

Роль небулайзеров в терапевтической практике

¹А.Р.Татарский, ¹Е.В.Бобков, ²С.Л.Бабак

¹РГМУ, ²ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

Общие положения

Современная стратегия медицины XXI в. в лечении заболеваний органов дыхания связана с внедрением в широкую терапевтическую практику разнообразных высокоэффективных "ингаляционных технологий" [5]. Наиболее частыми формами доставки лекарственных препаратов в легкие являются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), ДАИ, активируемые вдохом пациента, порошковые ингаляторы (ПИ) и небулайзеры.

Широкое применение в медицине небулайзеры получили лишь в последние десятилетия. Если производство и применение ДАИ и ПИ строго регламентировано (хотя и существует немало сложностей в их применении), то небулайзеры на рынке медицинского оборудования, как правило, продаются отдельно от ингаляционных препаратов. Доставка лекарственного препарата в легкие в десятки раз различается в зависимости от типа выбранного врачом (или больным) ингаляционного устройства.

Наиболее часто для ингаляционной терапии используются современные бронходилататоры (сальбутамол) и глюкокортикоиды (пульмикорт) при лечении обструктивных заболеваний легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, эмфизема), а также антибиотиков (тобрамицин, пентамидин) в терапии острых и хронических инфекций (муковисцидоз, бронхоэктазы и др.).

Целью настоящей статьи является ознакомление врачей общей практики с основными условиями успешного использования небулайзерной терапии и критериями подбора небулайзера.

Небулайзерная терапия – метод ингаляционной терапии, использующий эффект преобразования жидких форм лекарственных препаратов в мелкодисперсный аэрозоль (в переводе с латинского "nebula" – туман или облако). Это может достигаться под действием газовой струи (воздух, кислород) или путем увеличения кинетической энергии раствора (ультразвуковые кавитаторы).

Небулайзер – устройство для продукции "небулы" (тумана) – впервые был предложен J.Sales-Girons (Париж, 1859) для ингаляции паров смол и антисептиков для лечения больных туберкулезом. Современные небулайзеры не похожи на своих предшественников, однако надежно выполняют основную функцию – дозированную продукцию аэрозоля из раствора лекарственного препарата. В настоящее время в зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, различают три основных типа небулайзеров:

- компрессорные (струйные);
- ультразвуковые;
- электронно-сетчатые (пьезо-сетчатые).

Компрессорные небулайзеры отличаются друг от друга техническими характеристиками компрессора и строением небулайзерной камеры. Одной из последних разработок является небулайзерная камера с технологией V.V.T. (технология виртуальных клапанов). Использование такой камеры исключает вероятность утери и деформации клапанов при многократной обработке, а также создает оптимальный воздушный поток компрессора для детей, ослабленных и пожилых людей.

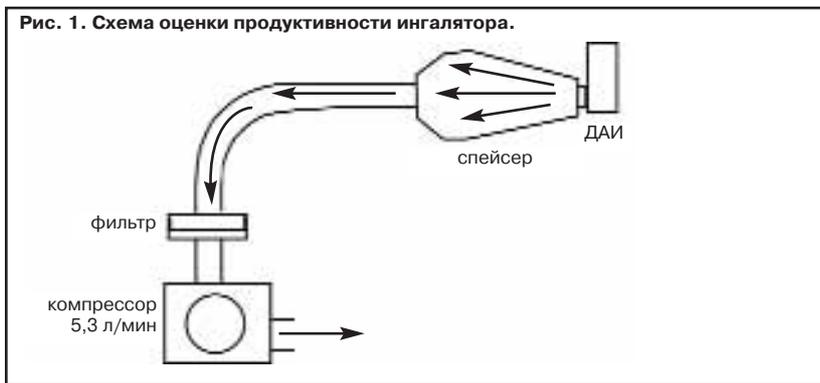
По мнению ряда авторов, компрессорные и ультразвуковые ингаляторы мало отличаются по характеристикам аэрозоля и потерям лекарственного препарата, хотя в каждом случае следует внимательно изучать информацию производителя и показания к применению, а также принимать во внимание постоянные исследования в этой области ведущих производителей и появлению новых видов небулайзеров, в частности – электронно-сетчатые небулайзеры с технологией V.M.T. (технология вибрирующей сетки), которые имеют принципиальные отличия в работе и качестве продуцируемого аэрозоля. Более того, применение электронно-сетчатых небулайзеров позволяет распылять стероидные суспензии, сохраняя при этом стабильность лекарственных препаратов [7]. Компактные размеры, закрытый тип небулайзерной камеры

и бесшумность в работе позволила эффективно применять их в педиатрической практике и у пациентов ведущих активный образ жизни.

Определение размера частиц небулайзера

Размер аэрозольных частиц имеет принципиальное значение при их перемещении в пространстве [3]. Это можно продемонстрировать на примере воды. Известно, что большие частицы (например, капли дождя) падают с высокой скоростью, в то время как мелкие частицы (туман) практически не движутся. Причина заключается в том, что скорость движения частицы зависит от соотношения сил гравитации и сопротивления среды (воздуха). Последнее определяется площадью поверхности частицы. Мелкие частицы характеризуются низким отношением площади поверхности к объему частицы, поэтому сила сопротивления воздуха для них будет больше, а скорость перемещения, соответственно, низкой. Следовательно, чтобы оценить подвижность частиц ингаляционного аэрозоля в воздушной среде, должны быть тщательно изучены их размеры. Однако эта задача невероятно сложна, во-первых, потому что сами частицы небольшие, а во-вторых, многие из них содержат летучие вещества (например, воду), благодаря которым размеры частиц при перемещении изменяются. Например, если нажать на клапан дозированного ингалятора ДАИ, то в течение короткого времени будет заметно "облачко" аэрозоля, которое довольно быстро исчезнет. Для ПИ разнообразие форм частиц еще больше осложняет оценку их истинных размеров.

Облако аэрозоля характеризуется средним размером частиц (так называемый масс-медианный аэродинамический диаметр – MMAD, то есть Mass Median Aerodynamic Diameter) и стандартным отклонением (GSD – Geometric Standard Deviation). Средний размер частиц у большинства как компрессорных, так и ультразвуковых ингаляторов составляет 3–4 мкм [4]. Показатель GSD отражает, насколько размеры частиц отличаются от величины



MMAD. Если облако аэрозоля содержит частицы, размеры которых варьируют от 1 до 10 мкм, то величина GSD будет высокой. Если же все частицы будут примерно одинакового размера, то GSD приближается к 1.0. Облако аэрозоля с GSD от 1.1 и менее определяется как монодисперсное. Если аэрозоль имеет частицы двух или более доминирующих размеров, то их называют полидисперсными.

Оценить количество продуцируемого небулайзером аэрозоля можно при помощи обыкновенного фильтра, на котором частицы осаждаются и изучаются химическими методами (рис. 1). Однако в этом случае не ясно, как эта масса вещества будет распределена среди частиц, поскольку несколько больших частиц могут иметь ту же массу, что и миллионы маленьких.

На характер распределения частиц аэрозоля в легочной ткани влияют три главных фактора: размеры частиц, тип дыхания и состояние (возраст) легочной ткани. Среди них легче всего контролировать размеры частиц вдыхаемой смеси. Более крупные частицы аэрозоля (>5 мкм) оседают в центральных дыхательных путях. Это свойство частиц используется, например, при лечении больших грибковыми поражениями легких (доставка амфотерицина). Более мелкие частицы (<5 мкм) оседают в периферических отделах дыхательных путей, что оказалось важно, например, для эффективного лечения пневмоцистной пневмонии (доставка пентамидина) и др. Для оценки размеров частиц в настоящее время используется несколько подходов.

Самый старый метод измерения размера частиц – аэродинамический – основан на столкновении и задержке их на пластинах так называемого "каскадного импактора". Столкновение частиц определенного диаметра с соответствующей пластиной прибора зависит от скорости воздушного потока и изменения траектории их движения (рис. 2). С учетом этих параметров и моделируются приборы с разным набором пластин (от 2–3 до 7–8),

их особой геометрией, потоком рабочего газа, точками (cutt-off point) разделения размеров частиц и т.д. "Золотым стандартом" считается каскадный импактор типа Andersen (ACI) с 8 пластинами в комбинации со стандартной трубкой (стандарт USP/EP), через которые подается воздух потоком от 30 до 60 л/мин. Трубка моделирует верхние дыхательные пути, имеет при этом изгиб в 90° и внутренний диаметр 17,3 мм. Все большие частицы (>10 мкм) оседают в этой трубке по инерции. Более мелкие частицы непосредственно поступают в каскадный импактор, состоящий из ряда пластин с уменьшающимися эксцентрично расположенными отверстиями, так, что воздух следует в импакторе по изогнутой траектории. Известно, что поток воздуха движется быстрее через меньшее отверстие. Скорость частиц аэрозоля увеличивается при прохождении каждого этапа, на пластинах последовательно осаждаются самые крупные из оставшихся частиц до тех пор, пока, наконец, не будут депонированы все исследуемые частицы. После прибор демонтируется и содержание вещества на каждой из пластин измеряется методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или хемилюминесценции. Большим преимуществом этого метода является то, что на каждой из пластин измеряется реальное содержание лекарственного препарата, хотя для этого и когда требуется несколько часов.

Следует отметить, что именно эта методика определения размеров частиц взята за основу Европейским стандартом по небулайзерной терапии (prEN 13544-1). Существуют и другие методы измерения частиц аэрозоля, например оптический.

Результаты измерений размера частиц обычно представляются на графике интегрального и дифференцированного распределения частиц аэрозоля (например, >5 мкм, 2–5 мкм, <2 мкм). Для врача чрезвычайно важна информация, каким методом производилась

оценка размеров частиц, поскольку на современном этапе она строго регламентирована (см. раздел "Выбор небулайзеров"), а результаты разных методов не всегда соответствуют друг другу. Экстраполирование результатов лечения одной группы больных на другую без четкого описания небулайзерной системы (тип небулайзера, величина остаточного объема, поток рабочего газа, время небулизации, тип используемого интерфейса и др.) в настоящее время практически лишено смысла. Без учета технических данных (около 10 параметров), предоставляемых производителем небулайзерной системы (в случае сертификации по CEN), лечение может быть не только бесполезным (например, ультразвуковые небулайзеры не рекомендуются для ингаляции будесонида), но и потенциально опасным (например, вследствие побочного действия сверхвысоких доз фармакологических препаратов и других причин).

Показания для применения небулайзеров:

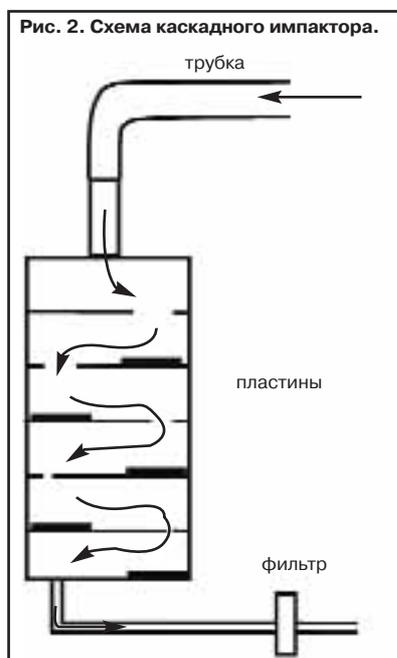
- лекарственное вещество не может быть доставлено в дыхательные пути при помощи других ингаляторов (например, Дорназа альфа (rhDNase) применяется с специальной небулайзерной системой);
- необходимость доставки препарата в альвеолы;
- инспираторный поток (поток на вдохе) менее 30 л/мин;
- неспособность пациента задержать дыхание более 4 с;
- нарушение сознания;
- необходимость использования большой дозы препарата;
- предпочтение пациента.

Выбор небулайзеров

Первое условие эффективности проводимой аэрозольной терапии с использованием небулайзеров связано с правильным выбором устройства.

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

- 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 обеспечи-



вают 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 низкопоточной каскадной импакции, на современном этапе самого точного метода исследования аэродинамических частиц аэрозоля). Следует иметь в виду, что результаты тестирования приборов, согласно протоколам Comite European de Normalisation (CEN), *in vitro* не всегда соответствует результатам, получаемым *in vivo*.

Вторым условием эффективности использования небулайзера является правильная техника проведения ингаляции. При ингаляции лекарственных веществ через небулайзер необходимо учитывать следующие особенности:

- оптимальный объем наполнения камеры небулайзера должен составлять не менее 5,0 мл;
- для уменьшения потерь лекарственного препарата (оседания препарата на стенках камеры небулайзера) в конце ингаляции в камеру можно добавить 1 мл физиологического раствора, после чего, встряхнув камеру небулайзера, продолжать ингаляцию;
- при использовании недорогих и доступных лекарственных препаратов можно использовать все типы небулайзеров, но при использовании более дорогих лекарств наи-

большую эффективность ингаляционной терапии обеспечивают небулайзеры, активируемые вдохом пациента (Вентури). Использование данных небулайзеров обеспечивает максимальную эффективность ингаляционной терапии. Наибольшее распространение в клинической практике получили компрессорные небулайзеры.

Роль небулайзеров в лечении обострения бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) – заболевание, в основе которого лежит своеобразное воспаление дыхательных путей. Основным синдромом БА является обструкция дыхательных путей, обратимая спонтанно или под воздействием β_2 -агонистов короткого и пролонгированного действия и глюкокортикоидными препаратами.

По характеру течения выделяют "неконтролируемую астму", стабильную "контролируемую астму" и периоды обострения заболевания. Под "неконтролируемой астмой" понимают естественное течение заболевания или период течения болезни, когда объем проводимой лекарственной терапии не обеспечивает устранения симптомов заболевания.

"Контролируемая" (стабильная астма) – течение болезни, при котором объем проводимой лекарственной терапии соответствует степени воспаления дыхательных путей и приводит к устранению всех симптомов заболевания. Особенностью течения заболевания является вероятность развития обострений.

Обострение астмы – быстрое и внезапное прогрессирование симптомов, сопровождающееся резким и значительным снижением функции внешнего дыхания.

Этот период течения астмы требует начала активного лечения. Основным при лечении обострений является интенсивная терапия β_2 -агонистами короткого действия, позволяющими быстро уменьшить симптомы заболевания, улучшить вентиляционные показатели, препятствовать нарастанию дыхательной недостаточности. "Выигранное" время улучшения состояния позволяет начать интенсивную противовоспалительную терапию кортикостероидными гормонами.

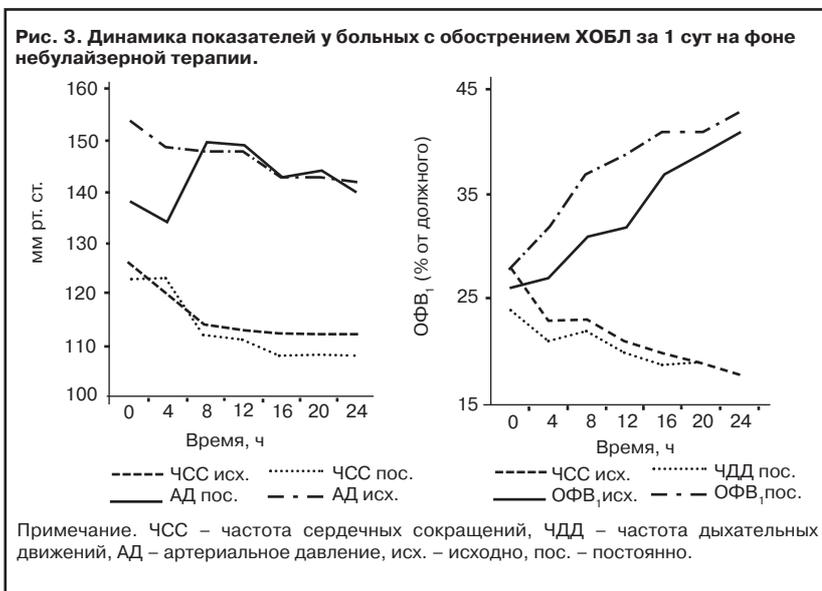
Значение и роль небулайзерной терапии в лечении БА возрастают в зависимости от тяжести обострения заболевания и становятся исключительными при развитии тяжелых и угрожающих жизни состояний.

При лечении обострений используются β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол), М-холинолитики короткого действия (ипратропия бромид) или их сочетание (беродуал).

Преимуществом лечения бронходилататорами через небулайзер является широкий маневр дозами и ритмом введения препарата под контролем клинического состояния больных (показатели пиковой скорости выдоха, насыщения артериальной крови кислородом, числа сердечных сокращений и артериального давления).

Небулайзерная терапия позволяет проводить не только активную бронходилатирующую терапию, но и противовоспалительное лечение с использованием специальных "жидких" форм кортикостероидного гормона будесонида. Такое лечение может использоваться как в качестве постоянной противовоспалительной базисной терапии БА, так и в качестве интенсивной терапии в период обострения.

Важнейшей особенностью ингаляционной небулайзерной тера-



пии является простота, доступность, необременительность и возможность проведения лечения в домашних условиях, в машине «скорой помощи», в больничной палате.

Важнейшее значение небулайзеры имеют в лечении детей и лиц пожилого возраста, для которых простота метода позволяет обеспечить высокую эффективность терапии.

Разовая и суточная доза, ритм введения препарата определяются принципом "по потребности" (столько, сколько требуется пациенту для улучшения самочувствия, по предотвращению прогрессирования обструкции дыхательных путей, уменьшению степени тяжести симптомов заболевания, улучшению вентиляционных показателей и газового состава артериальной крови).

"Инициальная доза" (начальная доза) сальбутамола в зависимости от степени тяжести составляет от 2,5 (2,5 мл раствора) до 5 мг (5 мл раствора). В среднем время ингаляции 5 мл раствора составляет 10 мин. Оценка бронходилатирующего эффекта происходит в период проведения ингаляции и через 10–15 мин после ингаляции инициальной дозы на основании динамики клинических симптомов заболевания и данных пик-флоуметрии. Степень бронходилатации определяет ритм и частоту повторных ингаляций препарата.

Исходно, низкие показатели пик-флоуметрии (PEF < 30%), плохой бронходилатационный ответ на "инициальную дозу" являются основанием для продолжения ингаляционной терапии и свидетельствуют о тяжелом и жизнеугрожающем течении БА.

Дальнейший подбор доз и ритм введения препарата определяется бронходилатационным ответом на проводимую терапию. По мере улучшения показателей происходит соответствующее уменьшение доз ингалируемого препарата. Необходимо отметить, что лечение бронхолитиками является симптоматической терапией. Основным в лечении заболевания является интенсивная терапия глюкокортикостероидными гормонами.

Для лечения тяжелого и угрожающего жизни больного обострения заболевания базовым является активная терапия системными кортикостероидами (таблетированный преднизолон, внутривенное введение гидрокортизона и метилпреднизолона).

Хочется отдельно отметить, что монотерапия β_2 -агонистами, несмотря на их симптоматическую эффективность, является серьез-

ной врачебной ошибкой.

Роль небулайзеров в лечении обострения ХОБЛ

ХОБЛ – воспаление всех структур легочной ткани, индуцированное поллютантами (патогенными частицами), с формированием прогрессирующих морфологических изменений и ведущим синдромом нарастающей необратимой обструкции дыхательных путей, оцениваемой после достижения максимально возможной для пациента бронходилатации.

Характер течения ХОБЛ может быть контролируемым (стабильное течение заболевания) с максимально достижимой для данного пациента дренажной функцией бронхов и стабильно поддерживаемым уровнем бронходилатации.

Неконтролируемое течение ХОБЛ характеризуется систематическим падением функциональных легочных показателей, частыми обострениями и возможностью улучшения проходимости бронхов при назначении лекарственной терапии бронходилататорами и стероидными гормонами согласно степени тяжести заболевания.

Стабильное течение ХОБЛ подразделяется по степени тяжести на пять стадий: нулевая (риск развития болезни), легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая. В основе классификации используются два критерия:

- клинический, учитывающий выраженность клинических проявлений болезни (кашель с мокротой, степень дыхательной недостаточности);
- функциональный, учитывающий степень необратимости обструкции дыхательных путей.

Обострение ХОБЛ – острое по сравнению со стабильным течением заболевания состояние, связанное с нарастанием симптомов болезни, ухудшением дренажной функции бронхов и проявляющееся усилением обструкции дыхательных путей. Выделяют несколько степеней тяжести обострения заболевания: легкое, среднее и тяжелое. Средние и тяжелые обострения ХОБЛ характеризуются резким усилением клинических проявлений болезни, значительным ухудшением вентиляционных показателей легких с развитием угрожающей жизни дыхательной недостаточности.

Основным при лечении ХОБЛ является терапия, направленная на максимальное достижение и поддержание проходимости дыхательных путей и дренажной функции бронхов и включающая в себя использование β_2 -агонистов, М-холинолитиков и кортикостероидных гормонов.

Важным компонентом терапии является восстановление газового состава артериальной крови с использованием кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких, а также эрадикация инфекции дыхательных путей – основной причины обострения ХОБЛ.

Среди всех методов доставки аэрозоля в дыхательные пути роль небулайзерной терапии возрастает в зависимости от степени тяжести ХОБЛ и становится исключительной при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания и в период обострения, проявляющегося развитием острой дыхательной недостаточности. В таких клинических ситуациях небулайзерная терапия обеспечивает наиболее эффективную доставку лекарственных препаратов, их распределение в дыхательных путях с минимальной зависимостью от степени вентиляционных нарушений. При ХОБЛ требуется особый мониторинг за кислородотерапией, чтобы избежать нарастания углекислоты. Частично эту проблему помогает разрешить укорочение времени распыления до 5–10 мин, что требует использования качественных приборов с высокой производительностью.

Необходимо отметить, что небулайзерная терапия использует жидкие формы препаратов (лекарственная субстанция в физиологическом растворе), что способствует увлажнению дыхательных путей и улучшает дренаж мокроты. Метод позволяет проводить ингаляционное лечение препаратами как разжижающими (ацетилцистеин) и модифицирующими (амброксол) мокроту, значительно улучшающими дренажную функцию бронхов, так и суспензиями кортикостероидных гормонов (будесонид).

Небулайзерная терапия при ХОБЛ может осуществляться как при стабильном течении заболевания, так и в период обострения, позволяя значительно усилить интенсивность лечения.

В период обострения заболевания разовая и суточная доза, ритм введения препарата определяются принципом "по потребности", целью которого является достижение максимального бронходилатирующего эффекта, дренажной функции легких без развития побочных эффектов от проводимой терапии (рис. 3). Наиболее востребованы комбинированные препараты, сочетающие в себе β_2 -агонисты и М-холинолитики (беродуал).

"Инициальная доза" (начальная доза) беродуала в зависимости от степени тяжести составляет от 2,0 до 4,0 мл раствора, продолжительность ингаляции – до 10 мин. Бронходилатирующий эффект оценива-

ется через 15–30 мин после ингаляции инициальной дозы на основании динамики клинических симптомов заболевания, показателей общей и форсированной жизненной емкости легких, насыщения артериальной крови кислородом. Степень бронходилатации, отсутствие побочных эффектов (тахикардия, артериальная гипертензия) определяют ритм и частоту повторных ингаляций препарата.

Интерес представляют результаты собственного исследования влияния длительной терапии пациентов ХОБЛ на клинические проявления болезни и толерантность к физическим нагрузкам. Нами оценивалось использование небулайзеров в программе 3-летнего наблюдения за 56 пациентами с ХОБЛ среднетяжелого течения, продолжающих интенсивно курить и получающих ипратропия бромид (250 мкг 2 раза в сутки ежедневно) и амброксол (15 мг 2 раза в сутки курсом 10 дней в месяц) в сравнении с контрольной группой курящих больных, не получавших систематической терапии.

У 40 пациентов исследуемой группы происходило достоверное уменьшение клинических проявлений заболевания (кашель с мокротой, одышка), улучшение вентиляционных показателей (FEV1 и FVC). Отмечалось снижение воспаления в дыхательных путях, оцениваемое при цитологическом исследовании индуцированной мокроты, и повышение общей работоспособности и переносимости физических нагрузок, оцениваемое по данным велоэргометрии.

Таким образом, использование длительной комбинированной терапии в лечении пациентов с ХОБЛ, продолжающих активно курить, способствует уменьшению клинических проявлений болезни, приводит к статистически значимому улучшению вентиляционных показателей, улучшению общей физической работоспособности. В основе таких клинических эффектов лежит улучшение дренажной функции легких и уменьшение степени воспаления в дыхательных путях.

Долгосрочная программа ведения больных с тяжелой БА и(или) ХОБЛ

Безусловно, программа лечения больных с обструктивной патологией легких должна строиться в строгом соответствии с Национальными рекомендациями (например, GINA, 2002). Кроме того, следует учитывать, что в большинстве случаев эквивалентные дозы лекарственного вещества могут быть введены больному как с ис-

пользованием ДАИ со спейсерами, так и с помощью небулайзера.

При тяжелой хронической астме и тяжелом течении ХОБЛ большим требуются высокие дозы ингаляционных препаратов. Идеальным в этом случае считается применение ДАИ (со спейсером), а также использование ингаляторов, активируемых вдохом, или небулайзеров. Вопрос, какие дозы препаратов целесообразнее вводить уже через небулайзер, решается строго индивидуально (совместно врачом и больным), хотя и известно, что при применении портативного ингалятора более 10 раз в сутки резко снижается кооперативность (сотрудничество) с врачом и желание следовать его рекомендациям. Большое значение имеет предпочтение больного, выбранный им (в сотрудничестве с врачом) тип прибора для ингаляционной доставки препарата, вероятность развития побочных эффектов, тип дыхания пациента. Необходимость в использовании небулайзера возникает при невозможности правильно выполнить дыхательный маневр, особенно у пожилых больных и детей до трех лет. Стоимость приборов для ингаляционной терапии также имеет немаловажное значение.

При всех возникающих трудностях ведения больного, согласно Международным рекомендациям по небулайзерной терапии (2001 г.), следует назначать процедуру (протокол) так называемой "оптимизации ингаляционной терапии" [2]. Этот шаг нельзя рассматривать как попытку перевода больного на лечение с помощью небулайзера. Как показывает опыт, при следовании этому протоколу 50% больных предпочитают остаться на традиционной ингаляционной терапии с использованием ДАИ, хотя и в более высоких дозировках. Остальные 50% больных отдают предпочтение небулайзерной ингаляционной терапии. При улучшении состояния больного оба эти варианта рассматриваются как "удачное решение проблемы". Итак, для решения вопроса о тактике ингаляционной терапии рекомендуется следующая последовательность действий.

Этап 1. Верификация диагноза и исключение других состояний, способных вызвать одышку, таких как сердечная недостаточность и др. Оцениваются исходные показатели ФВД и правильность ингаляционной техники. Эффективность каждого последующего этапа, как правило, оценивается через 2 нед. Желательно при этом использовать балльную оценку субъективных и объективных данных (см. Приложение 1 и 2).

Этап 2. Необходимо убедиться,

что пациент использует другие подходы к терапии согласно Национальным клиническим рекомендациям (GOLD, 2001), такие как лечение стероидными гормонами (в том числе таблетированными), пролонгированным теофилином, длительной кислородотерапией на дому и реабилитационные программы.

Этап 3. Оптимизируйте ингаляционную терапию с использованием ДАИ (например, салбутамол 200–400 мкг 4 раза в сутки, тербуталин 500–1000 мкг 4 раза в сутки или ипратропия бромид 40–80 мкг 4 раза в сутки, возможна комбинация этих препаратов).

Этап 4. При отсутствии эффекта увеличьте ингаляционные дозы при использовании ДАИ (например, до 1000 мкг салбутамола 4 раза в сутки и/или до 160–240 мкг ипратропи бромид 4 раза в сутки).

Этап 5. Если ответ на проводимую терапию недостаточен, то используется лечение больного через небулайзер (часто это лечение проводится в домашних условиях) с оценкой ответа больного на проводимую терапию.

Этап 6. Оцените эффективность лечения больного с использованием небулайзера (салбутамол 2,5 мкг 4 раза в сутки или тербуталин 5 мкг 4 раза в сутки) в течение 2 нед (см. Приложение 2).

Этап 7. Если ответ на терапию недостаточен, рассмотрите возможность использования более высоких дозировок (например, салбутамол 5 мкг 4 раза в сутки или тербуталин 10 мкг 4 раза в сутки, ипратропия бромид 250–500 мкг 4 раза в сутки; смесь салбутамола (2,5 или 5 мкг) или тербуталина (5–10 мкг) с ипратропия бромидом 500 мкг 4 раза в сутки).

Этап 8. Решите совместно с пациентом, какое терапевтическое вмешательство оказалось более эффективным по результатам балльной шкалы оценки (см. Приложение 2). Следует иметь в виду, что универсальной согласованной системы оценки эффективности проводимой терапии не существует и программа может быть закончена на любом этапе, если пациент сообщит о хорошем самочувствии.

Роль небулайзеров в лечении больных муковисцидозом и бронхоэктазами

Небулайзерная терапия необходима пациентам с нарушенным клиренсом мокроты (например, при муковисцидозе (МВ) или бронхоэктазах).

Современные схемы терапии больных МВ предусматривают ингаляции Дорназы альфа для умень-

Препараты, используемые для ингаляций с помощью небулайзеров (небулайзеры, сертифицированные в соответствии с Европейским стандартом pr EN-13544-1: OMRON NE-C28, OMRON NE-C29, OMRON NE-C30, OMRON Micro AIR U-22)

Название препарата	Дозировка/объем готовой формы	Кратность введения
Бронхолитики		
Фенотерол в растворе	1 мг/1 мл (20 мл)	1–2 мл, длительность действия 2–3 ч
Сальбутамол в растворе	1 мг/1 мл (2,5 мл)	2,5–5,0 мл, длительность действия 4–6 ч
Фенотерол + ипратропия бромид (беродуал) в растворе	(0,5 мг ф. + 0,25 мг и пр.)/1,0 мл (20 мл)	2–4 мл, длительность действия 4 ч
Ипратропия бромид в растворе	0,25 мг/1 мл (20 мл)	2–4 мл, длительность действия 4–6 ч
стабилизаторы мембран тучных клеток		
Кромогексал в растворе		
Глюкокортикостероиды		
Будесонид суспензия в растворе	0,25 мг/1 мл (2,0 мл) 0,50 мг/1 мл (2 мл)	2–4 мл, длительность действия 12 ч
Муколитики		
Амброксол в растворе	15 мг/2 мл (100 мл)	2–4 мл, длительность действия 4–6 ч
Ацетилцистеин в растворе	300 мг/3 мл (3 мл)	3–6 мл, длительность действия 24 ч
Физиологический раствор (NaCl 0,9%)	0,009 мг/1 мл (100 мл)	3 мл, длительность действия 4–6 ч
Дорназа альфа в суспензии	2,5 мг (2500 ЕД)/2,5 мл (2,5 мл)	2,5 мл, длительность действия 24 ч
Антибактериальные средства		
Ацетилцистеин + тиамфеникол в растворе	300 мг + 810 мг/1 мл (4 мл)	4 мл, длительность действия 24 ч
Тобрамицин в растворе (0,3%)		
Иммуномодуляторы		
Интерферон человеческий лейкоцитарный		
Противокашлевые средства		
Лидокаин (2% раствор)	0,02 мг/1 мл (2 мл)	2 мл, длительность действия 12 ч

шения вязкости гнойной мокроты. Дорназа альфа высокоэффективна при ранней профилактике хронической инфекции *P. aeruginosa* в легких больных в результате подавления процесса формирования биопленки.

Дорназа альфа также может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (бронхоэктатическая болезнь, ХОБЛ, врожденный порок развития легких у детей, хронические пневмонии, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие данного препарата обеспечивает преимущества для пациентов.

Лечение проводят 2,5 мл дорназы альфа один раз в сутки ингаляционно через компрессорный небулайзер. У большинства больных оптимального эффекта удается достичь при постоянном ежедневном применении. При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения Дорназой альфа терапию препаратом можно продолжать без риска для больного. У некоторых больных старше 21 года лучшего эффекта лечения можно добиться при применении препарата 2 раза в сутки.

Диагностическое использование небулайзеров

Исследование мокроты – важный диагностический метод в клинике легочных заболеваний. Неоспоримым его достоинством является простота получения материала для исследования и отсутствие

потребности в инвазивных вмешательствах. Изучение мокроты помогает получить информацию о возбудителях бронхолегочной инфекции, природе и выраженности воспалительного процесса в дыхательных путях. Мокроту не всегда удается получить спонтанно, особенно у пациентов в период обострения заболевания и при тяжелых функциональных нарушениях.

В таких ситуациях предпочтителен неинвазивный метод индуцированной мокроты (ИМ) – получение мокроты после ингаляции 3–5% гипертонического раствора NaCl с помощью небулайзера. При помощи "солевой индукции" удается получить мокроту в 76–100% случаев, в том числе даже у здоровых лиц. В настоящее время метод индуцированной мокроты широко используется для диагностики рака легких, туберкулеза, пневмоцистной пневмонии, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза, аспергиллеза, криптококкоза, а также при диагностике других бронхолегочных инфекций.

Кроме выявления инфекционных агентов, индуцированная мокрота может быть использована для изучения клеточных и неклеточных факторов воспаления (маркеры воспаления), содержащихся в дыхательных путях, служить критерием оценки интенсивности воспаления при острых и хронических заболеваниях легких (БА, ХОБЛ), их активности и тяжести.

В основе метода лежит ингаляция 3–5% гипертонического солевого раствора в течение 5–30 мин, во время или после которой пациент пытается откашлять мокроту.

До и после каждого сеанса ингаляции проводится измерение показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁). Ингаляции проводятся сеансами по 7 мин, общая продолжительность ингаляции обычно не превышает 30 мин. Гипертонический солевой раствор для ингаляции готовится непосредственно перед исследованием. Каждые 7 мин ингаляции концентрацию гипертонического раствора повышают на 1%, то есть последовательно используют 3-, 4-, 5% солевые растворы. При снижении показателя ОФВ₁ на 10%, концентрацию гипертонического раствора больше не повышают, при снижении ОФВ₁ на 20% или при появлении респираторных симптомов (удушье, свистящее дыхание) ингаляцию прекращают.

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. Исследование мокроты должно быть проведено не позднее 2 ч после получения материала, на протяжении всего этого времени образцы мокроты должны храниться при 4°C.

Этапы приготовления мокроты зависят от цели исследования. Для проведения бактериоскопии мокрота нуждается лишь в специальной окраске. При цитологическом изучении смесь мокроты с дитиотреитолом (ДТТ) встряхивают в течение 10 мин, клеточную суспен-

зию отмывают в сбалансированном солевом растворе Хенкса, фильтруют через нейлоновую марлю и центрифугируют в течение 10 мин при 1000 об/мин. Затем в камере Горяева определяют число клеток, их жизнеспособность, окрашивают мазки (обычно методом May–Grunwald–Giemsa), проводят подсчет клеточных элементов. Для анализа растворимых факторов используют супернатант, полученный после центрифугирования.

К достоинствам метода относятся неинвазивность, простота выполнения процедуры, безопасность, низкое число побочных эффектов, отсутствие необходимости в дорогостоящем оборудовании, возможность многократного получения ИМ, достоверность и высокая репродуктивность. К побочным эффектам процедуры относятся соленый вкус во рту, гиперсекреция слюны, кашель, бронхоспазм и редко – одышка.

Диагностические применение небулайзеров не исчерпывается этим методом. Возможно использование радиоизотопов в легкие (оценка вентиляции), красящих веществ (оценка клиренса) и аллергенов (диагностика БА) или подготовки к бронхоскопии (бронхолитики, муколитики, лидокаин) и др.

Другие возможности небулайзерной терапии в клинической практике

Небулайзерная терапия бронходилататорами и муколитиками занимает важное место во многих клинических ситуациях, сопровождающихся нарушением дренажной функции легких с развитием обструкции дыхательных путей, например при выхаживании тяжелого больного после операции. Указанные факторы являются пусковыми механизмами возникновения и развития острых или обострения хронических инфекционных процессов в легких, резко утяжеляющих течение основного заболевания. Клинически трудные ситуации возникают при лечении лиц пожилого возраста, пациентов, находящихся в условиях длительного постельного режима, иммуносупрессивной терапии, нуждающихся в наркозе и искусственной вентиляции легких. Во многих из этих случаев показано проведение дополнительных исследований, которые с позиций доказательной медицины должны предшествовать их широкому внедрению в практику.

Доказана эффективность ингаляционных препаратов в лечении пневмоцистной пневмонии (пентамидин), при грибковом поражении легких (амфотерицин-В), в первые 3 мес после транспланта-

Приложение 1: Оценка субъективного и объективного ответа на терапию	
Объективный ответ (по сравнению с 2 нед на обычном лечении):	
ПСВ хуже (-1 балл)	
ПСВ без изменений или улучшилась на 0–10% (0 баллов)	
ПСВ улучшилась на 11–20% (1 балл)	
ПСВ улучшилась на более чем 20% (2 балла).	Рекомендуется пересмотреть диагноз ХОБЛ
Субъективный ответ (оценка больного)	
Состояние хуже (-1 балл)	
Состояние не изменилось или мало изменилось (0 баллов)	
Состояние улучшилось (1 балл)	
Состояние значительно улучшилось (2 балла)	

Приложение 2 Оценка результата после каждого периода лечения в ходе оптимизации ингаляционной терапии	
Субъективный ответ (+1) или (+2) балла	
Объективный ответ (+1) или (+2) балла	
Рекомендовано: длительная терапия (с учетом побочных действий, предпочтений пациента и др.)	
Субъективный ответ (+1) или (+2) балла	
Объективный ответ (0) баллов	
Рекомендовано: дальнейшая оценка лечения на этом этапе	
Субъективный ответ (-1) или (0) баллов	
Объективный ответ (-1) или (0) баллов	
Рекомендовано: прекращение этого вида лечения и переход на следующую ступень	
Субъективный ответ (-1) или (0) баллов	
Объективный ответ (+1) или (+2) балла	
Рекомендовано: пересмотр диагноза* и дальнейшее наблюдение за лечением	
*Если объективный ответ (+2), требуется пересмотр диагноза ХОБЛ.	

ции легких (циклоспорин), при легкой гипертензии (простациклин) [2]. Менее эффективным оказалось использование опиатов при лечении одышки и в ряде других клинических ситуаций.

Обнадеживающие сообщения касаются перспектив ингаляционного применения инсулина у больных сахарным диабетом. Первый опыт его использования (как в виде сухой пудры, так и аэрозоля) показал 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 больных сахарным диабетом [6].

Появление и развитие современных клинических рекомендаций, а также создание специализированных координационных центров по изучению и оптимизации ингаляционной терапии (по рекомендации ERS) сделают этот вид лечения более рациональным с точки зрения доказательной медицины и, соответственно, более приемлемым для терапевтической практики.

Литература.

1. EN 13544-1. Nebuliser Systems and their components. 2001.
2. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001; 18: 228–42.

3. *Particle-Lung interactions*. Eds. P.Gebel, J.Heyder (vol 143. *Lung biology in health and disease*. Ed. C.Lenfant), 2000.

4. Осипов ЛВ, Жулев ГВ. Эффективность ингаляционных аппаратов: заблуждения и проблемы. *Атмосфера (пульмонология и аллергология)*. 2002; 3: 40–1.

5. Чучалин АГ, Княжеская НП, Потапова М.О. Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных заболеваний легких. *РМЖ*. 2006; 14 (7): 521–4.

6. Skyler JS, Weinstock RS, Pascini P et al. Use of Inhaled Insulin in a Basal/Bolus Insulin Regimen in Type 1 Diabetic Subjects. *Diabetes Care*, 2005; 28 (7): 1630–5.

7. Gerald C. Smaldone, MD PhD, Lorraine Morra, BS. Under this protocol the OMRON Prototype nebulizer was tested. Budesonide output and particle size distribution of the Nebulizer was measured. *Stony Brook Health Science Center Stony Brook, New York* 11794–8172. February 2003.