

Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных заболеваний легких

Академик РАМН, профессор А.Г. Чучалин, к.м.н. Н.П. Княжеская, М.О. Потапова

НИИ пульмонологии МЗ РФ, РГМУ, ГКБ № 57, Москва

С древнейших времен заболевания органов дыхания пытались лечить с помощью ингаляций. Для этого использовались специально приготовленные отвары лекарственных растений. Присутствие эфирных масел в их составе приводило к облегчению дыхания и отделению мокроты. Этот метод лечения, в свою очередь, привел к созданию специальных ингаляционных устройств. И сейчас в аптеках можно найти Ингалятор Махольда и другие устройства для ингаляции специальных эфирных масел. При острых респираторных заболеваниях до сих пор у населения популярны тепловлажные ингаляции, для чего используют как специальные паровые ингаляторы, так и домашние подручные средства. Однако эффективность и лечебные свойства подобных ингаляций при лечении заболеваний легких представляются весьма сомнительными, но сам принцип доставки препаратов непосредственно к пораженному органу является наиболее ценным и логичным.

В настоящее время об ингаляционной технике известно достаточно много, изучены даже размеры частиц лекарственных препаратов, необходимые для получения желаемого эффекта. Итак, частицы размером более 10 мкм осаждаются (и, соответственно, воздействуют) в ротоглотке, от 5 до 10 мкм - в глотке, гортани и трахее, от 1 до 5 мкм - в нижних дыхательных путях, от 0,5 до 1 мкм - в альвеолах, а частицы менее 0,5 мкм остаются взвешенными в воздухе, не осаждаются в органах дыхания и свободно выходят при выдохе. Поэтому **для эффективной терапии бронхолегочных заболеваний необходимы специальные устройства, позволяющие добиться необходимого размера частиц лекарственно-го аэрозоля.** Преимуществами ингаляционной терапии являются: создание высокой концентрации лекарственного препарата в легких, отсутствие биотрансформации лекарственного препарата (связывания с белками крови, модификации в печени и др.) до начала его действия, снижение выраженности системного действия лекарства, уменьшение общей дозы препарата. Но ингаляционный метод доставки препаратов имеет и ряд существенных недостатков: технологические сложности приготовления специальных лекарственных форм и приспособлений для их доставки в дыхательные пути, необходимость обучения больного технике выполнения ингаляций, зависимость эффективности лечения не только от лечебного действия препарата, но и от полноты его доставки к органу-мишени, возможность местного раздра-

жающего действия, высокий процент (80%) осаждения препаратов в ротоглотке при высокой скорости выхода аэрозоля, невозможность доставки больших доз, ошибки, допускаемые пациентами.

Наиболее часто встречающейся формой доставки препаратов в легкие являются дозированные ингаляторы. Они представлены дозированными аэрозольными ингаляторами, активируемыми нажатием на баллончик (ДАИ), дозированными аэрозольными ингаляторами, активируемыми вдохом пациента, и активируемыми вдохом порошковыми ингаляторами (ПИ). Врач, назначающий ингаляционные препараты, на каждом приеме должен проверить правильность выполнения ингаляционного маневра. К сожалению, нередко случаи, когда при назначении ингаляторов врачи совсем не объясняют пациентам технику ингаляции, не акцентируют ее важность и не проверяют ее правильность при последующих визитах. Между тем каждое ингаляционное устройство имеет свои особенности и правила проведения ингаляции.

Первым порошковым ингалятором был интал, который содержался в капсулах и активировался вдохом после ее активации специальным ингаляционным устройством - спинхалером. Затем были созданы ПИ для ингаляций ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов (ИГКС) и β_2 -агонистов. К ним относятся однократные капсульные ПИ (спинхалер, ротахалер, аэролайзер, хэндихалер), мультидозовые резервуарные (турбухалер, циклохалер и др.) и мультидозовые блистерные (дискалдер, Мультидиск и др.). Достоинствами ПИ являются отсутствие необходимости синхронизации вдоха и активации, минимальное содержание добавочных веществ (а в Пульмикорте Турбухалере - полное их отсутствие), высокая легочная и минимальная орофарингеальная депозиция препарата. К недостаткам ПИ следует отнести необходимость достаточно высокой объемной скорости вдоха, в ряде случаев - высокие требования к соблюдению правил хранения и возможность ошибок при активации. При всех своих достоинствах ПИ имеют еще один существенный «недостаток» - высокую стоимость.

Несмотря на создание современных порошковых ингаляторов, ДАИ остаются наиболее распространенным и широко используемым способом доставки. Эти устройства применяются с 50-х годов XX века и известны своей надежностью и простотой, компактностью, а также относительно малой стоимостью. Тем не менее проведение ингаляции с их помощью сопряжено с опре-

деленными трудностями. Основная проблема связана с необходимостью синхронизации активации ингалятора и вдоха пациента. Результаты клинических исследований показали, что необходимую ингаляционную технику (положение ингалятора баллончиком вверх, глубокий вдох, начатый одновременно с распылением препарата, и последующая задержка дыхания) соблюдали лишь 33,2% взрослых и 26% детей, а оптимальную ингаляционную технику (включающую также предварительное встряхивание баллончика и только однократное распыление препарата) - 22,1% взрослых и 20% детей. Таким образом, до 80% пациентов испытывали сложности с использованием ДАИ.

Другая проблема, связанная с применением ДАИ, состоит в наличии газа-пропеллента. До недавнего времени в качестве пропеллента использовался фреон (хлорфторуглерод, ФХУ). Высокая скорость выхода аэрозоля и эффект охлаждения, связанный с наличием пропеллента, являлись причиной развития реактивного апноэ в момент контакта препарата с ротоглоткой, что еще больше нарушало технику ингаляции и способствовало увеличению орофарингеальной депозиции препарата, а следовательно, и риска развития кандидоза, а также парадоксального бронхоспазма. В связи с выявлением роли фреона в антропогенном разрушении озонового слоя Земли согласно Монреальскому протоколу (1987 г.) выпуск фреонсодержащих препаратов должен быть прекращен. Полный переход на бесфреоновые ДАИ должен быть завершен к 2010 году.

В настоящее время создан экологически безопасный пропеллент гидрофторалкан (ГФА), не только не снижающий эффективности лекарственных препаратов, применяемых с помощью ДАИ, но и обеспечивающий им определенные преимущества. Меньшая скорость струи аэрозоля и большая температура аэрозольного облака облегчили проведение ингаляции пациентами.

Для решения проблемы координации вдоха и активации ингалятора предложено два принципиальных решения: создание препаратов, активируемых вдохом, и применение ДАИ со вспомогательным дыхательным устройством - спейсером (ингаляционной резервуарной камерой). В обоих случаях устраняется необходимость синхронизации вдоха и активации ингалятора. Одним из ДАИ, активируемых вдохом, является «Легкое Дыхание». Само название указывает на принципиально об-

легченное выполнение ингаляционного маневра. Для активации ингалятора достаточно просто открыть крышку баллончика и произвести глубокий вдох. Ингалятор «Легкое Дыхание» снабжен спейсером малых размеров - оптимизатором. Несмотря на название «Легкое Дыхание» и действительно облегченную технику ингаляции, пациенты все же совершают ошибки и при пользовании этим ингалятором. Грубейшей ошибкой является раскрывание ингалятора и попытка провести механическое нажатие на баллончик. Поэтому следует еще раз обратить внимание на необходимость при назначении ингалятора пациенту проводить обучение ингаляционной технике и контролировать правильность использования на каждом приеме.

Помимо устранения необходимости синхронизации вдоха и нажатия, применение ДАИ со спейсером позволяет решить проблему замедления струи аэрозоля, а также уменьшить орофарингеальную депозицию препарата за счет осаждения более крупных частиц на стенках камеры, тогда как частицы респираторной фракции остаются во взвешенном состоянии до 30 секунд. Использование спейсеров, особенно большого объема, позволяет повысить эффективность ИГКС и уменьшить нежелательные побочные эффекты (а зачастую и предотвратить их появление). Основным же недостатком спейсеров является их громоздкость и связанные с этим неудобства их использования и ношения.

В лечении обструктивных заболеваний легких широко применяются небулайзеры, и хотя столь широкое их распространение и прочные позиции в респираторной медицине - дело последних десятилетий, история небулайзерной терапии как таковой насчитывает около 150 лет. Так, например, в середине XIX века врачи использовали ингаляции паров антисептиков у больных туберкулезом. Само слово «небулайзер» (от латинского «*nebula*» - туман, облачко) впервые было употреблено в 1874 году для обозначения устройства, «превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей». Разумеется, современные небулайзеры отличаются от своих исторических предшественников по своей конструкции, техническим характеристикам, размерам и др., но принцип действия остался прежним: превращение жидкого лекарственного препарата в лечебный аэрозоль с определенными характеристиками.

Таблица 1. Препараты, применяемые в небулайзерах

Модели небулайзеров сертифицированных в соответствии с Европейским Стандартом для небулайзеров prEN-13544-1	Компрессорный Omron NE-CX-Pro	Ультразвуковой Omron NE-U17	Ультразвуковой с технологией VMT Omron U-22
М-холинолитики: ипратропиум бромид (Атровент)	+	+	+
Комбинированные препараты: Беродуал	+	+	+
β ₂ -адреномиметики: Сальбутамол, Фенотерол.	+	+	+
Ингаляционные кортикостероиды: Пульмикорт	+	-	+
Антибиотики, антисептики: гентамицин, тобрамицин, диоксидин, фурацилин.	+	-	-
Муколитики: лазолван, амброгексал, флуимуцил	+	+	+
Интерферон: человеческий лейкоцитарный	+	н/д	+
Кромоны для ингаляции: Кромогексал	+	н/д	н/д
Физиологический раствор	+	+	+

«+» - применяется; — - не рекомендовано; н/д - нет данных об использовании

Абсолютными показаниями для небулайзерной терапии (по данным Muers M.F.) являются:

- невозможность доставки лекарственного препарата в дыхательные пути никаким другим видом ингаляторов;
- необходимость доставки препарата в альвеолы;
- быстрое получение лечебного эффекта;
- инспираторный поток менее 30 литров в минуту;
- неспособность пациента задержать дыхание более 4 секунд.

Небулайзеры используются при обострении и тяжелом течении бронхиальной астмы и других хронических обструктивных болезней легких (хронический обструктивный бронхит, бронхоэктатическая болезнь, профессиональные болезни легких, муковисцидоз).

Небулайзеры являются единственным способом доставки некоторых лекарств: для антибиотиков и муколитиков дозированных ингаляторов просто не существует. Ингаляционная терапия детей до 1 года, а также ослабленных и тяжелобольных пациентов без использования небулайзеров трудноосуществима.

Преимуществами небулайзерной терапии является отсутствие необходимости координации дыхания и поступления лекарства (режим естественного дыхания), что позволяет применять небулайзеры у пациентов, которые не в состоянии пользоваться другими видами ингаляторов (пациенты с плохой ингаляционной техникой, пожилые, маленькие дети, пациенты в тяжелом состоянии и т.д.); отсутствие газа-пропеллента; возможность непрерывной подачи лекарств и использования больших доз препарата (например, при тяжелой бронхиальной обструкции), высокий процент легочной депозиции; предпочтение пациента; практическое удобство.

Наличие в небулайзерах (OMRON NE-U17) антибактериального фильтра, таймера, возможность поступления лекарственного препарата в течение длительного времени (до 2–3 суток), а также возможность включения в контур подачи кислорода, позволяет широко использовать в больницах и поликлинических учреждениях. Лекарство быстро попадает в целевую группу дыхательных путей даже через суженные бронхи.

К недостаткам небулайзеров следует отнести громоздкость, требуется время для включения (у некоторых моделей).

Следует помнить, что для ингаляций с помощью небулайзеров используются определенные формы лекарственных препаратов, специально предназначенные для этого вида терапии.

Известны случаи поломки небулайзеров высокого класса из-за попыток проведения ингаляций не предназначенными для этого растворами.

Через небулайзер категорически нельзя применять масляные растворы. Различные масла используются для лечения заболеваний только верхних дыхательных путей. При назначении масляных растворов, происходит попадание частиц масла в легкие, а это существенно повышает риск развития так называемых масляных пневмоний, которые не подвергаются обратному развитию. Также не следует забывать, что ингаляции отваров трав

не предназначены для лечения бронхолегочных заболеваний, т.к. частицы взвеси крупнее, чем размеры частиц респираторной фракции, соответственно их использование через небулайзер нецелесообразно.

Наиболее частой ошибкой является назначение ингаляций теофиллина. Теофиллин не обладает топическим действием, поэтому проведение таких ингаляций бессмысленно. Об этом часто забывают многие врачи, и нередко можно услышать, что в условиях физиотерапевтических отделений больниц и поликлиник назначаются ингаляции теофиллина. Это, безусловно, вызывает удивление, поскольку уже в первых фармакологических справочниках Машковского указано, что теофиллин не предназначен для ингаляционного применения.

Зачастую врачи используют растворы системных глюкокортикостероидов (преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон) для ингаляций через небулайзер, а иногда даже растворяют таблетки. Следует помнить, что системные препараты, независимо от способа введения, обладают именно системным, а не топическим действием, поэтому назначение их в ингаляционной форме бессмысленно.

Сегодня рынок небулайзеров насчитывает значительное количество моделей, что иногда осложняет выбор врача и пациента. Ведущие производители уделяют этому внимание и проводят тестирование и сертификацию производимых небулайзеров в соответствии с Европейскими стандартами PrEN 13544–1 для небулайзеров. Широкое применение для небулайзерной терапии нашли препараты, представленные в таблице 1.

Место Пульмикорта суспензии для небулайзеров в терапии бронхиальной астмы:

- Базисная терапия в случае неэффективности других форм ингаляционной глюкокортикостероидной терапии или невозможности использования и иных форм доставки, в том числе базисная терапия детей до 1 года.
- Купирование обострений бронхиальной астмы как альтернатива назначению системных стероидов, а в ряде случаев совместное назначение суспензии Пульмикорта и системных стероидов.

В настоящее время различают два основных вида небулайзеров в зависимости от способа превращения жидкого препарата в аэрозоль:

- компрессорные (струйные, пневматические, jet-небулайзеры), использующие струю сжатого воздуха или кислорода,
- ультразвуковые, использующие энергию высокочастотных колебаний пьезокристалла.

Ультразвуковые и компрессорные небулайзеры имеют свои достоинства и недостатки.

Главное достоинство компрессорных небулайзеров – их универсальность и относительная дешевизна, они более доступны и могут распылять практически любые предназначенные для ингаляций растворы. За счет этого они получили широкое распространение, т.к. с их помощью возможна ингаляция всего спектра лекарственных веществ, предназначенных для небулайзерной терапии и даже такие недостатки, как шумность работы, громоздкость некоторых моделей несильно ограничивают их использование.

Компрессорный небулайзер состоит из двух составляющих. Хотя компрессор и является самой большой частью небулайзера, но первостепенную роль в образовании аэрозоля играет небулайзерная камера. Существует несколько видов небулайзерных камер и все основные технологические изменения компрессорных небулайзеров, а соответственно и стоимость, связана с совершенствованием небулайзерных камер.

Виды компрессорных небулайзеров:

Конвекционные, или простые, с T-образной трубкой, производящие аэрозоль с постоянной скоростью. К их преимуществам относится низкая стоимость, но они обладают существенными недостатками: высоким процентом потери аэрозоля в фазу выдоха - более 50%, и, соответственно, высоким загрязнением лекарственным аэрозолем окружающей среды. Как правило, такие небулайзеры обладают также коротким сроком службы небулайзерной камеры (быстрое «старение» небулайзера).

Небулайзеры, активируемые вдохом (небулайзеры Вентури). Они также генерируют аэрозоль на протяжении всего дыхательного цикла, но высвобождение аэрозоля усиливается в фазу вдоха за счет дополнительного притока воздуха, они более экономичны и имеют низкую потерю аэрозоля на выдохе (до 35%). Активируемые вдохом небулайзеры могут быть также снабжены клапанами вдоха и выдоха, а также клапанным прерывателем потока, что повышает эффективность ингаляции и снижает потери аэрозоля в окружающую среду. Клапанный прерыватель потока способен свести к минимуму потери аэрозоля на выдохе, но требует определенных навыков и обучения пациента. При тяжелой бронхиальной обструкции использование прерывателя является трудновыполнимой задачей.

Дозиметрические небулайзеры, синхронизированные с дыханием, с сенсором потока. Данный вид небулайзеров производит аэрозоль только в первую треть фазы вдоха, что обеспечивается при помощи электронных сенсоров потока либо давления. Это позволяет минимизировать потери препарата, что имеет неоспоримое преимущество при доставке дорогостоящих лекарств. Но на сегодняшний день дозиметрические небулайзеры являются самыми «дорогостоящими» и применяются в основном у пациентов, страдающих муковисцидозом, а также для доставки препаратов сурфактанта.

Ультразвуковые небулайзеры используют энергию высокочастотной вибрации пьезокристалла, что делает их работу практически бесшумной и сокращает время небулизации. Они 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 и бронхиол в более высокой концентрации, усиливая лечебный эффект. Остаточный объем не превышает 0,5 мл, что позволяет распылять лекарство с минимальными потерями. Ультразвуковые небулайзеры необходимы также при получении индуцированной мокроты в лечебных и диагностических целях. Недостатками, является неэффективность производства аэрозоля из антибиотиков и гормональных препаратов, из-за возможности разрушения структуры лекарственного препарата, а также зависимость от наличия источника питания (сетевое питание, аккумуляторы или батарейки).

Несмотря на достигнутые успехи, идеальная ингаляционная система до сих пор не создана. Но поиск новых ингаляционных систем продолжается. Перспективной разработкой последних лет стало создание нового типа небулайзеров на основе МЭШ-технологии (*Vibrating-mesh nebulisers*). МЭШ-небулайзеры, представленные на данный момент единственной моделью - OMRON Micro A-I-R U22, также используют высокочастотные колебания пьезокристалла, что обеспечивает бесшумность их работы, но образование аэрозоля происходит не за счет передачи вибрации кристалла непосредственно на поверхность раствора с образованием «микрофонтана» (принцип небулизации традиционных ультразвуковых небулайзеров), а за счет индуцирования пассивной вибрации пластинки с множеством микроотверстий (*Mesh plate*), что позволяет избежать разрушения лекарственного вещества в процессе ингаляции, перегрева аэрозоли, создает возможность проводить небулизацию вязких растворов и суспензий. Проведенные многочисленные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность данной модели и высокую легочную депозицию препаратов не только при использовании растворов бронхолитиков, но и суспензии Пульмикорта.

К достоинствам ингалятора OMRON Micro A-I-R U22 относятся не только бесшумность работы и возможность ингаляции широкого спектра препаратов, но также малые размеры и портативность (вес 97 г, высота 10 см), возможность автономной работы, удобство, возможность проведения ингаляции в любом положении пациента, малый остаточный объем и короткое время небулизации.

Вышеперечисленные достоинства небулайзера OMRON Micro A-I-R U22 позволяют рассматривать его, как один из наиболее перспективных небулайзеров, который найдет в ближайшем будущем широкое применение в терапии хронических обструктивных заболеваний легких.

Критерии госпитализации, тяжести и прогноза пневмонии

Не менее важная тема, чем этиология – это тяжесть заболевания, которая может быть определяющей для выбора тактики лечения и объема антибактериальной терапии. Госпитализируются пациенты из групп риска по возрасту, сопутствующим хроническим заболеваниям, которые ухудшают прогноз, по клиническим и по объективным данным обследования (рентгенологическим, лабораторным) (табл. 2). В руководствах приводятся критерии балльной оценки тяжести состояния, где пациенты разделены на 5 классов в зависимости от вероятности летального исхода, и рекомендации по амбулаторному или стационарному лечению (табл. 3).

Критерии для госпитализации

Госпитализация больных с пневмонией показана при наличии следующих факторов:

- возраст старше 70 лет;
- сопутствующие хронические заболевания:
 - хроническая обструктивная болезнь легких;
 - застойная сердечная недостаточность;
 - хронические гепатиты;
 - хронические нефриты;
 - сахарный диабет;
 - алкоголизм или токсикомания;
 - иммунодефициты;
- неэффективное амбулаторное лечение в течение трех дней;
- спутанность или снижение сознания;
- возможная аспирация;
- число дыханий более 30 в минуту;
- нестабильная гемодинамика;
- септический шок;
- инфекционные метастазы;
- многодолевое поражение;
- экссудативный плеврит;
- абсцедирование;
- лейкопения менее 4000/мл или лейкоцитоз более 20 000;
- анемия: гемоглобин менее 9 г/мл;
- почечная недостаточность: мочевины более 7 ммоль;
- социальные показания.

Показания для проведения интенсивной терапии

Дыхательная недостаточность:

- $PO_2/FiO_2 < 250$ (< 200 при ХОБЛ);
- признаки утомления диафрагмы;
- необходимость в механической вентиляции.

Недостаточность кровообращения:

- шок: систолическое АД < 90 мм рт.ст., диастолическое АД < 60 мм рт.ст.;
- необходимость введения вазоконстрикторов чаще, чем через 4 часа;
- диурез < 20 мл/ч.

Острая почечная недостаточность и необходимость диализа.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Менингит.

Кома.

Основные принципы антибактериальной терапии заключаются в следующем. При наличии бактериальной инфекции терапия антибиотиками назначается как можно скорее. Антибиотики применяются в соответствии с