

# Новое поколение небулайзеров

С.Н.Авдеев

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

**И**нгаляционный путь введения медицинских аэрозолей является наиболее эффективным способом доставки лекарственных препаратов при заболеваниях легких: препарат непосредственно направляется к месту своего действия – в дыхательные пути больного [1]. Залогом успешной ингаляционной терапии является не только правильный выбор препарата, но такие факторы, как обучение ингаляционной технике пациента, а также выбор оптимальной системы доставки препарата [2]. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать достаточно высокую депозицию (оседание) препарата в легких, быть надежным и достаточно простым в использовании, доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. К основным типам систем доставки относятся: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы и небулайзеры [3].

Небулайзеры имеют самую длительную историю применения и используются в клинической практике более 100 лет. Термин "небулайзер"

происходит от латинского "nebula" (туман, облачко), впервые было употреблено в 1874 г. для обозначения "инструмента, превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей" [4].

Небулайзеры делают возможным проведение ингаляции лекарственного вещества во время спокойного дыхания пациента, решая проблемы координации "больной-ингалятор" [3]. Небулайзеры

Рис. 1. Устройство струйного небулайзера.

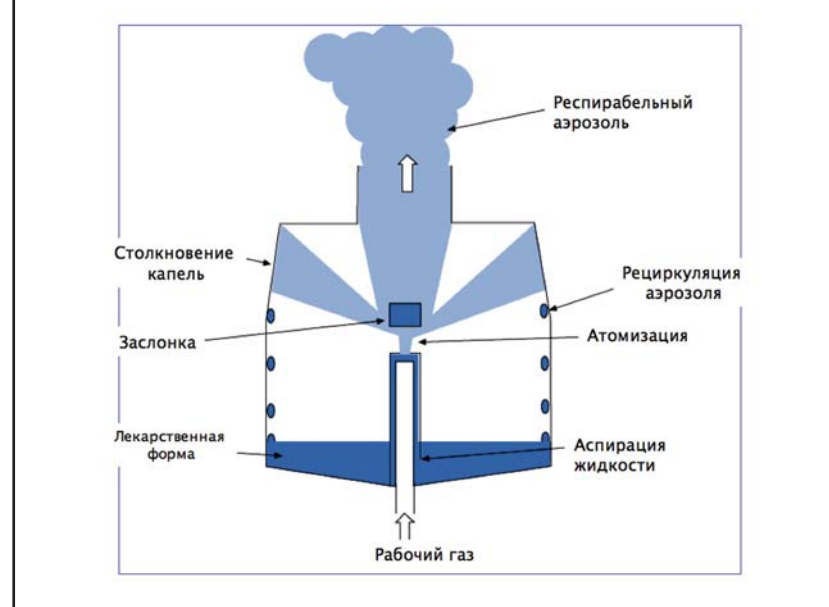


Таблица 1. Преимущества и недостатки струйных и ультразвуковых небулайзеров

Преимущества	Недостатки
Легкое использование во время спокойного дыхания Возможность использования при тяжелых заболеваниях Возможность применения в любом возрасте Визуальный контроль ингаляции пациентом (облачко аэрозоля) Могут быть использованы разнообразные препараты и дозы препаратов	Длительное время ингаляции Громоздкость оборудования Большие частицы первичного аэрозоля Большой объем наполнения (не менее 2 мл) Большой остаточный объем Невысокая легочная депозиция Возможность контаминации аппаратуры

Таблица 2. Характеристика мембранных небулайзеров

Название	Принцип работы	Дезинфекция	Гарантия	Тип дыхания	Максимальный объем наполнения
Omron MicroAir® NE-U22	Пассивная вибрация мембраны	Раствор бензалкония (1%)	3 года	Спонтанное дыхание	7 мл
Aeroneb® Go	Активная вибрация мембраны	Нет рекомендаций	1 год	Спонтанное дыхание	6 мл
Aeroneb® Pro	Активная вибрация мембраны	Автоклавирование	1 год	Дыхание во время ИВЛ	10 мл
eFlow® rapid	Активная вибрация мембраны	Автоклавирование	2 года	Спонтанное дыхание	6 мл

ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 3. Сравнение основных показателей мембранных небулайзеров и струйного небулайзера

Название Тип небулайзера	MMAD, $\mu$ m	Выход аэрозоля, мл/мин	Ингаляционная фракция, %	Остаточный объем, мл
Omron MicroAir® NE-U22	3,2–4,8	0,2–0,3	35	0,3
Aeroneb® Go	5,0	0,3–0,5	24	Стандартный 0,3–0,9
Aeroneb® Pro	3–5	0,3–0,5	?	Стандартный <0,3
eFlow® rapid	4,1	0,3–0,7	25	Стандартный >1,2
Pari LC Plus®	4,4	0,2–0,3	23	Активируемый вдохом >1,2
				Активируемый вдохом

Таблица 4. Основные ключевые черты небулайзера Omron MicroAir NE-U22

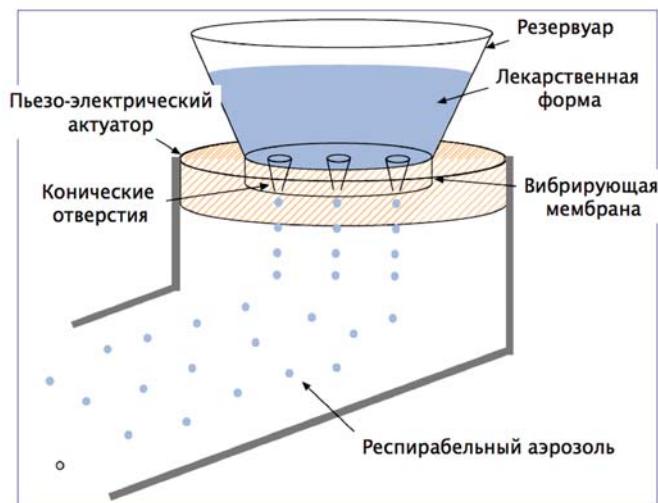
**Особенности**

- Меш-небулайзер (мембранный)
- Портативный (самый маленький небулайзер в мире)
- Работа от батарей или адаптера
- Бесшумная работа
- Низкая скорость подачи аэрозоля
- Высокий % легочной депозиции по сравнению со струйными небулайзерами
- Низкий остаточный объем
- Может быть использован с неразведенными лекарственными растворами
- Может быть использован при ингаляции суспензий будесонида
- Возможность проведения ингаляции при любом положении пациента (в том числе и лежа)

Рис. 2. Устройство УЗ-небулайзера.



Рис. 3. Устройство небулайзера с "активной" вибрацией мембраны.



могут быть использованы у наиболее тяжелых больных, не способных применять другие виды ингаляторов, а также у пациентов "крайних" возрастных групп – детей и пожилых [5]. При помощи небулайзеров возможна доставка в дыхательные пути большого разнообразных препаратов, а также высоких доз (табл. 1).

Однако традиционные небулайзеры не лишены и недостатков: большой объем наполнения камеры наполнения небулайзера, длительное время ингаляции, относительно невысокая легочная депозиция препаратов и др. (см. табл. 1).

В течение многих лет в зависимо-

сти от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, выделяли два основных типа небулайзеров: 1) струйные – использующие струю газа (воздух или кислород); 2) ультразвуковые – использующие энергию колебаний пьезо-кристалла [5, 6]. Относительно недавно (около 3 лет назад) в мире появился новый, третий тип небулайзеров – **Меш-небулайзеры (мембранные)**. Новый принцип работы мембранных небулайзеров позволяет преодолеть множество недостатков, связанных с применением традиционных струйных и ультразвуковых небулайзеров.

**Принцип работы небулайзеров****Струйные небулайзеры**

Принцип работы струйного небулайзера основан на эффекте Бернулли [7]. Воздух или кислород (рабочий газ) входит в камеру небулайзера через узкое отверстие (которое называется Вентури). На выходе из этого отверстия давление падает и скорость газа значительно возрастает, что приводит к засасыванию в эту область пониженного давления жидкости из резервуара камеры [4, 8]. При встрече жидкости с воздушным потоком под действием газовой струи она разбивается на мелкие частицы, размеры которых варьируют от 15 до 500 мкм – это так называемый первичный аэрозоль. В дальнейшем, эти частицы сталкиваются с "заслонкой", в результате чего образуется "вторичный" аэрозоль – ультрамелкие частицы размерами от 0,5 до 10 мкм (около 0,5% от первичного аэрозоля), который далее ингалируется, а большая доля частиц первичного аэрозоля (около 99,5%) осаждается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля (рис. 1).

**Ультразвуковые небулайзеры**

Ультразвуковые (УЗ) небулайзеры для продукции аэрозоля используют энергию высокочастотных колебаний пьезо-кристалла. Сигнал высокой частоты (1–4 МГц) деформирует кристалл, и вибрация от кристалла передается на поверхность раствора препарата, где происходит формирование "стоячих" волн [9]. При достаточной частоте УЗ-сигнала на перекрестии этих волн происходит образование "микрофонтана" (гейзера), т.е. образование и высвобождение аэрозоля. Размер частиц обратно пропорционален акустической частоте сигнала  $2/3$  степени. Частицы большего диаметра высвобождаются на вершине "микрофонтана", а меньшего – у его основания [10]. Как и в струйном небулайзере, частицы аэрозоля сталкиваются с "заслонкой", более крупные возвращаются обратно в раствор, а более мелкие ингалируются (рис. 2). Продукция аэрозоля в УЗ-небулайзерах практически бесшумная и более быстрая по сравнению со струйными [8]. Однако их недостатками являются неэффективность производства аэрозоля из суспензий и вязких растворов; как правило, больший остаточный объем; повышение температуры лекарственного раствора во время небулизации и возможность разрушения структуры лекарственного препарата [11].

**Меш-небулайзеры (мембранные)**

Новое поколение небулайзеров имеет принципиально новое уст-

ройство работы – они используют вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция, что приводит к генерации аэрозоля [12]. Новое поколение небулайзеров имеет несколько названий: мембранные небулайзеры, электронные небулайзеры, небулайзеры на основе технологии вибрирующего сита (Vibrating MESH Technology – VMT).

В данных устройствах частицы первичного аэрозоля соответствуют размерам респирабельных 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 УЗ-небулайзерами. Различают два вида мембранных небулайзеров – использующих "пассивную" и "активную" вибрацию мембраны [13].

В небулайзерах, использующих "активную" вибрацию мембраны, сама мембрана подвергается вибрации от пьезо-кристалла. Поры в мембране имеют коническую форму, при этом самая широкая часть пор находится в контакте с лекарственным препаратом [14]. В небулайзерах данного типа деформация мембраны в сторону жидкого лекарственного вещества приводит к "насыщению" жидкости в поры мембраны (рис. 3). Деформация мембраны в другую сторону приводит к выбрасыванию частиц аэрозоля в сторону дыхательных путей больного.

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 трансдьюсера (рожка) воздействуют на жидкое лекарственное вещество и проталкивают его через сито, которое колеблется с частотой рожка (рис. 4) [13]. Данная технология была впервые представлена компанией «Omron Healthcare» в 1980-х годах [15]. 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 больного. Принцип "пассивной" вибрации мембраны используется в небулайзере MicroAir NE-U22 ("Omron Healthcare Inc.", Япония).

Основные показатели функционирования мембранных небулайзеров и их сравнение со струйным небулайзером представлены в табл. 2, 3. Следует отметить, что все известные на сегодня мембранные небулайзеры соответствуют всем Европейским стандартам ингаляционной терапии [13]. В отличие от традиционных УЗ-небулайзеров, в мембранных небулайзерах энергия колебаний пьезо-кристалла направлена не на раствор или суспензию, а на вибрирующий элемент, поэтому не происходит согревания и разрушения лекарственного вещества. Благодаря этому, мембранные небулайзеры могут быть использованы при ингаляции протеинов, пептидов, инсулина, липосом и антибиотиков [12].

К потенциальным недостаткам мембранных небулайзеров относится возможность засорения миниатюрных отверстий частицами аэрозоля, особенно при использовании суспензий [12]. При блокаде пор небулайзер может оставаться способным к генерации аэрозоля, однако специфические характеристики аэрозоля могут быть значительно нарушены, что в свою очередь приводит к снижению эффективности ингаляционной терапии. Риск развития засорения отверстий зависит от частоты и условий обработки ингаляторов. Благодаря более высокой эффективности мембранных небулайзе-

Рис. 4. Устройство небулайзера с "пассивной" вибрацией мембраны.

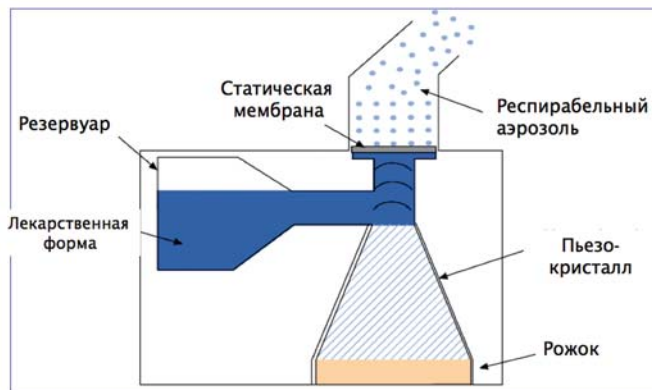
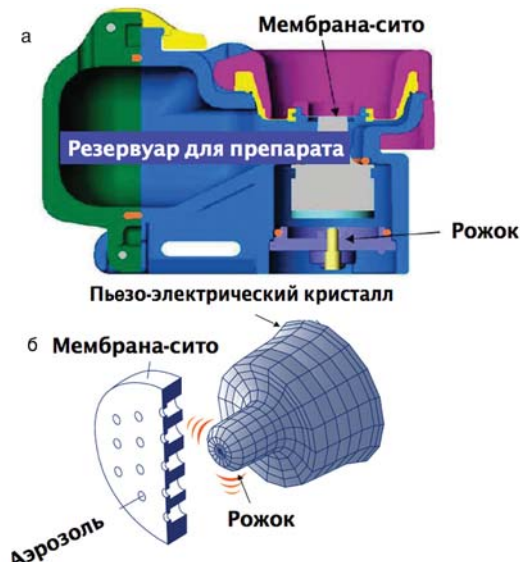


Рис. 5. Внешний вид мембранного небулайзера Omron MicroAir NE-U22.



Рис. 6. Устройство небулайзера Omron MicroAir NE-U22: а – поперечный срез головки небулайзера; б – последовательность передачи энергии: пьезо-электрический кристалл – рожок – мембрана-сито.



ров при их использовании требуется уменьшение стандартных доз и объема наполнения лекарственных препаратов.

### Небулайзер Omron MicroAir NE-U22

Небулайзер Omron MicroAir NE-U22 является компактным, портативным мембранным небулайзером и на сегодня считается самым маленьким небулайзером в мире (рис. 5) [15]. Вес прибора вместе с элементами питания составляет 140 г. (97 – без элементов питания). В отличие от струйных небулайзеров Omron MicroAir функционирует практически бесшумно. Благодаря устройству камеры для лекарственного препарата, данный небулайзер может быть использован для ингаляции под любым углом наклона, в том числе и у больного в горизонтальном положении.

В небулайзере Omron MicroAir используется пьезо-кристалл, который вибрирует с высокой частотой [12]. Вибрация от кристалла передается на рожок-трансдюсер, который находится в непосредственном контакте с жидким лекарственным препаратом (рис.6). Частота вибрации рожка составляет приблизительно 180 kHz. В свою очередь вибрация рожка приводит к двустороннему движению мембраны (вверх-вниз), при этом жидкость проходит через отверстия (поры) и формирует аэрозоль. Мембрана содержит около 6000 пор (микроотверстий) диаметром 3 мкм [16]. Наличие пор усиливает вибрацию рожка-трансдюсера в среде лекарственного вещества и способствует генерации мелкодисперсного аэрозоля. Благодаря эффектам поверхностного натяжения частицы аэрозоля немного больше, чем размеры пор, и средний массовый аэродинамический диаметр частиц (mass median aerodynamic diameter – MMAD) составляет 3,2–4,8 мкм [17]. Дизайн резервуара и мембраны позволяет использовать для эффективной небулизации объем раствора лекарственного препарата всего 0,5 мл.

Мембрана небулайзера Omron MicroAir выполнена из специального металлического сплава, что делает ее более стабильной, прочной, биосовместимой и устойчивой к коррозии.

Основные ключевые характеристики небулайзера Omron MicroAir NE-U22 представлены в табл. 4.

### Исследования, посвященные доставке препаратов при помощи небулайзера Omron MicroAir NE-U22

Waldrep и Dhand на модели стимулятора дыхания (частота дыхания 15 мин<sup>-1</sup>, дыхательный объем 500

мл) провели сравнение выхода аэрозоля и "легочной" дозы двух небулайзеров – мембранного Omron MicroAir NE-U22 и струйного MicroMist [18]. Объем наполнения небулайзера Omron MicroAir составил 0,5 мл, MicroMist – 3,0 мл, доза салбутамола была сходной при использовании обеих моделей – 2,5 мг. Оказалось, что для достижения одинаковой "легочной" дозы необходимо приблизительно вдвое меньшего числа вдохов при использовании Omron MicroAir, чем при ингаляции через струйный небулайзер MicroMist.

Обычные УЗ-небулайзеры, как правило, плохо функционируют при использовании суспензий, например ингаляционных глюкокортикостероидов (будесонид) [19]. В исследовании *in vitro* Yoshiyama и соавт. показали, что Omron MicroAir NE-U22 способен эффективно производить аэрозоль из суспензии будесонида, при этом в аэрозоль попало около 70% дозы будесонида [20].

Newman и соавт. при помощи гамма-камеры изучали легочную депозицию аэрозоля, меченного радиоактивной меткой  $^{99m}\text{Tc}$  у больных хронической обструктивной болезнью легких (средний объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub> 66%) во время использования мембранного небулайзера Omron MicroAir NE-U22 и струйного небулайзера Pari LC Plus [21]. Были использованы различные объемы наполнения небулайзеров: 0,5 мл – для Omron MicroAir, 2,5 мл – для Pari LC Plus. Средняя легочная депозиция радиоактивного препарата при ингаляции через Omron MicroAir была примерно в 3 раза больше, чем при ингаляции через Pari LC Plus: 18,1 и 6,4%. Кроме того, сравниваемые небулайзеры имели разительные отличия по остаточному объему: Omron MicroAir – 0,3 мл, Pari LC Plus – 1,7 мл. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что мембранный небулайзер Omron

MicroAir NE-U22 позволяет добиться много большей легочной депозиции препаратов, по сравнению со струйными небулайзерами, при этом используя объем лекарственного препарата менее 1 мл.

Хорошо известно, при небулайзерной терапии эффективные дозы препаратов, как правило, в 5–10 раз выше, по сравнению с ингаляционной терапией при помощи ДАИ [7, 8]. Dhand и соавт. в исследовании "доза–ответ" сравнили бронходилатационный ответ на салбутамола у больных с легкой/среднетяжелой бронхиальной астмой (средний ОФВ<sub>1</sub> 60%) при использовании небулайзера Omron MicroAir NE-U22 и ДАИ со спейсером Aerochamber [22]. Приблизительно одинаковый ответ со стороны функциональных показателей был получен при использовании кумулятивных доз салбутамола 0,625 мг через Omron MicroAir и 0,630 мг – через ДИА со спейсером. Таким образом, данное исследование подтверждает предыдущие данные, полученные *in vitro*, согласно которым легочная депозиция препаратов при ингаляции через мембранный небулайзер Omron MicroAir и ДИА-спейсер сравнима между собой (т.е. выше 15%)

### Заключение

Новое поколение небулайзеров – мембранные небулайзеры – позволяют преодолеть множество недостатков, связанных с применением традиционных струйных и УЗ-небулайзеров. Мембранные небулайзеры используют небольшой объем наполнения, позволяют обеспечить высокую легочную депозицию лекарственных препаратов. Время ингаляции во время использования нового поколения небулайзеров значительно короче, чем у традиционных небулайзеров. Мембранные небулайзеры способны обеспечить небулизацию растворов и суспензий, а также ингаляцию препаратов протеинов, пептидов, инсулина и

антибиотиков.

### Литература

1. Tashtkin DP. Dosing strategies for aerosol delivery to the airways. *Respir Care* 1991; 36: 977–88.
2. Cocbrane MG, Bala MV, Downs KE et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest* 2000; 117: 542–50.
3. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (5): 255–61.
4. Muers MF. Overview of nebulizer treatment. *Thorax* 1997; 52 (Suppl 2): S25–30.
5. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001; 18: 228–42.
6. Dennis JH. A review of issues relating to nebulizer standards. *J Aerosol Med* 1998; 11: 73–9.
7. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996; 90: 69–77.
8. O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery. *Thorax* 1997; 52 (suppl 2): S31–44.
9. Swarbrick J, Boylan JC. Ultrasonic nebulizers. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker, 1997; 339–51.
10. Dessanges JF. Nebuliseurs. *La Lettre du Pneumologue* 1999; ii: 1–11.
11. Nikander K. Drug delivery systems. *J Aerosol Med* 1994; 7 (Suppl. 1): S19–24.
12. Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care* 2002; 47: 1406–18.
13. Vecellio L. The mesh nebulizer: a recent technical innovation for aerosol delivery. *Breathe* 2006; 2: 253–60.
14. Knoch M, Keller M. The customised electronic nebuliser: a new category of liquid aerosol drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliver* 2005; 2: 377–90.
15. Newman S, Gee-Turner A. The Omron MicroAir vibrating mesh technology nebuliser, a 21st century approach to inhalation therapy. *J Appl Therap Research* 2005; 5: 429–33.
16. Tanaka S, Terada T, Obsuga M. Miniature Mesh Nebulizer OMRON. *Technics* 2002; 42: 171–5.
17. Dennis JH, Pieron CA, Asai K. Aerosol output from the Omron NE-U22 nebulizer. *J Aerosol Med* 2003; 16: 213.
18. Waldrep JC, Dhand R. Could one delivery system be employed for most clinical applications requiring aerosol therapy? Abstracts of the American Thoracic Society meeting, 2004.
19. Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. *J Aerosol Med* 1999; 12: 47–53.
20. Yoshiyama Y, Yazaki T, Arai M et al. The nebulization of budesonide suspensions by a newly designed mesh nebulizer. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J and Farr SF, eds. *Respiratory drug delivery VIII*. Raleigh: Davis Horwood, 2002; 487–9.
21. Newman SP, Pitcairn GR, Pickford et al. The MicroAir electronic-mesh nebuliser deposits aerosol in the lungs more efficiently than a conventional jet nebuliser. *Drug Delivery to the Lungs XV*, The Aerosol Society, London, 2004; 228–31.
22. Dhand R, Duncan H, Hogue C. Dose-response to salbutamol administered with a new vibrating mesh nebuliser or MDI in patients with stable, mild to moderate asthma. Abstracts of the American Thoracic Society meeting, 2004.