Флуимуцил) – 300 мг (3 мл раствора) 2 раза в сутки.

В силу частого использования антибиотиков при БЭБ применение рекомендуемых выше АБ должно быть основано на данных чувствительности к ним.

Существует несколько правил при использовании ингаляционных антибиотиков с целью предотвращения развития антибиотикорезистентности патогенной микрофлоры у пациентов с БЭБ и муковисцидозом:

- после каждого сеанса необходимо тщательно промывать резервуар небулайзера от антибиотика с использованием моющих средств;
- смена мундштука и резервуара производится каждые 3 месяца;

- при использовании в условиях стационара проводить разделение потоков пациентов, дыхательные пути которых колонизированы *P. aeruginosa* или *Burkholderia cepacia*;
- проводить ингаляцию у открытого окна (в домашних условиях) или использовать фильтры, располагающиеся у выходного отверстия.

## **ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ**

Ингаляционная терапия трахеобронхиальной дискинезии заключается в купировании воспаления слизистой, подавлении мучительного приступообразного кашля и при необходимости антибактериальной терапии [13]:

✓ Лидокаин 2%-ный 1 мл + дексаметазон 2 мг + диоксидин 100-200 мг (развести до 5 мл изотоническим раствором) – 2 раза в сутки 5-7 дней.

## **НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ**

Ниже представлены схемы НТ при различных заболеваниях ЛОР-органов [14].

### **Острый ринит**

Небулайзерные ингаляции – сложные с фурацилином, физраствором, 2% содовым раствором, настоями антисептических и отхаркивающих трав (зверобой, шалфей, ромашка, чабрец, душица, мать-и-мачеха) 3-4 раза в сутки, с ринофлуимуцилом (N-ацетилцистеином) или амброксолом, с ротоканом.

### **Хронические риниты**

*Катаральный ринит.* Небулайзерные ингаляции иммуномодуляторов, антибиотиков, антисептиков, фитопрепаратов, минеральной воды «Боржоми», «Нарзан», физраствора, настоя ромашки, шалфея.

*Атрофический ринит.* Небулайзерные ингаляции – масляные через нос (шиповника, персиковое, оливковое с добавлением масла витамина А), 0,9% раствора хлористого натрия, 2% раствора гидрокарбоната натрия, протеолитических ферментов, биостимуляторов (2 мл 0,01% раствора гумизола или 5 мл 0,1% пелоидина на одну ингаляцию один раз в день), фитоингаляции.

*Вазомоторный ринит.* Небулайзерные ингаляции фитопрепаратов, вяжущих средств, 0,9% раствора хлористого натрия.

*Аллергический ринит.* Небулайзерные ингаляции будесонида.

### **Синуситы**

Ингаляции через небулайзер: 0,9% хлористого натрия, 2% раствора гидрокарбоната натрия, антибактериальные, муколитические, фитоингаляции; сложные ингаляции с фурацилином по 10 мл на 1 ингаляцию.

### **Острый тонзиллит**

Небулайзерные ингаляции диоксидина, антисептиков, 2% раствора гидрокарбоната натрия, ротокана, иммуномодуляторов, противогрибковых средств.

### **Острый фарингит**

Небулайзерные ингаляции антисептиков, муколитиков, 1% раствора диоксидина, 2% раствора гидрокарбоната натрия, 0,9% раствора хлористого натрия, сока каланхоэ (5 мл на ингаляцию), интерферона, фитопрепаратов.

### **Хронический фарингит**

*Гипертрофическая форма.* Небулайзерная терапия – настой шалфея, ромашки, биогенные стимуляторы (сок каланхоэ, 0,01% раствор гумизола, 0,1% раствор пелоидина), масло шиповника.

*Атрофическая форма.* Небулайзерная терапия – минеральная вода «Ессентуки», протеолитические ферменты, биогенные стимуляторы, масляные ингаляции (облепиховое, персиковое – через 15-20 минут после ингаляций с протеолитическими ферментами).

### **Острый ларингит**

Небулайзерные ингаляции – щелочные, антибиотики, антисептики, муколитики, фитопрепараты, интерферон, суспензия гидрокортизона.

### **Хронический ларингит**

*Катаральный.* Небулайзерные ингаляции аэрозолей антибиотиков, антисептиков, 0,9% раствора хлористого натрия, 2% раствора гидрокарбоната натрия, муколитиков и отхаркивающих, фитопрепаратов, гормонов, протеолитических ферментов.

*Гипертрофический.* Небулайзерные ингаляции ротокана, 1% раствора диоксидина, протеолитических ферментов, 0,9% раствора хлористого натрия, 2% раствора гидрокарбоната натрия, муколитиков, отхаркивающих, фитопрепаратов, гормонов.

*Атрофический.* Щелочные и масляные (масло шиповника, персиковое, оливковое с добавлением масла витамина А) ингаляции, ингаляции аэрозолей протеолитических ферментов (химопсин, химотрипсин и др.).

## **ДРУГИЕ СЛУЧАИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕБУЛАЙЗЕРОВ**

### *1. Методики индуцированной мокроты*

✓ используется 4%-ный раствор гидрокарбоната или гипертонического раствора хлорида натрия (2,7%) 5-10 мл через небулайзер (обычно ультразвуковой) с последующим откашливанием через 10-30 минут после трёх форсированных выдохов.

✓ ингаляция гипертонического солевого раствора хлорида натрия в возрастающей концентрации 3%, 4% и 5% в течение 5-30 мин, во время или после которой пациент пытается откашлять мокроту [16].

До и после каждого сеанса ингаляции проводится измерение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ<sub>1</sub>). Начинают ингаляцию с 3% раствора хлорида натрия, которую проводят в течение 7 минут. При хорошей переносимости переходят на ингаляцию 4%, а затем и 5% раствора, также в течение 7 минут. При снижении показателя ОФВ<sub>1</sub> на 10%, концентрацию гипертонического раствора больше не повышают, при снижении ОФВ<sub>1</sub> на 20% или при появлении респираторных симптомов (удушье, свистящее дыхание) ингаляцию прекращают. Общее время ингаляции не превышает, таким образом, 30 минут.

После первого сеанса ингаляции и в дальнейшем после каждого последующего сеанса пациенты должны тщательно полоскать рот и глотку и стараться откашлять мокроту в специальную посуду. При получении удовлетворительного образца мокроты процедуру прекращают. Первый образец мокроты часто нерепрезентативен по микрофлоре нижним дыхательным путям и поэтому удаляется. Последующий материал направляется для микробиологического и цитологического анализа. Микробное число обнаруживаемых микроорганизмов меньше, чем при исследовании бронхоальвеолярного лаважа.

Следует применять с осторожностью у пациентов с хроническим поражением трахеобронхиального дерева из-за возможного значительного увеличения количества мокроты и появления (усугубления) бронхообструкции.

Для уменьшения риска тошноты и рвоты пациенты должны воздерживаться от пищи как минимум 2 часа. Следует снять зубные протезы. Тщательное очищение полости рта (языка, зубов, десен, щек) необходимо для удаления налета, который может маскировать *P. carinii*.

### *2. Подготовка к фибробронхоскопии (ФБС)*

Традиционным для методик анестезии и подавления кашлевого рефлекса при подготовке к бронхоскопии является

✓ ингаляция 4 мл лидокаина 2%-ного через маску (при поверхностном дыхании и задержкой дыхания на вдохе на 2 секунды) непосредственно перед процедурой.

Интервал между ингаляцией и началом бронхоскопии – не более 5 минут. Доза лидокаина, используемого непосредственно в процессе ФБС, должна быть снижена.

Проведение адекватного бронхоальвеолярного лаважа невозможно без ингаляции лидокаина. Используется 6 мл 2%-ного лидокаина через загубник при углубленном дыхании непосредственно перед процедурой.

При проведении бронхоскопии пациентам с бронхообструктивной патологией необходимо назначение бронхолитических средств (предпочтительно использовать Атровент) за 30 минут до ФБС для профилактики бронхоспазма во время или после бронхоскопии.

## **9. НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ХОБЛ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ**

Длительное табакокурение, гипоксия, синдром апноэ во сне и другие факторы обуславливают частое развитие у пациентов с ХОБЛ сердечно-сосудистых заболеваний. По данным R.Reynolds и соавт. [61], около 50% пациентов с ХОБЛ имеют сопутствующие ИБС, АГ или сердечную недостаточность (СН).

Согласно эпидемиологическим данным у пациентов с ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2-3 раза [39, 64]. Показано, что снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на каждые 10% сопровождается приростом риска сердечно-сосудистых событий на 20%, а риск сердечно-сосудистой смертности на 28% у пациентов с легкой и умеренной степенью ХОБЛ [66].

Частота артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с ХОБЛ составляет в среднем 34%, ишемической болезни сердца – 47,5%. Течение АГ у пациентов с бронхолегочными заболеваниями имеет особенности: повышенная вариабельность АД, более значительное повышение среднего АД в ночное время, превалирование типов non-dipper и night-picker. У этих пациентов достоверно чаще выявляется диастолическая дисфункция и концентрическая гипертрофия и ремоделирование миокарда [8].

Большой проблемой в лечении пациентов с сочетанием ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний является наличие побочных эффектов на сердечно-сосудистую систему ряда лекарственных средств, применяемых в терапии бронхообструктивного синдрома.

Адренергический эффект  $\beta_2$ -агонистов приводит к учащению ритма сердца, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может провоцировать развитие тахикардий, приступы стенокардии, острую коронарную недостаточность, повышение артериального давления. При сочетании с диуретиками, метилксантинами, ГСК, сердечными гликозидами возрастает риск гипокалиемии и нарушений сердечного ритма. Показано, что даже однократный прием  $\beta_2$ -агонистов может привести к снижению уровня калия в плазме крови на 0,36 ммоль/л [65].

Все указанные побочные эффекты в значительной мере связаны с использованием высоких доз ЛС для небулайзерной терапии (например, доза сальбутамола, приходящегося на одну ингаляцию, в среднем составляет 2,5-5 мг). Так, по данным D.H. Au и соавторов [24], количество ингалируемых доз  $\beta_2$ -агониста короткого или пролонгированного действия тесно ассоциировано с риском возникновения острых коронарных синдромов и urgentных госпитализаций.

Следует отметить, что тенденция относительного повышения риска возникновения коронарных событий может быть опосредована тяжестью самой ХОБЛ, а не применением  $\beta_2$ -агонистов. В ряде случаев устранение бронхиальной обструкции и гипоксии может привести к улучшению питания миокарда.

Вопрос о повышении кардиоваскулярного риска на фоне приема  $\beta_2$ -агонистов остается спорным. Некоторые авторы отмечают повышение риска инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии [25] и внезапной сердечной смерти [43] и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [65], в т.ч. у пациентов с исходной сердечной недостаточностью [26]; другие не отмечают подобной зависимости.

M. Bermingham и соавт. [23] в ретроспективном исследовании пациентов с сердечной недостаточностью показали следующее. У пациентов, принимающих  $\beta_2$ -агонисты, достоверно повышена смертность по сравнению с людьми, не принимавшими данные ЛС. Эти пациенты были старше, чаще мужчины, курильщики, страдающие ХОБЛ и бронхиальной астмой. Однако при рандомизации участников исследования по возрасту, полу, принимаемым лекарственным средствам, стажу курения, наличию ХОБЛ и уровню натрий-уретического пептида общая смертность была одинаковой у лиц, принимавших и не принимавших  $\beta_2$ -агонисты.

В другом исследовании у пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией было отмечено повышение риска инфаркта миокарда при приеме ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов при наличии сопутствующей ишемической болезни сердца [73].

В целом, при использовании  $\beta_2$ -агонистов короткого действия у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда, стенокардией напряжения, артериальной гипертензией, декомпенсированным сахарным диабетом следует учесть отношение польза/риск. ЛС назначается под контролем состояния пациента, ЧСС, АД; пациента информирует о недопустимости превышения указанных дозировок ЛС. Для нивелирования тахикардии возможно использовать кардиоселективные  $\beta$ -блокаторы (бисопролол, карведилол, небиволол).

Особую осторожность следует проявлять при использовании  $\beta_2$ -агонистов у пациентов с удлиненным интервалом QT (риск внезапной смерти); на фоне лечения необходим контроль ЭКГ. К удлинению интервала QT также могут приводить метаболические расстройства (гипокалиемия, гипо-

кальциемия, гипомagneзиемия), прием некоторых антиаритмических лекарственных средств – хинидин, амиодарон, соталол, дизопирамид, а также антибактериальные средства (макролиды, фторхинолоны, пентамидин), противогрибковые и антигистаминные ЛС.

Ингаляционные холинолитики являются предпочтительными у пациентов с ХОБЛ, особенно у лиц пожилого возраста. Однако в крупных рандомизированных исследованиях показано повышение риска сердечно-сосудистых событий (острых коронарных синдромов, сердечной недостаточности, аритмий сердца) [27] и смерти [62] у принимающих ипратропия бромид.

Повышение АД при приеме иГКС является довольно редким побочным эффектом. Системное действие ГКС может встречаться при приеме больших доз в течение продолжительного времени. С другой стороны, иГКС способны снижать концентрацию СРП и некоторых провоспалительных цитокинов, тем самым оказывая положительное влияние на течение ХОБЛ, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности [44, 45, 46, 67, 68]. Как показано, использование иГКС в дополнение к бронходилатирующей терапии у пациентов с тяжелой или очень тяжелой ХОБЛ способствует снижению частоты обострений ХОБЛ без существенного влияния на смертность, что, однако, сопровождается повышением риска пневмоний и кандидоза полости рта [69]. Прием низких доз иГКС ассоциирован с низкой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью у пациентов с ХОБЛ [54, 62].

#### *Особенности схем лечения*

При сочетании АГ с ХОБЛ необходимо избегать назначения антигипертензивных ЛС, которые могут усилить бронхоспазм. В связи с этим противопоказано применение неселективных  $\beta$ -блокаторов. Под контролем бронхиальной проходимости следует назначать селективные  $\beta$ -блокаторы, диуретики. Средствами выбора остаются антагонисты кальция, ингибиторы АПФ (не вызывающие брадикининный кашель), антагонисты рецепторов к ангиотензину,  $\alpha$ -блокаторы.

В нашем исследовании участвовал 81 пациент с обострением ХОБЛ легкой ( $n=6$ ), средней ( $n=54$ ) и тяжелой ( $n=21$ ) степени. Пациентам проводилось клиническое обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, спирометрия), ежедневно больным измеряли уровень артериального давления (АД), пиковую скорость выдоха (ПСВ). Пациенты с ХОБЛ получали бронхолитики (ингаляционно – сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид; аминофиллин), по показаниям муколитики, антибиотики (ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, цефазолин, цефотаксим) и глюкокортикостероиды; при наличии артериальной гипертензии также дополнительно антигипертензивные средства (эналаприл 5-

40 мг/сут, лизиноприл 5-10 мг/сут, гипохлортиазид 12,5-50 мг/сут, индапамид 2,5 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут, дилтиазем 180 мг/сут).

Оценка выраженности одышки проводилась по шкале MRC, кашля – количественным методом, в котором учитывалась интенсивность и частота кашля (от 1 до 3 баллов).

В 1-е сутки от поступления в стационар и на 7-14 дни лечения у пациентов исследовалась агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) на агрегометре «СОЛАР» AP-2110 по методу Борна, используя в качестве индуктора агрегации 0,1% раствор адреналина в конечном разведении 0,05 мг/мл. Адгезия лейкоцитов (АЛ) измерялась на волокнистом фильтре по разнице коэффициентов светопропускания после 20-минутной инкубации с помощью агрегометра AP-2110 «СОЛАР». Деформируемость эритроцитов в бестромбоцитарной плазме (ДЭпл) и физиологическом растворе (ДЭфр) определяли по скорости прохождения суспензии с гематокритом 5 по пористым фильтрам.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета статистических программ Statistica 7.0 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Оценку эффективности терапии проводили у пациентов с умеренной (1-я группа) и тяжелой (2-я группа) степенями ХОБЛ. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ.

Показатель	1-я группа (n=54)	2-я группа (n=21)	p
Возраст, лет	65,3 (59,6-72,0)	62,3 (56,4-65,0)	0,038
Длительность ХОБЛ, лет	17,0±13,6	14,4±11,3	0,45
Выраженность одышки по шкале MRC при поступлении, баллы	3,13±0,99	3,78±0,88	0,022
Выраженность кашля при поступлении, баллы	2,00±0,44	1,88±0,60	0,39
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	26,6±5,5	27,9±6,1	0,39
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	141,9±22,1	143,6±20,6	0,83
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	87,5±11,0	89,3±12,7	0,87
Пиковая скорость выдоха при поступлении, л/мин	29,6 (21,9-55,0)	27,7 (21,9-34,4)	0,16
Гемоглобин крови, г/л	144,6±13,4	149,0±20,3	0,14
Лейкоциты крови, кл/10 <sup>9</sup>	10,1±4,1	10,3±3,1	0,46
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	16,0±12,3	10,0±10,3	0,02
Степень агрегации ЛТС при посту-	8,7 (3,6-23,5)	5,45 (1,6-8,9)	0,12

плении, %			
Скорость агрегации ЛТС при поступлении, %/мин	6,0 (3,6-14,4)	3,3 (2,0-9,4)	0,12
Адгезия лейкоцитов при поступлении, усл. ед.	6,7 (2,6-10,0)	6,6 (0,8-10,9)	0,83
ДЭпл, сек	42,7 (37,7-48,6)	37,4 (32,7-48,6)	0,44
ДЭфр, сек	22,6 (20,0-27,4)	23,5 (20,5-26,6)	0,76

Были оценены изменения клинических данных и показателей агрегации клеточных элементов крови и деформируемости эритроцитов у пациентов, получавших бронхолитики (беродуал 40 капель 3 раза в сутки, атровент 0,5 мг 3 раза в сутки) через дозированные аэрозольные ингаляторы (n=37) и компрессорный небулайзер (n=25).

Отмечено, что при использовании бронхолитиков через небулайзер происходило более быстрое уменьшение одышки на 2 балла по шкале MRC (в среднем на  $3,2 \pm 0,5$  сутки) по сравнению с теми, кто получал их через ДАИ ( $5,1 \pm 0,7$  суток),  $p < 0,05$ . Отмечена тенденция большего повышения ПСВ в процессе лечения атровентом и беродуалом через небулайзер, по сравнению с группой пациентов, использовавших ДАИ, артериальное давление при этом не повышалось (таблица 2).

Статистически значимых изменений агрегации ЛТС, адгезии лейкоцитов, деформируемости эритроцитов при использовании различных ингаляторов в обеих группах не получено (таблица 3).

При использовании атровента и беродуала через небулайзер у 3 (8,8%) пациентов было выраженное сердцебиение, повышение артериального давления и усиление одышки, что явилось причиной их отказа от небулайзерной терапии.

Таким образом, небулайзерная бронхолитическая терапия позволяет более быстро снять бронхиальную обструкцию у пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению с использованием ДАИ.

Таблица 2 – Изменения артериального давления и ПСВ у пациентов различных групп, принимавших бронхолитики через ДАИ или небулайзер

Показатель	1-я группа			РдИИ/ нт	2-я группа			РдИИ /лт
	ДАИ, n=26	НТ, n=11	$\chi^2$		ДАИ, n=10	$\chi^2$	НТ, n=10	
САД, мм рт. ст.	146,2±24,7 0,006	141,4±17,9	0,07	0,55	146,0±22,6	0,02	141,5±20,6	0,02
ДАД, мм рт. ст.	90,8±12,2 0,004	85,0±5,9	0,14	0,056	89,5±15,4	0,06	90,0±10,5	0,046
ПСВ, % от должного	29,4 (21,9-67,5) 0,036	25,3 (19,8-37,8)	0,06	0,27	30,5 (22,3-38,6)	0,48	26,7 (21,6-28,7)	0,6
САД, мм рт. ст.	129,6±16,1	124,5±17,5		0,41	127,0±12,5		121,5±12,5	0,34
ДАД, мм рт. ст.	80,8±10,0	79,1±9,4		0,64	79,0±5,7		77,5±8,6	0,86
ПСВ, % от должного	35,0 (24,7-66,3)	42,2 (27,2-46,4)		0,97	32,1 (24,7-42,2)		26,8 (20,1-30,3)	0,15

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПСВ – пиковая скорость выдоха, РдИИнт – статистическая значимость между показателями на фоне бронхолитической терапии с помощью ДАИ или небулайзера (по критерию Манна-Уитни),  $\chi^2$  – статистическая значимость между показателями до и после лечения (по критерию Вилкоксона).

Таблица 3 – Изменения агрегации ЛПС, адгезия лейкоцитов, деформируемости эритроцитов у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ, использовавших различные типы ингаляционных устройств

Показатель	1-я группа			$\chi^2$	РДАН НТ	2-я группа			РДАН ЛНГ			
	ДАИ, n=26	$\chi^2$	НТ, n=11			ДАИ, n=10	$\chi^2$	НТ, n=10		$\chi^2$		
При поступлении	Степень агрегации ЛПС, %	18,2 (3,6-27,2)	0,89 (2,6-9,6)	4,3 (2,6-9,6)	0,59	0,19	3,65 (1,4-5,6)	-	6,6 (1,6-9,6)	0,08	0,15	
	Скорость агрегации ЛПС, %/мин	8,1 (4,8-15,2)	0,5 (8,2)	3,8 (2,0-8,2)	0,29	0,27	3,2 (2,0-6,0)	-	3,0 (1,4-14,8)	0,5	0,72	
	Адгезия лейкоцитов, усл. ед.	5,25 (2,75-10,75)	0,2 (12,3)	9,4 (7,4-12,3)	0,07	0,059	8,8 (5,4-10,9)	-	2,5 (0,7-21,6)	0,59	0,44	
	ДЭпл, сек	43,4 (40,2-51,4)	0,4 (47,9)	43,8 (37,3-47,9)	0,89	0,95	37,35 (33,7-50,85)	0,72	39,85 (32,7-46,3)	0,61	0,97	
	ДЭфр, сек	21,75 (19,5-27,3)	0,97 (27,3)	22,9 (19,3-27,3)	0,22	0,83	23,75 (21,6-26,1)	0,14	20,55 (18,7-26,0)	0,73	0,09	
	К концу лечения	Степень агрегации ЛПС, %	8,5 (5,95-13,8)	15,9 (3,8-52,4)	15,9 (3,8-52,4)	0,87	0,87	36,4 (1,7-71,1)	-	5,3 (4,5-14,6)	0,97	0,32
		Скорость агрегации ЛПС, %/мин	4,1 (3,2-13,9)	8,9 (4,7-27,8)	8,9 (4,7-27,8)	0,61	0,61	19,8 (3,4-36,2)	-	5,5 (2,6-13,6)	0,32	0,83
		Адгезия лейкоцитов, усл. ед.	11,2 (4,1-19,0)	5,15 (3,7-5,35)	5,15 (3,7-5,35)	0,16	0,16	13,3 (2,3-14,3)	-	3,6 (3,1-16,6)	0,83	0,03
		ДЭпл, сек	40,85 (37,2-42,4)	40,2 (39,7-47,2)	40,2 (39,7-47,2)	0,93	0,93	45,5 (44,9-46,4)	-	40,8 (32,2-44,3)	0,03	0,46
	ДЭфр, сек	23,45 (17,6-24,8)	22,9 (22,5-25,7)	22,9 (22,5-25,7)	0,52	0,52	24,4 (18,1-25,1)	-	19,0 (16,6-24,7)	0,46	0,32	

Примечание: ЛПС – лейкоцитарно-тромбоцитарная суспензия, ДЭпл и ДЭфр – деформируемость эритроцитов в бес-тромбоцитарной плазме и физиологическом растворе соотв., РДАННГ – статистическая значимость между показателями на фоне бронхолитической терапии с помощью ДАИ или небулайзера (по критерию Манна-Уитни),  $\chi^2$  – статистическая значимость между показателями до и после лечения (по критерию Вилкоксона).

## 10. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Побочные эффекты при использовании небулайзера в основном обусловлены действием лекарственных средств. Риск неблагоприятных эффектов увеличивается по мере того, как повышается концентрация действующего ЛС в растворе во время процедуры вследствие испарения воды. Оставшаяся жидкость с высокой концентрацией ЛС может привести к раздражению полости рта, глотки, носа. Возможно появление более тяжелых побочных эффектов, как нарушение ритма сердца и судороги.

Частое и глубокое дыхание может вызвать головокружение у пациента.

## 11. ВЫБОР НЕБУЛАЙЗЕРА

При приобретении небулайзера нужно четко представлять себе цели и задачи его применения в будущем: так, для работы в стационаре требуется большая мощность небулайзера, время непрерывной работы, возможность закупки сменных компонентов (мундштуков, масок, резервуаров) и проведения дезинфекции и др. Физико-химические свойства используемых лекарственных средств также обуславливают выбор определенного типа небулайзера (таблица 3).

Таблица 3. Рекомендуемые небулайзеры при использовании различных растворов

Лекарственное средство для ингаляции	Тип небулайзера		
	компрессионный	меш-небулайзер	ультразвуковой
Ипратропиума бромид	+	+	+
Сальбутамол	+	+	+
Фенотерол	+	+	+
Беродуал	+	+	+
Будесонид	+	+	-
Колистин	+	+	-
Флуимуцил	+	+	-
Амброксол	+	+	нет данных
Ацетилцистеин	+	+	нет данных
Флуимуцил-антибиотик	+	+	-
Тобрамицин	+	+	-
Дорназа альфа	+	+	нет данных
Физиологический раствор NaCl	+	+	+

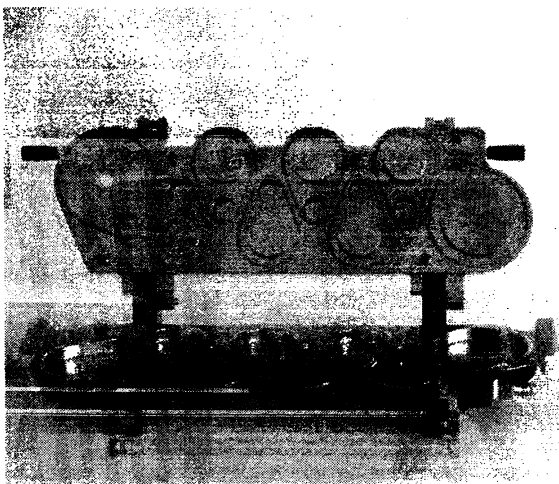
Основные требования к компрессорным небулайзерам изложены в Европейском стандарте по небулайзерной терапии "prEN 13544-1" (2001 г.) [16]:

- 50% и более генерируемых частиц аэрозоля должны иметь размер менее 5 мкм (так называемая "респираторная фракция");
- остаточный объем лекарственного вещества после ингаляции – не более 1,0 мл;
- время ингаляции – не более 15 мин при объеме раствора 5,0 мл;
- рекомендуемый поток – не более 10 л/мин, давление – 2-7 бар;
- производительность – не менее 0,2 мл/мин.;

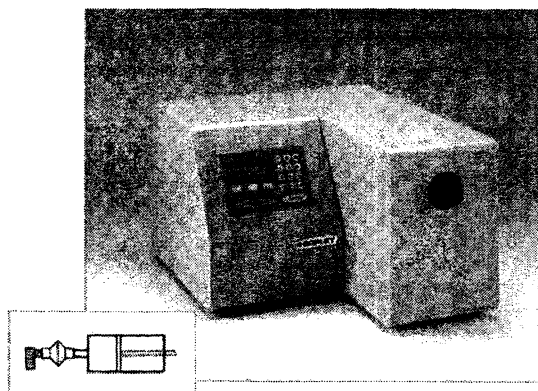
- максимальную эффективность ингаляционной терапии обеспечивают небулайзеры, активируемые вдохом пациента (в таких небулайзерах на пике вдоха пациента при скорости инспираторного потока 30-100 л/мин доля частиц с аэродинамическим размером менее 5 мкм достигает более 80%) и снабженные прерывателем потока в фазе выдоха пациента;

- небулайзер должен быть протестирован и сертифицирован в соответствии с Европейскими стандартами "prEN 13544-1" (2001 г.) для небулайзеров (на основе использования метода низкочастотной каскадной импакции – рисунок 8). Следует иметь в виду, что результаты тестирования приборов, согласно протоколам Comite European de Normalisation (CEN), *in vitro* не всегда соответствует результатам, получаемым *in vivo*.

Низкочастотный каскадный импактор имеет в своем составе несколько фильтров, диаметр отверстий которых в ходу потока уменьшается. При прохождении рабочего раствора более крупные частицы вследствие своих размеров и особенностей аэродинамики оседают быстрее. Химический и гравиметрический анализ ЛС, осевшего на каждом из фильтров, позволяет наиболее полно определить состав ингалированной дозы (концентрацию ЛС и размер респираторных частиц).



*Рисунок 8 – Каскадный импактор [30]*



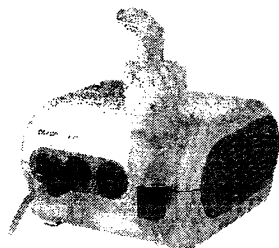
*Рисунок 9 – автоматический дыхательный симулятор BRS 1000*

Существует прибор (рисунок 9) для тестирования небулайзера, который симулирует дыхательный паттерн взрослого человека: общий объем «вдыхаемого» воздуха – 500 мл, частота – 15 в минуту, отношение вдоха-выдоха – 1:1, кривая вдоха и выдоха – синусоида.

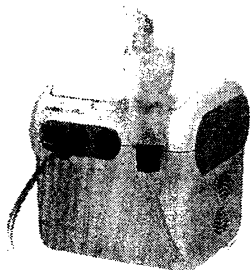
В настоящее время на рынке медицинской техники Республики Беларусь представлены небулайзеры различных типов. Зарегистрированы ингаляционные устройства, предназначенные как для стационаров, так и для индивидуального пользования (бытовые). Ниже приведены сведения лишь некоторые из представленных на рынке небулайзеров.

#### **Небулайзер компрессорный Omron CompAIR NE-C28-E (Япония)**

- средний размер частиц 3 мкм;
- уровень шума при работе 60 дБ (на расстоянии 1 м);
- максимальная емкость резервуара 7 мл;
- скорость распыления – 0,4 мл/мин.



### Небулайзер компрессорный Omron ComAIR Pro C29 (Япония)



- технология виртуальных клапанов в небулайзерной камере и загубнике, что предотвращает потерю аэрозоля при ингаляции;
- средний размер частиц 3 мкм;
- неограниченное время работы компрессора;
- уровень шума при работе 60 дБ (на расстоянии 1 м);
- максимальная емкость резервуара 7 мл;
- скорость распыления – 0,4 мл/мин;
- влагозащитный переключатель предотвращает риск попадания воды или лекарства (возможно кипячение, автоклавирование и химическая обработка камеры).

### Компрессорный небулайзер Microlife NEB 50 (Швейцария)



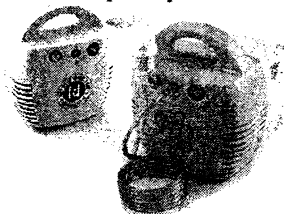
- размер частиц от 2 до 5 мкм;
- скорость распыления – 0,3 мл/мин;
- объем резервуара – 6 мл;
- уровень шума – 53 дБ.

### Компрессорный небулайзер Microlife NEB 10 (Швейцария)



- размер частиц 1,8 – 4,17 мкм;
- скорость распыления – 0,55 мл/мин;
- уровень шума – 55 дБ;
- объем резервуара – 5 мл.

### Компрессорный ингалятор LD-211C (Китай)



- активируемый вдохом небулайзер;
- средний размер частиц – 3 мкм;
- скорость распыления – 0,2 мл/мин;
- максимальное время непрерывной работы – 20 минут;
- объем резервуара – 10 мл;
- уровень шума – 65 дБ.

### Ингалятор детский OMRON Micro AIR U22 (Япония)



- использование меш-технологии;
- скорость распыления – 0,25 мл/мин;
- средний размер частиц – менее 5 мкм;
- объем резервуара – 7 мл;
- уровень шума – бесшумный;
- вес – 97 г;
- работает под любым углом наклона;
- не нужно разводить лекарственное средство.

### Ингалятор (небулайзер) ультразвуковой Citizen CUN60 (Япония)



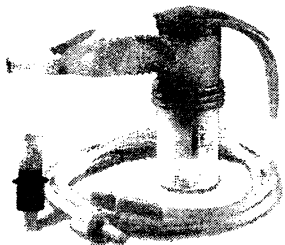
- регулируемая подача аэрозоля (3 уровня);
- размер частиц аэрозоля – 0,5-7 мкм;
- объем резервуара – 8 мл;
- частота ультразвука – 2,5 МГц;
- встроенный таймер.

### Небулайзер AERONEB PRO (Италия)



Небулайзер многократного использования. Может использоваться с любыми аппаратами искусственной вентиляции легких, а так же независимо. Совместим с любыми препаратами, в том числе с антибиотиками и суспензиями. Применен для любых режимов ИВЛ, включая высокочастотную вентиляцию и спонтанное дыхание.

## Небулайзер PARI LC SPRINT STAR (Германия)



Особая конструкция активируемого вдохом небулайзера способствует большему осаждению аэрозоля в периферических дыхательных путях, за счет повышения доли мелкодисперсной фракции.

- Подходит для пациентов со снижением объема вдоха при выраженной дыхательной недостаточности;

- Система клапанов вдоха и выдоха обеспечивает короткое время ингаляции и минимальные потери медикамента;

- Небулайзер оснащен системой контроля максимального инспираторного потока (PIF-Peak Inspiratory Flow control system): позволяет оптимизировать количество медикамента, доставляемого в легкие;

- Рекомендуется химическая или термическая дезинфекция, стерилизация в автоклаве при температуре до 137°C, 20 мин;

- Распыление медикамента без остаточного объема.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Использование небулайзеров в клинической практике / С.Н. Авдеев // Рос. мед. журн. – 2001. – Том 9. – № 5. – С. 189-201.
2. Авдеев, С.Н. Новое поколение небулайзеров / С.Н. Авдеев // Consilium Medicum, Пульмонология. – 2007. – Том 9. – № 10. – С. 5-9.
3. Авдеев, С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей / С.Н.Авдеев // Рос. мед. журн. – 2002. –Том 10. – № 5. – С. 255-261.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г.Чучалина. – М.: Атмосфера, 2002. – 160 с.
5. Гуревич, Г.Л. Небулайзерная терапия заболеваний органов дыхания / Г.Л. Гуревич. – Минск: «Универсалпресс», 2003. – 96 с.
6. Длительное ингаляционное введение Сурфактанта-VL для купирования рес-пираторного дистресс-синдрома взрослых, развившегося после реконструктивно-го вмешательства на брюшной аорте / Ю.Л. Шевченко [и др.] // Вестник хирургии. – 1999. – Т. 158. – № 3. – С. 72-75.
7. Жилин, Ю.Н. Небулайзерная терапия с применением ингалятора «БОРЕ-АЛ»: Метод. рекомендации для врачей / Жилин Ю.Н. – М, 2001. – 16 с.
8. Задионченко, В.С. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клинико-патогенетические особенности и возможности терапии / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева // Труды XV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 14-18 апреля, 2008. – Москва, 2009. – Том 1. – С. 207-224.
9. Лаптева, И.М. Небулайзерная терапия в пульмонологии / И.М. Лаптева // Мед. новости. – 2002. – № 7. – С. 59-61.
10. Овчаренко, С.И. Небулайзерная терапия тяжелой бронхиальной астмы / С.И. Овчаренко, О.А. Передельская // Рос. мед. журн. – 2002. – Т. 10. – № 1. – С. 24-29.
11. Применение небулайзеров в клинической практике. Методическое пособие. – Киев: НИФП АМНУ, 2006. – 32 с.
12. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – www.rceth.by.
13. Рузанов, Д.Ю. Небулайзерная терапия в практике терапевта: методические рекомендации / Д.Ю. Рузанов. – Минск: «Парадокс», 2008. – 31 с.
14. Садовский, В.И. Небулайзерная терапия заболеваний ЛОР-органов / В.И. Садовский, А.В. Черныш, В.А. Сорокин. – Минск: «УниверсалПресс», 2008. – 50 с.
15. Сурфактант VL при лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью / В.В. Ерохин [и др.] // 12-й Нацио-нал. конгр. по болезням органов дыхания. – Сб. рез. – М., 2002. – С. 284.
16. Татарский, А.Р. Роль небулайзеров в терапевтической практике / А.Р. Татарский, Е.В. Бобков, С.Л. Бабак // Consilium Medicum. – 2007. – Том 9. – № 3. – С. 70-77.

17. Хмельнова, Н.Г. Применение небулайзера при лечении хронической обструктивной болезни легких / Н.Г. Хмельнова, Е.М. Мелентьева // Тер. арх. – 2000. – Т.72. – № 3. – С. 50-55.

18. Червинская, А.В. Небулайзерная терапия – современная технология лечения дыхательных путей / А.В. Червинская // Рос. мед. журн. – 2001. – № 4. – С. 10-13.

19. Aerosolized cyclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection / A.T. Iacono [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – № 153. – P. 1451-1455.

20. Aerosolized ribavirin in patients with advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: a pilot study / C. Agusti [et al.] // Thorax. – 1993. – № 48. – P. 68-69.

21. Ahmedzai, S. Nebulized drugs in palliative care / S. Ahmedzai, C. Davis // Thorax. – 1997. – № 52(Suppl. 2). – P. S75-S77.

22. Allergic alveolitis in a 12-year-old boy: treatment with budesonide nebulizing solution / K.H. Carlsen [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 1992. – № 12. – P. 257-259.

23. Are beta2-agonists responsible for increased mortality in heart failure? / M. Bermingham [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – № 13 (8). – P. 885-891.

24. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction / D.H. Au [et al.] // Chest. – 2002. – № 121(3). – P. 846-851.

25. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction / D.H. Au [et al.] // Chest. – 2002. – № 121. – P. 846-851.

26. Baseline characteristics and outcomes of patients with heart failure receiving bronchodilators in the CHARM programme / N.M. Hawkins [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – № 12. – P. 557-565.

27. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD / S.S. Ogale [et al.] // Chest. – 2010. – № 137(1). – P. 13-19.

28. Changes of nebulizer output over years / P.J. Mercus [et al.] // Eur. Respir. J. – 1992. – № 5. – P. 488-491.

29. Cockcroft, D.W. Importance of evaporative losses during standardized nebulized inhalation provocation tests / D.W. Cockcroft, T.S. Hurst, B.P. Gore // Chest. – 1989. – № 96. – P. 505-508.

30. Comparison of drug delivery from conventional versus «Venturi» nebulizers / S.G. Devadason [et al.] // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – P. 2479-2483.

31. Denyer, J. Adaptive aerosol delivery in practice / J. Denyer // Eur. Respir. Rev. – 1997. – № 7. – P. 388-389.

32. Dessanges, J.F. Nebuliseurs / J.F. Dessanges // La Lettre du Pneumologue. – 1999. – ii: I- II.

33. Dhand, R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol / R. Dhand // Respir. Care. – 2002. – № 47. – P. 1406-1418.

34. Dolovich, M. New propellant-free technologies under investigation / M. Dolovich // J. Aerosol. Med. – 1999. – Vol 12. – P. S9-S17.

35. Effect of glutathione aerosol on oxidant-antioxidant imbalance in idiopathic pulmonary fibrosis / Z. Borok [et al.] // Lancet. – 1991. – № 338. – P. 215-216.

36. Effects of inhaled nebulized steroids (budesonide) on acute and chronic lung function in heart-lung transplant patients / M. Takao [et al.] // *Transplant. Proc.* – 1995. – № 7. – P. 1284-1285.
37. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers / *Eur. Resp. J.* – 2001. – № 18. – P. 228-242.
38. Everard, M.L. Comparison of nebulised aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation / M.L. Everard, J.G. Hardy, A.D. Milner // *Thorax.* – 1993. – № 48. – P. 1045-1046.
39. Huiart, L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // *Chest.* – 2005. – № 128. – P. 2640-2646.
40. Improved delivery of fenoterol plus ipratropium bromide using RespiMat (compared with conventional metered dose inhaler) / J. Goldberg [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17. – P. 225-232.
41. Influence of breathing pattern and on lung deposition and bronchodilator response to nebulized salbutamol in patients with stable asthma / B.M.Z. Zainutdin [et al.] // *Thorax.* – 1988. – № 43. – P. 987-991.
42. Inhalation of tobramycin in cystic fibrosis. Part 1: the choice of a nebulizer / P.P. Le Brun [et al.] // *Int J. Pharm.* – 1999. – Vol. 189. – P. 205-214.
43. Inhaled beta-2 adrenergic receptor agonists and primary cardiac arrest / R.N. Lemaitre [et al.] // *Am. J. Med.* – 2002. – № 113. – P. 711-716.
44. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD / C. Macie [et al.] // *Chest.* – 2006. – 130(3). – P. 640-646.
45. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization: time-dependent analysis / V.S. Fan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – 168(12). – P. 1488-1494.
46. Inhaled corticosteroids with/without long-acting beta-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients / J.B. Soriano [et al.] // *Am. J. Respir. Med.* – 2003. – 2(1). – P. 67-74.
47. Jackson, W.F. Nebulised Pulmocort therapy. A scientific and practical review / W.F. Jackson // *Clinical vision Ltd, Oxford.* – 1998. – P. 83.
48. Jet and ultrasonic nebulizer output: use of a new method for direct measurement of aerosol output / J.H. Dennis [et al.] // *Thorax.* – 1990. – № 45. – P. 728-733.
49. Kendrick, A.H. Nebulisers – full volume, residual volume and matching of nebuliser to compressor / A.H. Kendrick, E.C. Smith, J. Denyer // *Respir. Med.* – 1995. – Vol. 89. – P. 157-159.
50. Knoch, M. Jet nebulizer design and function / M. Knoch, E. Sommer // *Eur. Respir. Rev.* – 2000. – № 10. – P. 183-186.
51. Knoch, M. The customised electronic nebuliser: a new category of liquid aerosol drug delivery systems / M. Knoch, M. Keller // *Expert. Opin. Drug Deliver.* – 2005. – № 2. – P. 377-390.
52. Kradjan, W.A. Efficiency of air compressor driven nebulizers / W.A. Kradjan, S. Lakshminarayan // *Chest.* – 1985. – № 87. – P. 12-16.

53. Laube, B.L. Preliminary study of the efficacy of insulin aerosol delivered by oral inhalation in diabetic / B.L. Laube, A. Georgopoulos, G.K. Adams // *JAMA.* – 1993. – № 269. – P. 2106-2109.

54. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD / L. Huiard [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – № 25(4). – P. 634-639.

55. Muers, M.F. Overview of nebulizer treatment / M.F. Muers // *Thorax.* – 1997. – Vol. 52 (Suppl. 2). – P. 25-30.

56. Newman, S. The Omron MicroAir vibrating mesh technology nebuliser, a 21st century approach to inhalation therapy / S. Newman, A. Gee-Turner // *J. Appl. Therap. Research.* – 2005. – № 5. – P. 429-433.

57. Nikander, K. Some technical, physiochemical and physiological aspects of nebulization of drugs / K. Nikander // *Eur. Respir. Rev.* – 1997. – Vol 44. – № 7. – P. 168-174.

58. O'Callaghan, C. The science of nebulized drug delivery / C. O'Callaghan, P. Barry // *Thorax.* – 1997. – Vol.52 (Suppl. 2). – P. S31-S44.

59. O'Donohue and the National Association for Medical Direction of Respiratory Care (NAMDRC) Consensus Group. Guidelines for the use of nebulizers in the home and at domiciliary sites // *Chest.* – 1996. – Vol. 109. – P. 14-20.

60. Pedersen, S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why / S. Pedersen // *Respi. Med.* – 1996. – Vol. 90. – P. 69-77.

61. Reynolds, R.J. Treating asthma and COPD in patients with heart disease / R.J. Reynolds, J.G. Buford, R.B. George // *J. Respir. Dis.* – 1982. – № 3. – P. 41.

62. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease / T.A. Lee [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – № 149. – P. 380-390.

63. Rochester, D.F. Respiratory muscles and ventilatory failure / D.F. Rochester // *Am. J. Med. Sci.* – 1993. – № 305. – P. 394-402.

64. Rosengren, A. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men / A. Rosengren, L. Wilhelmsen // *Int. J. Epidemiol.* – 1998. – № 27. – P. 962-969.

65. Shelley, R. Cardiovascular effects of  $\beta$ -agonists in patients with Asthma and COPD / R. Shelley, M. Thomas, E. Edwin // *Chest.* – 2004. – № 125. – P. 6.

66. Sin, D.D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality / D.D. Sin, S.F.P. Man // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – № 2. – P. 8-11.

67. Sin, D.D. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? / D.D. Sin, S.F. Man // *Eur. Respir. J.* – 2003. – 21(2). – P. 260-266.

68. Sin, D.D. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, J.V. Tu // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – 164(4). – P. 580-584.

69. Sobieraj, D.M. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / D.M. Sobieraj, C.M. White, C.I. Coleman // *Clin. Ther.* – 2008. – 30(8). – P. 1416-1425.

70. Task Group on Lung Dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory flow tract. – Health Physics. – 1966. – № 12. – P. 173-208.

71. Time-limited protective effect of inhaled frusemide against aspirin-induced bronchoconstriction in aspirin-sensitive asthmatics / P. Sestini [et al.] // Eur. Respir. J. – 1994. – № 7. – P. 1825-1829.

72. Use of Inhaled Insulin in a Basal/Bolus Insulin Regimen in Type 1 Diabetic Subjects / J.S. Skyler [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – № 28 (7). – P. 1630-1635.

73. Use of  $\beta_2$  agonists and risk of acute myocardial infarction in patients with hypertension / F. de Vries [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – № 65(4). – P. 580–586.

74. Vecellio, L. The mesh nebulizer: a recent technical innovation for aerosol delivery L. Vecellio // Breathe. – 2006. – № 2. – P. 253–260.

75. Wood, R.E. Recent advances in aerosol therapy / R.E. Wood, M.R. Knowles // J. Aerosol. Med. – 1994. – № 7. – P. 1-11.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### *Инструкция по использованию небулайзера для пациента*

а) Очистите и продезинфицируйте небулайзерную камеру, загубник, а также насадку для носа или маску для лица (если таковые прилагаются) перед их использованием в первый раз после приобретения, если устройство не использовалось в течение долгого времени, а также если одним и тем же устройством пользуется несколько человек.

б) включите небулайзер в сетевую розетку;

в) присоедините резервуар к компрессорной трубке;

г) снимите крышку резервуара, налить физиологический раствор, а затем добавьте лекарственное средство; закройте крышку резервуара;

д) присоедините загубник или маску к резервуару;

е) включите компрессор и продолжайте ингаляцию в течение 10 минут;

### *Чистка небулайзера*

Промойте мундштук или маску и камеру небулайзера теплой водой с мылом, тщательно сполосните и вытрите насухо мягкой тканью. Лучше всего эти манипуляции делать после каждого использования, минимум 1 раз в сутки.

В воздушной трубке может образоваться конденсат. Не размещайте воздушную трубку для хранения, если в ней присутствует конденсат или влага. Это может привести к бактериальной инфекции.

Если в воздушной трубке остались влага или жидкость, осуществите нижеописанную процедуру, чтобы удалить из воздушной трубки любые остатки жидкости.

1) Убедитесь, что воздушная трубка по-прежнему подсоединена к воздушному переходнику компрессора.

2) Отсоедините воздушную трубку от резервуара.

3) Включите компрессор и просушите воздушную трубку до удаления жидкости.

**Важно!** Если устройство влажное и загрязненное, Вы можете подхватить инфекцию дыхательных путей из остаточного раствора.

310116

Библиотека  
Учреждение образования  
"Витебский государственный  
ордена Дружбы народов  
медицинский университет"

Научное издание

**Козловский Владимир Иосифович,  
Селезнева Ольга Михайловна**

## **НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ**

Монография

Редактор В.И. Козловский  
Технический редактор И.А. Борисов  
Компьютерная верстка О.М. Селезнева

Библиотека ВГМУ



Подписано в печать 11.06.2014 г. Формат бумаги 60x84 1/16. Бумага типограф-  
ская №2. Ризография.

Усл. - печ. л. 4,82 Уч. - изд. л. 5,19 Тираж 100 экз. Заказ № 466

Издатель и полиграфическое исполнение  
УО «Витебский государственный медицинский университет»

ЛП №02330/453 от 30.12.2013г.

Пр. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск