

*Е.В.Евсюкова, В.Х.Хавинсон, В.И.Трофимов, Т.М.Синицина, В.Л.Бондаренко,  
Н.С.Катышева*

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИТАЛАМИНОМ АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Кафедра госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского  
университета им.акад.И.П.Павлова, Институт биорегуляции и геронтологии

THE EFFICACY OF TREATMENT OF 10 ASPIRINE-INDUCED BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS WITH  
EPYTHALAMINE IN A COURSE DOSE 100 MG

*E.V.Evsukova, V.Kh.Khavinson, V.I.Trofimov, T.M.Sinitsina, V.L.Bondarenko, N.S.Katysheva*

### **S u m m a r y**

The efficacy of treatment of 10 patients with moderate and severe aspirine-induced bronchial asthma (AsBA) with epythalamine (100 mg per a course) has been studied. The patients were in the reducing exacerbation or remission stage and received continual anti-asthmatic therapy. The other group of 12 aspirine-induced bronchial asthmatic patients with the similar clinical status received placebo. It was revealed that the treatment with epythalamine improved the clinical state, the response of distal bronchi to Berotec, the immune system condition and helps to reach a prolonged remission of the disease. It accompanied by the increase of the excretion in urine of the main melatonin metabolite — 6-sulfatoxymelatonin. This fact evidences the enhancing of melatonin production, which typically is reduced in patients with aspirine-induced bronchial asthma compared with healthy persons and asthmatics without aspirine intolerance. Thus, epythalamine should be used as a component of pathogenic therapy for AsBA patients.

### **Р е з ю м е**

Изучена эффективность лечения эпिताламином (100 мг в сутки) 10 больных аспириновой бронхиальной астмой (АсБА) средней тяжести и тяжелого течения в фазу затихающего обострения или ремиссии заболевания на фоне постоянной противоастматической терапии. Клинически подобная группа больных АсБА (12 человек) получала плацебо. Установлено, что в результате лечения эпिताламином улучшается клиническое состояние, реакция на беротек на уровне дистальных бронхов, улучшается состояние иммунного гомеостаза организма больного АсБА, достигается длительная ремиссия заболевания. При этом наблюдается увеличение экскреции с мочой основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина, что свидетельствует о повышенной продукции мелатонина, которая у больных АсБА значительно снижена по сравнению с таковой у здоровых людей и больных бронхиальной астмой без непереносимости аспирина. Таким образом, эпिताламин необходимо использовать как средство патогенетической стратегической терапии АсБА.

Рост частоты заболеваний аспириновой бронхиальной астмой (АсБА), отличающейся наиболее тяжелым течением и быстрым развитием зависимости от глюкокортикоидных гормонов, определяет необходимость изыскания эффективных методов патогенетической терапии. До настоящего времени общепризнанным специфическим для АсБА методом лечения является десенсибилизация ацетилсалициловой кислотой (АСК) с целью снижения чувствительности к ней и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) [6,7,17]. Однако практическое применение этого метода ограничивается большим объемом противопоказаний к проведению лечения аспирином, необходимостью длительного индивидуального подбора дозы АСК в условиях стационара с последующей периодической

ее коррекцией, а также возможностью развития различных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [8,13]. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, используемые при лечении других вариантов бронхиальной астмы (БА), у больных АсБА оказывают клинический эффект, но лишь при постоянном применении. В случае их отмены приступы удушья рецидивируют, при этом увеличивается в крови содержание лейкотриенов, уровень которых превосходит исходный до лечения [4]. В связи с этим становится ясным, что только разработка методов стратегической терапии АсБА, обеспечивающих долговременное снижение чувствительности к АСК и НПВП и доступных для использования в амбулаторных условиях, позволит добиться стойкого улучшения течения заболевания и качества жизни

больного. Известно, что сходное по химической структуре с АСК вещество — N-ацетил-5-метоксикинуринамин (N-АМК) образуется в организме в процессе метаболизма эпифизарного гормона мелатонина [16]. Наши предыдущие исследования показали, что синтез мелатонина и, следовательно, уровень эндогенной N-АМК у больных АсБА значительно снижены, о чем свидетельствует низкая экскреция с мочой основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина (6СОМТ), по содержанию которого принято судить о продукции мелатонина в организме человека [5,14,15]. Кроме того, у больных АсБА повышена чувствительность и извращена реакция на мелатонин рецепторного аппарата тромбоцитов, что, по нашему мнению, может служить предпосылкой к появлению непереносимости аспирина и развитию нарушений тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, состояние которого во многом определяет развитие патологических процессов у данного контингента больных, повышенного образования сульфидопептидных лейкотриенов вследствие ослабления контроля за транскрипцией ключевого фермента их синтеза — 5-липоксигеназы, в осуществлении которого мелатонину принадлежит особая роль [15].

Все это явилось обоснованием нового патогенетического подхода к лечению АсБА путем коррекции содержания мелатонина в организме больного. Известно, что этим свойством обладает эпиталамин (производство медицинских препаратов ОАО "Самсон", С.-Петербург), получивший широкое применение в геронтологии, онкологии и эндокринологии [12].

Цель работы — изучить эффективность препарата эпифиза эпиталамина при лечении больных АсБА.

Обследовано 22 больных АсБА (3 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 43 до 63 лет. 1-ю группу составили 10 человек, получавших эпиталамин в утренние часы в виде ежедневных внутримышечных инъекций по 10 мг в течение 10 дней. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 12 человек, получавших по той же методике ежедневно плацебо — 2 мл дистиллированной воды. У всех больных АсБА наблюдался смешанный характер заболевания с наличием атопического, инфекционно-зависимого и других клинко-патогенетических вариантов (табл.1). Тяжелое течение заболевания имело у двух больных 1-й и трех 2-й группы, у остальных — средней тяжести.

Лечение больных проводилось в фазу затихающего обострения или ремиссии заболевания на фоне постоянной противоастматической терапии, включавшей ингаляционные и пероральные глюкокортикоиды. Дозы препаратов в процессе лечения не менялись, однако после курса терапии больной мог в зависимости от самочувствия самостоятельно изменять частоту ингаляций лекарственных средств.

До начала, во время лечения и далее ежемесячно больные оценивали свое самочувствие в баллах согласно составленному нами опроснику, включавшему такие симптомы, как кашель, наличие мокроты, затруднение дыхания, заложенность груди, свистящие хрипы, приступы удушья, непереносимость физической нагрузки, холода, запахов. Клинический эффект препарата оце-

нивали сразу после лечения и в течение 7 месяцев на основании анализа отчетов больных, содержащих сведения о динамике самочувствия, работоспособности, психологического состояния, нарушениях сна и суточных дозах используемых противоастматических средств.

У всех больных до начала лечения и сразу после приема последней дозы препарата оценивали функцию внешнего дыхания на основании следующих параметров: жизненной емкости легких (ЖЕЛ), остаточного объема (ОО), общей емкости легких (ОЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС выд), максимальной объемной скорости выдоха при 50 и 75% форсированной ЖЕЛ (МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub>), объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ<sub>1</sub>), которые измерялись в процентах от должных величин. Кроме того, измеряли удельную проводимость бронхиального дерева (SGaw) в см вод. ст. Весь комплекс исследований повторяли через 15 минут после ингаляции β-адреномиметика беротека. Динамику ПОС, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> после ингаляции беротека оценивали в процентах от исходных величин. Все пациенты до начала лечения имели показатель ОФВ<sub>1</sub> меньше 80% от должного, при этом у 5 больных 1-й группы и четырех 2-й он был в пределах 40—60%.

Содержание основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина определяли до лечения, сразу после окончания и через 10 дней в дневной (с 9.00 до 21.00) и ночной (с 21.00 до 9.00) порциях мочи иммуноферментным методом с помощью наборов "DRG Instrument GmbH" (Марбург, Германия). Мочу собирали в пластиковые контейнеры, определяли объем каждого образца, затем брали пробы по 5 мл, которые хранили при температуре 20°C до проведения анализа. Исследования проведены с 23 февраля по 25 мая 1998 г.

У больных, получавших эпиталамин, до и после лечения определяли содержание кортизола в сыворотке крови, взятой в 9.00 и через 10 часов после приема в 23.00 того же дня 1 мг дексаметазона, иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител с помощью наборов "Стероид ИФА-кортизол" (Алкол Био, Россия). Кроме того, определяли в сыворотке крови фагоцитоз нейтрофилов, спонтанную миграцию и индекс торможения миграции гранулоцитов и мононуклеаров, уровень комплемента, иммуноглобулинов классов А, М, G, Е и циркулирующих иммун-

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от клинко-патогенетического варианта АсБА

| Варианты АсБА         | 1-я группа<br>n=10 | 2-я группа<br>n=12 |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Инфекционно-зависимый | 10                 | 12                 |
| Атопический           | 10                 | 12                 |
| Дизовариальный        | 5                  | 2                  |
| Нервно-психический    | 10                 | 10                 |
| Гормонозависимый      | 2                  | 3                  |

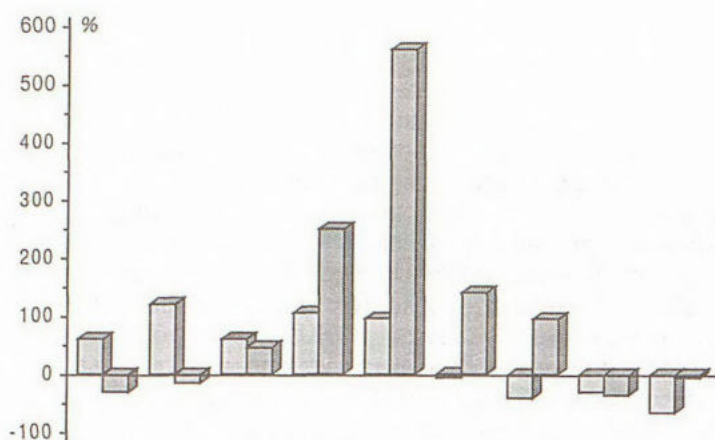


Рис.1. Изменение содержания 6СОМТ в моче через 10 дней после окончания лечения эпیتالамином у больных АсБА

Нулевая линия — исходный уровень 6СОМТ в моче, принятый за 100%.

По вертикали — изменение содержания 6СОМТ в процентах от исходного фона; по горизонтали — индивидуальные показатели у 9 больных в дневной (первые столбики) и ночной (вторые столбики) порциях мочи.

ных комплексов. Для оценки состояния иммунитета вычисляли отношение количества показателей, соответствующих нормальным значениям, к общему числу исследованных параметров (коэффициент стабильности гомеостаза). Статистическую обработку материала проводили с помощью Т-теста для зависимых величин и непараметрических методов: критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни и точного вычисления значимости различий долей (%) по методу ф — (углового преобразования Фишера) на персональном компьютере IBM 486PC/AT с использованием программ "Statgraphics" и "Statistica"

Результаты исследований показали, что улучшение клинического состояния к концу лечения наблюдалось у подавляющего большинства больных, получавших эпیتالамин. Отмечалось уменьшение частоты дневных приступов астмы, непереносимости физической нагрузки, резких запахов и холодного воздуха, улучшался сон. Средний балл суммарной оценки состояния снизился у них на 41,7%, тогда как в группе больных, получавших плацебо, всего лишь на 8,6% ( $p=0,02$ ). Индивидуальный анализ показал, что у больных 1-й группы в 8 случаях произошло значительное улучшение состояния, а у двух человек, находившихся до лечения в состоянии хорошей ремиссии заболевания и имевших 0 баллов по шкале самооценки состояния, улучшилось качество сна. При объективном обследовании больных отмечено уменьшение или исчезновение свистящих хрипов в легких — симптомов бронхиальной обструкции. В то же время в группе больных, получавших плацебо, 6 человек констатировали некоторое улучшение самочувствия, у двух оно не изменилось, а у четырех наблюдалось ухудшение. Необходимо подчеркнуть, что побочных явлений при приеме эпیتالамин отмечено не было.

Исследование функции внешнего дыхания сразу после окончания лечения не выявило существенных изменений ЖЕЛ, ПОСвд, ОФВ<sub>1</sub>, ОО/ОЕЛ. Однако у 6 из 10 больных, получавших эпیتالамин, наблюдалось

улучшение реакции на беротек на уровне дистальных бронхов. Так, у 6 из 10 больных, получавших эпیتالамин, после лечения в ответ на ингаляцию беротека увеличение максимальной объемной скорости выдоха при 50% форсированной ЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>) было выражено в среднем на 52% больше, чем до лечения. В то же время у больных, получавших плацебо, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 и 75% ЖЕЛ, напротив, уменьшилась соответственно с 73,4 до 28% ( $p=0,02$ ) и с 69,5 до 23,7% ( $p=0,03$ ).

Изучение экскреции 6СОМТ с мочой показало, что у четырех больных из девяти, получавших эпیتالамин, уже к концу лечения наблюдалось увеличение содержания метаболита в ночной порции и у одного — в дневной порции мочи. Через 10 дней после окончания лечения уже у 7 человек отмечено повышение уровня 6СОМТ в моче и только у двух — снижение этого показателя (рис.1). Содержание 6СОМТ в 1 мл выделенной за сутки мочи в данной группе больных возросло в среднем на 41,3%. Сопоставление полученных данных с динамикой клинического состояния больных показало, что снижение 6СОМТ в моче имелось у тех, которым лечение эпیتالамином проводилось на фоне ремиссии заболевания (0 баллов по шкале самооценки состояния), причем у них же не было улучшения реакции на беротек на уровне дистальных бронхов.

Что же касается экскреции 6СОМТ с мочой у больных, получавших плацебо, то каких-либо закономерных изменений этого показателя в дневной и ночной порциях мочи не выявлено. Содержание 6СОМТ в 1 мл выделенной за сутки мочи в 5 из 9 случаев после приема плацебо было меньше исходного уровня, а в четырех — больше, в целой группе этот показатель снизился в среднем на 10,5%. Таким образом, эпیتالамин способствовал увеличению образования мелатонина в организме больных АсБА, причем наиболее отчетливо это было выражено через 10 дней после окончания приема препарата.

Нами установлено, что уровень кортизола в крови больных 1-й группы, характер и степень реакции на прием дексаметазона к концу лечения остались без существенных изменений. В то же время применение эпیتالамин значительно улучшило показатели клеточного и гуморального иммунитета, следствием чего явилось повышение в 1,4 раза коэффициента стабильности гомеостаза.

Анализ клинического состояния больных в течение последующих семи месяцев показал, что они начали снижать дозы ингаляционных противоастматических средств уже сразу после окончания курса лечения и через 10—15 дней останавливались на дозах, которые практически не меняли на протяжении ремиссии заболевания (табл.2).

Из табл.2 видно, что только у одного больного, получавшего эпیتالамин, период ремиссии заболевания оказался коротким (3 месяца), что было связано с психоэмоциональной нагрузкой, вызвавшей обострение заболевания. ОРВИ перенесли только 2 человека через 4,5 и 6 месяцев после окончания лечения, причем заболевание протекало легче, чем обычно.

Таблица 2

Изменение самооценки состояния, частоты приема противоастматических препаратов и длительность ремиссии заболевания после лечения эпиталамином

| №  | Самооценка состояния (баллы) | Количество ингаляций за 24 часа |       | Ингаляционные глюкокортикоиды (мкг/24 ч) | Длительность ремиссии (месяцы) |
|----|------------------------------|---------------------------------|-------|------------------------------------------|--------------------------------|
|    |                              | Адреномиметики                  | Интал |                                          |                                |
| 1  | 0/0                          | 2/0                             | 2/0   | 100/0                                    | 5                              |
| 2  | 5/1                          | 5/2                             | 0/0   | 250/100                                  | 4                              |
| 3  | 9/2                          | 6/4                             | 3/0   | 300/100                                  | 4,5                            |
| 4  | 32/4                         | 12/6                            | 3/6   | 600/400                                  | 6                              |
| 5  | 14/6                         | 8/8                             | 8/6   | 400/300                                  | 6                              |
| 6  | 10/0                         | 8/2                             | 0/0   | 800/0                                    | 6                              |
| 7  | 12/0                         | 6/6                             | 0/0   | 300/200                                  | 6                              |
| 8  | 9/4                          | 8/4                             | 0/0   | 1000/750                                 | 4,5                            |
| 9  | 0/0                          | 6/0                             | 6/1   | 0/0                                      | 5                              |
| 10 | 5/2                          | 8/8                             | 6/0   | 0/0                                      | 3                              |

Примечание: Показатели до начала лечения — в числителе, во время ремиссии заболевания — в знаменателе.

Исследования показали, что в результате лечения эпиталамином у больных АсБА улучшается клиническое состояние и увеличивается экскреция 6СОМТ с мочой, следовательно, возрастает продукция мелатонина. При этом наблюдается повышение не только ночной, но и дневной продукции мелатонина, которая, как нами ранее было установлено, у больных АсБА значительно снижена по сравнению с таковой у здоровых людей и у больных бронхиальной астмой без непереносимости аспирина. В эксперименте установлено стимулирующее влияние эпиталамина на активность пинеалоцитов, что способствует увеличению синтеза серотонина, N-ацетил-серотонина и мелатонина в эпифизе [1—3]. Эпифамин также обладает избирательным действием на клетки эпифиза, способствуя регулированию процессов гормонального обмена, а также коррекции иммунитета и системы свертываемости крови [9]. Показано, что пептидные биорегуляторы — цитомедины участвуют в поддержании структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций [9,12]. Можно полагать, что увеличение синтеза мелатонина у больных АсБА ведет к нормализации уровня эндогенной ацетилсалициловой кислоты, что существенно снижает чувствительность к ней рецепторного аппарата тромбоцитов, изменяет их агрегационную активность и нормализует состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гомеостаза. Следствием этого является улучшение гемодинамики в легких и вентиляционно-перфузионных отношений, уменьшение отека и инфильтрации стенок бронхиального дерева, что, наряду с оптимизацией функции рецепторного аппарата клеток, способствует улучшению реакции на беротек на уровне дистальных бронхов у большинства больных уже к концу курса лечения. Известно, что эпиталамин обладает выра-

женным антиоксидантным эффектом, уменьшая перекисное окисление липидов и стимулируя активность ферментов антиоксидантной защиты организма, в частности, супероксиддисмутазы [1,10]. Этот факт, наряду с увеличением уровня эндогенного мелатонина, принимающего непосредственное участие в нейтрализации высокотоксичных свободных радикалов, в избытке образующихся у больных АсБА, также лежит в основе нормализации гомеостаза и улучшения их клинического состояния. Известно регулирующее влияние мелатонина на функцию иммунной системы организма человека. Показано также, что эпиталамин нормализует иммунный гомеостаз [1,11]. Вероятно, связанное с улучшением иммунитета урежение частоты ОРВИ у больных АсБА способствует сохранению длительной ремиссии заболевания.

Таким образом, результаты работы определяют необходимость применения эпиталамина как средства патогенетической стратегической терапии АсБА

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза. 20-летний опыт исследования // Успехи соврем. биол. — 1993. — Т.113, вып.2. — С.752—762.
2. Бондаренко Л.А., Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х. Изменение мелатонинобразующей функции эпифиза как один из центральных механизмов фармакологических эффектов эпиталамина // Геронтологические аспекты пептидной регуляции функции организма. — СПб.: Наука, 1996. — С.27—28.
3. Герман С.В. Мелатонин у человека // Клин. мед. — 1993. — № 3. — С.22—30.
4. Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Сухова Н.И. и др. Аколлат снижает продукцию лейкотриенов при аспириновой астме // Пульмонология. — 1998. — № 2. — С.87—88.
5. Евсюкова Е.В. Аспириновая астма // Бронхиальная астма / Под ред. Г.Б.Федосеева. — СПб.: Мединформ агентство, 1996. — С.179—183.
6. Евсюкова Е.В. Лечение больных аспириновой астмой / Там же. — С.407—410.
7. Евсюкова Е.В. Влияние мелатонина на агрегационную активность тромбоцитов // Патология физиологии микроциркуляции и гемостаза / Под ред. Н.Н.Петрищева. — СПб., 1998. — С.433—441.
8. Ковалева В.Л., Чучалин А.Г., Колганова Н.А. Антагонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы // Пульмонология. — 1998. — № 1. — С.79—87.
9. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. — СПб.: Наука, 1997.
10. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // Клин. мед. — 1998. — Т.76, № 10. — С.15—22.
11. Меркурьева Г.А., Ардашев В.Н. Клинический опыт применения эпиталамина при климактерической вегетативно-дисовариальной миокардиопатии // Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма. — СПб.: Наука, 1996. — С.58—59.
12. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). — СПб.: Наука, 1995.
13. Трескунов В.К., Дидковский Н.А., Захаржевская Т.В., Решетова Н.В. Продолжительная аспириновая десенсибилизация формирует стойкую толерантность к нестероидным противовоспалительным препаратам у больных аспириновой астмой // Пульмонология. — 1996. — № 2. — С.70—71.
14. Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В. Влияние мелатонина на функциональную активность тромбоцитов у больных аспириновой астмой // Там же. — 1998. — № 3. — С.40.
15. Arendt G. Melatonin and the Mammalian Gland. — London: Chapman and Hall., 1995.

16. Kelly R., Amato F., Seamark R.F. N-acetyl-5-methoxy-kynurenamine, a brain metabolite of melatonin, is a potent inhibitor of prostaglandin biosynthesis // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1984. — Vol.121, № 1. — P.372—379.

17. Szcseklik A., Schmitz-Schumann D. Aspirin-induced asthma: from pathogenesis to therapy // Allergol. et. Immunopathol. — 1993. — Vol.21, № 1. — P.35—40.

Поступила 01.02.99.

© ГЕППЕ Н.А., 1999

УДК 616.248-053.2-085

Н.А.Генне

## НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

### TREATMENT WITH NEBULIZER OF BRONCHIAL ASTHMATIC CHILDREN

N.A.Geppe

#### Summary

Therapy with nebulizer is an important method in treatment of bronchial asthmatic children, especially of early age, both in inpatient and outpatient situations. Historical aspects of inhalation technique development, current nebulizers types, mechanisms of their actions, indications and contra-indications for therapy with nebulizers have been discussed in this article. Salbutamol, ipratropium bromide and their combinations take an important place in bronchodilator therapy. The data about using of nebulized sodium cromoglicate and budesonide as a basic therapy are reported.

#### Резюме

Небулайзерная терапия является важным методом лечения бронхиальной астмы у детей, особенно раннего возраста, как в стационарных, так и в домашних условиях. Обсуждаются исторические аспекты развития ингаляционной технологии, современные виды небулайзеров, механизм действия, показания и противопоказания к применению небулайзерной терапии. Среди бронхолитической терапии важное место занимают сальбутамол, ипратропиум бромид и их комбинации. Представлены данные об использовании в качестве базисной терапии через небулайзер кромогликата натрия и будесонида.

Ингаляционные системы представляют оптимальную возможность для доставки фармакологических препаратов при различных острых и хронических бронхолегочных заболеваниях непосредственно в легкие больного [1]. Некоторые лекарственные вещества в форме аэрозолей приобретают более высокий терапевтический индекс (т.е. отношение благоприятного эффекта к побочному действию). Упоминания об использовании ингаляционного лечения с помощью простейших ингаляционных устройств появились около 4000 лет назад в Индии, где аборигены применяли растение *Atropa Belladonna* как средство от кашля в виде курения [18]. Слово Небулайзер происходит от латинского «*nebula*» — туман и впервые было использовано в 1872 году для названия устройства, в котором жидкость преобразовывалась в мелкую аэрозоль для ингаляции. В конце 19 века был изобретен стеклянный небулайзер, представлявший собой большой стеклянный сосуд с отходящими от него трубками, в котором аэрозоль получали, преобразуя лекарственное вещество в пар путем нагревания. В 1938 году появился ручной баллонный ингалятор, по типу парфюмерного

распылителя. Для лечения бронхиальной астмы небулайзеры стали использовать в 1930-е годы [14]. Однако первые небулайзеры были недостаточно удобны, полу-

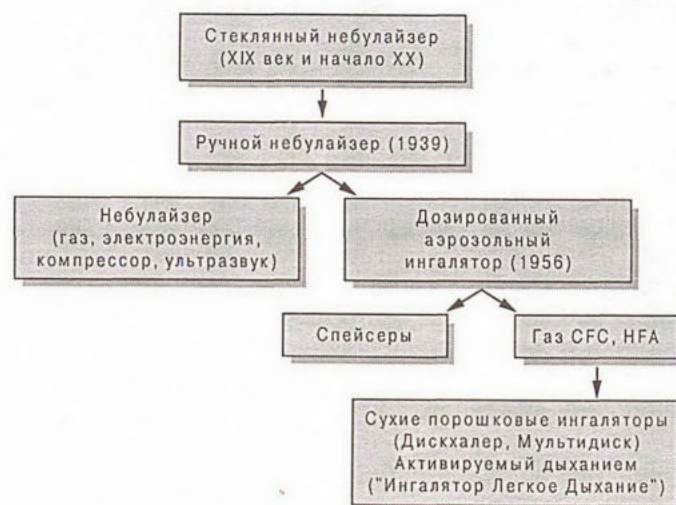


Рис.1. Эволюция ингаляционной технологии.