

Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине

Current inhalational devices for treatment of respiratory disease. Task Force report of European Respiratory Society and the International Society for Aerosols in Medicine

По материалам: *Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur. Respir. J. 2011; 37 (6): 1308–1331.*

Key words: inhalation technique, inhalation therapy, inhalation treatment, pulmonary delivery.

Ключевые слова: ингаляционная техника, ингаляционная терапия, лечение, доставка в дыхательные пути.

Европейским респираторным обществом (ERS) и Международным обществом по использованию аэрозолей в медицине (ISAM) была создана объединенная рабочая группа экспертов разных специальностей, занимающихся фармакологическими аэрозолями, с целью написания четких современных клинических рекомендаций, позволяющих врачу-пульмонологу выбрать тип устройства для аэрозольной терапии, наиболее подходящего конкретному пациенту дома и в стационаре.

В настоящее время многие лекарственные препараты доставляются непосредственно в легкие в виде аэрозолей. К ним относятся короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА), длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА), антихолинергические препараты, ингаляционные кортикостероиды (иГКС), нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики и муколитики. Разрабатываются и другие препараты для аэрозольной терапии: инсулин для лечения диабета, генные векторы для лечения муковисцидоза (МВ), вакцина против кори и вируса папилломы человека, химиотерапевтические препараты для лечения рака легкого, новые лекарственные формы антибиотиков, антипротеазы для лечения МВ и дефицита α_1 -антитрипсина, морфин для облегчения боли и эрготамин для лечения головной боли.

Устройства для доставки этих лекарств включают в себя: дозирующие герметизированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), которые используются либо самостоятельно, либо со спейсером, в т. ч. с клапанным; ДАИ, активируемые вдохом; порошковые ингаляторы (ПИ); небулайзеры и ингаляторы с "мягкими" (*soft-mist*) аэрозолями.

Клинические рекомендации по лечению бронхиальной астмы (БА) [1] и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2] хорошо известны. При

обоих заболеваниях ингаляционная терапия рекомендуется как основной путь введения лекарств. Известны эквивалентные сравнительные дозы иГКС [3]. В клинических рекомендациях по лечению МВ также упоминаются ингаляции лекарственных аэрозолей [4, 5].

Согласно результатам метаанализа, если пациенты соблюдают рекомендации производителя по технике использования ингалятора, все виды аппаратов будут одинаково эффективными и будут оказывать терапевтическое воздействие, хотя при этом и могут потребоваться разные дозы препаратов [6, 7]. Однако многие пациенты неправильно пользуются ингаляционными устройствами [8] либо потому, что их никогда этому не учили, либо потому, что они изменили технику ингаляций согласно инструкции. Как и в большинстве областей клинической медицины, в пульмонологии нередко встречается несоблюдение оптимального лечебного режима [9]. В связи с этим в клинических рекомендациях утверждается, что, прежде чем менять назначения, следует проверить, насколько корректно пациент использует ингалятор и соблюдает ли он все врачебные предписания. Компетентный медицинский работник должен обучить больно правильному использованию ингалятора и затем оценить его навыки.

В данном согласительном документе авторы сосредоточились на аспектах аэрозольной терапии, связанной с использованием пациентами ингаляционных устройств. Врач должен знать технику ингаляции при применении каждого вида устройств, чтобы правильно подобрать ингалятор, наиболее подходящий для лечения пациента дома и в стационаре. В данном документе не рассматриваются ингаляционные устройства, находящиеся в стадии разработки, поскольку пока они не доступны для практического здравоохранения.

Методы

Рабочая группа состояла из 11 участников, имеющих опыт применения аэрозольной терапии в пульмонологии. Весь объем информации был разделен на темы, каждая из которых освещалась как минимум 2 экспертами. Каждый участник проводил поиск литературы по собственной методике и в базах данных по своему выбору. Отбор литературы заканчивался в декабре 2009 г.

Предварительная версия каждого раздела данного документа рассылалась всем участникам рабочей группы на совещаниях в рамках конгресса ISAM 2009 г. и конгресса ERS 2009 г., а также на совещании небольшой группы в рамках Школы ERS по аэрозольной медицине в 2009 г. Во время этих встреч все участники рабочей группы обсуждали предлагаемые рекомендации и доказательства. Каждая рекомендация принималась по согласию большинства участников. При расхождении мнений рекомендации пересматривались до достижения консенсуса. Рабочая группа пыталась создать согласительный документ, который мог бы использоваться во всех странах независимо от вида лекарственных препаратов и ингаляционных устройств.

Доставка аэрозоля в дыхательные пути

В отличие от внутривенного пути введения, ингаляционная терапия доставляет лекарственный препарат непосредственно в просвет дыхательных путей и в область приложения действия. По этой причине системная доза большинства аэрозольных препаратов гораздо ниже, чем в лекарственных средствах, предназначенных для перорального приема и внутривенного введения. Прямая доставка лекарства в легкие также позволяет получить более быстрый бронходилатационный ответ при воздействии β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов, а для некоторых ДДБА — увеличить длительность действия по сравнению с пероральным приемом.

Недостатки аэрозольной терапии

Не каждому пациенту подходят все ингаляционные устройства. Это связано с различиями в способах активации ингалятора и необходимости в специальных дыхательных маневрах, требующих определенного когнитивного уровня. В обзорах рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших разные типы ингаляторов, сделан вывод, что все они одинаковы [6, 7]. Однако пациенты в рандомизированных контролируемых исследованиях, как правило, лучше обучаются технике использования ингалятора и получают больше информации о важности выполнения врачебных назначений, чем больные в повседневной клинической практике. В связи с этим в рекомендациях Глобальной инициативы по лечению и профилактики бронхиальной астмы (GINA) и Британского торакального общества (BTS) утверждается, что при назначении пациенту ингаляционной терапии следует оценить правильность его

ингаляционной техники и соблюдение режима дозировки [1–3].

В действительности 76 % больных, использующих ДАИ, и 49–54 % пациентов, применяющих активизируемые вдохом ДАИ, допускают во время процедуры как минимум 1 ошибку [10]. Что касается ПИ, то их применяют неправильно от 4 до 94 % больных, а 25 % пациентов никогда не обучались корректному использованию ингаляторов [11]. При применении ДИ основными ошибками являются недостаточно глубокий выдох перед ингаляцией (не достигающий функциональной остаточной емкости) и недостаточно мощный и глубокий вдох [11]. При использовании ДАИ самыми частыми проблемами становятся неполная координация вдоха и активации ингалятора и прерывание вдоха из-за воздействия холодного фреона [12]. Несмотря на это, 50, 66 и 70–80 % врачей общей практики сообщают, что их пациенты получают нужную дозу при использовании ДАИ, активизируемых вдохом ДАИ и ПИ соответственно [10].

Если пациент не получает достаточного эффекта от 1 дозы КДБА, он ингалирует 2-ю дозу. В результате плохая техника ингаляций и теоретически неадекватный контроль заболевания будут преодолены повышением доз препарата. При ингаляциях других препаратов пациенты не имеют такой обратной связи. Что касается других устройств, важно, чтобы пациент использовал их правильно, что нередко требует специальных и достаточно сложных инспираторных маневров и влияет на потребности и предпочтения больного [8].

Факторы, влияющие на депонирование аэрозоля

В табл. 1 приведены описания терминов, которые обычно используются для характеристики аэрозоля. Они относятся к измерениям *in vitro* и включают в себя дозу и аэродинамический диаметр частиц аэрозоля. Врач должен четко знать, что в некоторых странах на ингаляторе указывают номинальную дозу, которая отмерена для 1 ингаляции, а другие — выпускаемую дозу, которая содержится в облаке при выходе из сопла ингалятора и которую пациент вдыхает ртом. Например, на упаковке ДАИ с беклометазоном (гидрофторалкановый (ГФА) ингалятор Квар®) указана доза 100 мкг (номинальная) в Европе и 90 мкг (выпускаемая) в США. И хотя эти дозы не идентичны, в каждом случае при ингаляции пациент получает одно и то же количество лекарства.

Доставка препарата в дыхательные пути сложнее, чем пероральная. Для успешной терапии необходимы системы доставки, создающие лекарственные частицы соответствующего размера, которые способны проникать глубже ротоглотки и гортани и депонироваться в легких [13]. Аэродинамический диаметр, по всеобщему мнению, является самой важной характеристикой частиц, влияющей на доставку аэрозоля в дыхательные пути. На рис. 1 показана взаимосвязь между аэродинамическим диаметром и депонированием частиц аэрозоля [14]. При попадании в ротовую полость частицы сгущаются, оседа-

Наиболее распространенные термины, характеризующие аэрозоль

Термин	Аббревиатура	Определение
Номинальная доза*		Масса лекарственного препарата, отмеряемая во время каждой активации ингалятора. Это доза, указанная на упаковке
Общая эмиттируемая доза или доза, доставляемая в дыхательные пути*	TED	Масса лекарственного препарата, выпускаемая из сопла ингалятора при его активации, которая попадает в ротовую полость пациента
Мелкодисперсная доза	МДД (FPD)	Масса частиц диаметром < 5 мкм в общей эмиттируемой дозе
Мелкодисперсная фракция	МДФ (FPF)	Доза мелкодисперсных частиц, разделенная на общую эмиттируемую дозу
Аэродинамический эквивалентный диаметр	d_{ae}	Диаметр условной сферической частицы с плотностью 1 г / см ³ , которая имеет ту же гравитационную скорость, что и такая частица в газе, аналогичном данному аэрозолю
Масс-медианный аэродинамический диаметр	ММАД, или d_{ae} , мкм	ММАД делит все частицы аэрозоля на 2 группы. Это диаметр, относительно которого 50 % частиц данной массы имеют большие размеры, а 50 % – меньшие
Геометрическое стандартное отклонение	σ_g или GSD	GSD отражает распределение частиц аэрозоля по диаметру и определяется как соотношение медианы диаметра к диаметру, равному медиане ± 1 стандартное отклонение (σ). На суммарном графике распределения аэродинамического диаметра и массы частиц GSD рассчитывается как соотношение медианы диаметра к диаметру, равному 15,9 % вероятностной шкалы, или как соотношение диаметра, равного 84,1 % вероятностной шкалы, к медианному диаметру. Аэрозоли с GSD $\geq 1,22$ являются полидисперсными. Большинство терапевтических аэрозолей являются полидисперсными и имеют GSD 2–3

Примечание: * – депонирование в легких можно представить как процент от номинальной или эмиттируемая дозы. Обратите внимание на то, что эти параметры не идентичны.

ют и совершают броуновское движение в зависимости от своего размера. Частицы размером > 5 мкм наиболее вероятно будут скапливаться в ротоглотке и проглатываться [13]. В некоторой степени это результат инерции, связанной с массой частицы, которая уменьшает способность частиц перемещаться со струей воздуха, когда последняя меняет направление от ротоглотки к нижним дыхательным путям. Важно минимизировать депонирование в ротоглотке, поскольку оно повышает риск местных побочных эффектов, таких как охриплость голоса и кандидоз ротовой полости [15].

На рис. 1 также показано, что частицы размером < 5 мкм имеют наибольшую вероятность депонирования в легких. Долю таких частиц в аэрозоле часто называют мелкодисперсной фракцией (МДФ, или FPF – *fine-particle fraction*), или мелкодисперсной дозой (МДД, или FPD – *fine-particle dose*) при выражении в абсолютной массе лекарства, имеющей вид та-

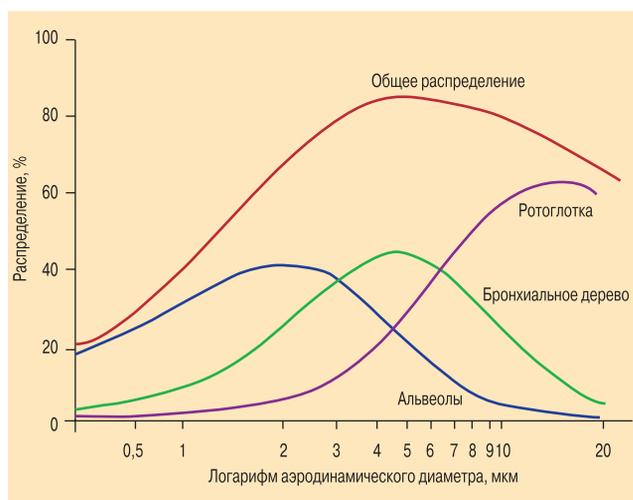


Рис. 1. Модель Международной комиссии по радиационной защите, демонстрирующая взаимосвязь между аэродинамическим диаметром и распределением частиц в легких [14]

ких частиц < 5 мкм (табл. 1). Аэрозоли с высокой МДФ имеют высокую вероятность проникновения в более глубокие отделы дыхательных путей и депонирования в легких. Таким образом, неудивительно, что современные ингаляционные устройства создают аэрозоль с большой долей частиц, имеющих размер 1–5 мкм. Оптимальный размер частиц аэрозоля для детей пока неизвестен. Возможно, он должен быть меньше, чем для взрослых, в связи с более узким диаметром дыхательных путей и более высокой скоростью воздушного потока в просвете дыхательных путей у детей.

На рис. 1 показано, что частицы размером 4–5 мкм депонируются в первую очередь в бронхах (проводящих дыхательных путях), а более мелкие остаются в воздушной струе и достигают периферических отделов дыхательных путей и альвеол. На периферии легких скорость воздушного потока ниже, и частицы депонируются преимущественно за счет осаждения (седиментации), когда они "выпадают" под воздействием гравитации. Большинство частиц размером 0,1–1 мкм перемещаются по принципу броуновского движения и депонируются после столкновения со стенкой дыхательных путей. Чем больше время пребывания аэрозоля в мелких периферических дыхательных путях, тем активнее депонирование за счет седиментации и броуновского движения [16]. Рекомендуется, чтобы пациенты задерживали дыхание после ингаляции аэрозоля, т. к. задержка дыхания повышает время нахождения аэрозоля в дыхательных путях и усиливает депонирование в периферических отделах. Частицы аэрозоля, которые не осели в дыхательных путях, выводятся наружу с выдыхаемым воздухом [13].

Значимыми факторами являются морфология ротоглотки и гортани, объем вдоха пациента и скорость воздушного потока при вдохе. Скорость перемещения ингалируемых частиц обычно определяется скоростью инспираторного потока, что влияет на

вероятность оседания аэрозоля в ротоглотке и гортани [17]. Для минимизации депонирования в верхних дыхательных путях и усиления доставки лекарства в легкие при использовании ДАИ со спейсером или без либо активируемого вдохом ДАИ пациент должен делать вдох медленно, т. е. после глубокого выдоха ребенок должен сделать полный вдох за 2–3 с, а взрослый – за 4–5 с. Это обеспечивает скорость потока ~ 30 л / мин, которая является идеальной при использовании ДАИ [18]. При применении ПИ пациент должен сделать глубокий и мощный вдох, чтобы преодолеть внутреннее сопротивление ингалятора и генерировать аэрозоль. ПИ также требуют турбулентной энергии для дезагрегации лекарства во время маневра вдоха и создания МДД. Чем выше скорость инспираторного потока, тем более эффективна дезагрегация частиц аэрозоля.

Распределение аэрозоля и заболевания легких

Тяжесть поражения легких во время ингаляции существенно влияет на паттерн распределения аэрозоля в легких. В нескольких исследованиях было показано, что при слизистых пробках, турбулентном воздушном потоке и бронхиальной обструкции увеличивается депонирование в центральных дыхательных путях [19–23]. Это означает, что при тяжелом заболевании легких в периферические отделы лекарство попадает в очень маленьком количестве или не попадает вовсе. Это не имеет клинического значения для бронходилататоров, но может быть важным для кортикостероидов.

Рецепторы лекарственных препаратов

Рецепторы для ингаляционных бронходилататоров распределены по всем отделам легких [24, 25], но наиболее активное воздействие оказывается на рецепторы в гладкомышечной ткани, находящейся в воздухопроводящих путях. При воздействии на эти рецепторы бронходилататоры раскрывают (дилатируют) более крупные дыхательные пути.

Кортикостероидные рецепторы также присутствуют во всех отделах дыхательных путей [26]. Было показано, что при БА [26] и ХОБЛ [27] воспаление развивается во всех отделах респираторного тракта. В связи с этим может быть более целесообразным равномерное распределение иГКС по всем дыхательным путям. Таким образом, до выработки клинических рекомендаций необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этой гипотезы – тем более, что согласно Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) роль иГКС при ХОБЛ весьма сомнительна [28].

Назальные и пероральные ингаляции

Носовая полость является более эффективным фильтром, чем ротовая, поэтому ингаляция через рот считается предпочтительным способом доставки лекарства в легкие. Ингаляция через нос может применяться в лечении детей младшего возраста. Так, когда ребенку проводят ингаляцию через небулайзер или ДАИ со спейсером, он нередко дышит носом че-

рез лицевую маску. У детей при носовом дыхании общая ингалируемая доза лекарства на 1 кг веса тела будет несколько выше, чем у взрослых, ингалирующих лекарство через рот, хотя абсолютная эффективность с точки зрения дозы, поступающей в легкие, будет ниже при носовом дыхании, чем при дыхании через рот [29]. Таким образом, при носовом дыхании у ребенка доза препарата, поступившая в легкие, при пересчете на 1 кг веса тела будет аналогична той дозе, которая попадает в легкие взрослого при ингаляции через рот [29].

Депонирование лекарства и поведение пациента

Чтобы ингаляционная терапия была эффективной, пациент должен правильно пользоваться ингаляционным устройством и соблюдать терапевтический режим терапии [8]. Известно, что больные часто не придерживаются режима лечения независимо от патологии, и, вероятно, для ингаляционной терапии состояние этой проблемы не намного отличается от применения пероральных средств. Однако, даже когда пациент строго следует назначениям врача, ингаляционная терапия может быть неэффективной, если неправильная ингаляционная техника лимитирует поступление лекарства в легкие. Как показали исследования, очень многие больные не знают, как эффективно использовать назначенный им ингалятор либо потому, что им никогда этого не показывали, либо потому, что они забыли, чему их учили врачи [8, 30]. Особенно распространена эта проблема у пожилых пациентов, но в той или иной степени она затрагивает все возрастные группы. Многие больные вскоре забывают, как правильно ингалировать лекарство, хотя им это и объясняли [31]. Многие из пациентов, которые во время пребывания в клинике могли продемонстрировать правильную ингаляционную технику, в повседневной жизни используют ингалятор неэффективно. Наиболее распространенным примером такого поведения является прекращение применения спейсера в домашних условиях.

Данные о влиянии обучения на правильность выполнения больным врачебных рекомендаций неоднородны, и весьма трудно воздействовать на этот аспект поведения пациента. Показано, что после консультации пациент лучше соблюдает лечебный режим, однако этот эффект сохраняется не более недели [31]. Больной может охотнее использовать ингалятор, сочетающий в себе 2 лекарства (например, ДДБА и иГКС), чем те же препараты в тех же дозах, но в отдельных ингаляторах [32]. Однако этот эффект далеко не универсальный, хотя и облегчает лечение. Несмотря на то, что обучение само по себе не оказывает существенного влияния на выполнение пациентом врачебных рекомендаций, на этот поведенческий аспект можно воздействовать с помощью обратной связи с пациентом и автоматических напоминаний; эти методы все чаще применяются в клинической практике [33].

Медицинскому работнику следует убедиться, что пациент способен правильно использовать ингаля-

ционное устройство [8]. Врач должен быть твердо уверен, что он назначил пациенту наиболее подходящий ингалятор и что больной знает, как правильно его применять, и понимает, что при нарушении правил пользования ингалятором лекарство достигнет легких в меньшей дозе или не достигнет совсем. На знания и навыки пациента можно влиять путем обучения. Если больной привык к одному типу ингаляторов, не следует назначать ему другие ингаляционные устройства без необходимости и без соответствующего обучения их правильному применению.

Выбор ингаляционного устройства

Выбор ингалятора для конкретного лекарственного препарата определяется существующими устройствами, применяемыми для доставки данного препарата и способностью и желанием пациента использовать его правильно. В табл. 2 сведены данные о современных ингаляционных устройствах для до-

ставки наиболее распространенных лекарств (ДАИ, активируемые вдохом ДАИ, небулайзеры, ингаляторы с "мягкими" аэрозолями и ПИ). ДАИ требуют хорошей координации вдоха с активацией ингалятора для оптимального депонирования лекарства, тогда как для ПИ необходим соответствующий инспираторный поток. В табл. 3 представлена информация о правильном выборе ингаляционного устройства для больных с хорошей координацией вдоха и активации ингалятора и с достаточным инспираторным усилием [34]. К пациентам с плохой координацией вдоха и активации ингалятора относятся дети и пожилые больные. В идеале пациент должен использовать только один тип ингалятора для всех назначенных ему ингаляционных лекарственных препаратов [1, 3]. Однако это не всегда возможно. Например, в США отсутствует сальбутамол в виде ПИ, поэтому пациенты вынуждены применять ДАИ для β_2 -агониста и ПИ для других назначенных лекарств.

Таблица 2
Ингаляционные устройства для доставки наиболее распространенных лекарственных средств (ДАИ, активируемые вдохом ДАИ, небулайзеры, "мягкие" аэрозоли и ПИ)

Класс лекарственных препаратов	Международное название лекарственного препарата (торговое наименование)*	Дозы		Комментарии
		номинальная	эмиттируемая	
ДАИ**				
антихолинергики	ипратропиума бромид (Атровент®)	21 мкг		
β_2 -агонисты	Формотерол (Атимос® или Форадил®)	12 мкг		Атимос® генерирует экстрамелкодисперсные частицы. Через 12 нед. от начала использования следует заменить ингалятор на новый
	Сальбутамол	100 мкг		Эйромир®, Провентил® и ПроЭйр® содержат небольшие количества алкоголя. В некоторых странах Вентолин® снабжен счетчиком доз. В некоторых странах отдельные генерические препараты сальбутамола содержат ХФУ
	Сальметерол (Серевент®)	25 мкг		
	Левабутерол, r-сальбутамол (Ксипенекс®)	45 мкг		Содержит небольшие количества алкоголя
Кортикостероиды	Беклометазон (Квар®)	50 и 100 мкг		Аэрозольный ингалятор Квар® и ингалятор Алвеско® генерируют экстрамелкодисперсные частицы. В связи с большей степенью депонирования в легких назначаемая доза Квара® составляет половину от традиционной дозы беклометазона. В некоторых странах лицензирован вместе со спейсером Аэрочамбер®
	Циклесонид (Алвеско®)	40, 80 и 160 мкг		
	Беклометазон (Кленил®)	50, 100, 200 и 250 мкг		Содержит ГФА, но характеристики частиц аэрозоля аналогичны таковым для ХФУ-содержащего беклометазона. В некоторых странах лицензирован вместе со спейсерами Аэрочамбер® или Волюматик®
	Беклометазон (Беклазон®)	50, 100 и 250 мкг		Содержит ХФУ, но в ближайшем будущем будет снят с производства
	Будесонид (Пульмикорт®)	50 мкг		Содержит ХФУ
	Флутиказон (Фликсотид®, Фловент®)	50, 125 и 250 мкг		
	Флунизолид ГФА (Аэроспен®)	80 мкг		
Комбинации	Беклометазон / формотерол (Фостер®). В некоторых странах выпускается под названием Фостейр®, Фостекс® или Инновэйр®	100 / 6 мкг		В этой комбинации беклометазон и формотерол выпускаются в виде экстрамелкодисперсных частиц

Класс лекарственных препаратов	Международное название лекарственного препарата (торговое наименование)*	Дозы		Комментарии
		номинальная	эмиттируемая	
	Будесонид / формотерол (Симбикорт®)		80 / 4,5 мкг, 160 / 4,5 мкг	Через 12 нед. от начала использования следует заменить ингалятор на новый. Имеет счетчик доз
	Флутиказон / сальметерол (Серетид®)	50 / 25, 125 / 25 и 250 / 25 мкг		Имеет счетчик доз. В некоторых странах лицензирован со спейсером Волюматик® или Аэрокамбер®
	Ипратропиума бромид / сальбутамол (Комбивент®)	18 / 100 мкг		Содержит ХФУ и в ближайшем будущем перестанет производиться
Кромоны	Недокромил натрия (Тайлед®)	2 мг		Производство прекращено во многих странах
	Кромогликат натрия (Интал®)	1 мг и 5 мг		Содержит ХФУ и в ближайшем будущем перестанет производиться
Активируемые вдохом ДАИ**				
β_2 -агонисты	Сальбутамол	100 мкг		Ингалятор Легкое Дыхание (Easi-Breathe®) и аутохалер Эйромир®
	Пирбутерол	200 мкг		Аутохалер Максэйр®, после 31 декабря 2010 г. производство прекращено
Кортикостероиды	Беклометазон (Квар®)	50 и 100 мкг		Аутохалер Квар® и Квар® Легкое Дыхание (Easi-Breathe®). Беклометазон выпускается в виде экстремелкодисперсных частиц
Небулайзер				
β_2 -агонисты	Формотерола фумарат, раствор для ингаляций (Перфоромист®)	20 мкг / 2 мл		
	Раствор сальбутамола для ингаляций	0,083 %, ампулы по 1, 2 и 5 мг / мл		Не требует разведения. При ингаляции через ультразвуковой небулайзер добавьте физиологический раствор до общего объема 4 мл
	Арформотерола тартрат (r-формотерол), раствор для ингаляций	15 мкг		
	Раствор левабутерола (r-сальбутамола) для ингаляций	0,31 мг / 3 мл, 0,63 мг / 3 мл и 1,25 мг / 3 мл		Хранить в упаковке из фольги. После открытия упаковки использовать ампулы в течение 2 нед.
	Метапростеренола сульфат (Алупент®)	0,5, 0,6 и 5 %		
Нестероидные противовоспалительные препараты	Кромолин натрия	20 мг		Можно смешивать с раствором сальбутамола для ингаляции через небулайзер
Антибиотики	Раствор тобрамицина для ингаляций	300 мг / 5 мл (ТОБИ®)		Лицензирован для использования вместе с небулайзером Pari LC® Plus и компрессором Devilbiss® Pulmo-Aide®
		300 мг / 4 мл (Брамитоб®)		Лицензирован для использования вместе с небулайзером Pari LC® Plus и компрессором Pari Turbo Boy®
	Раствор колистина для ингаляций (Промиксин®)	Ампулы с порошком: 1 млн ЕД (80 мг) с водой и физиологическим раствором для ингаляций (3 мл)		Лицензирован для использования вместе с ультразвуковым небулайзером (Pari LC® Plus или аналогичный небулайзер) с соответствующим компрессором, а также в некоторых странах – адаптивной системой доставки I-neb®
	Раствор азтреонама для ингаляций (Кейстон®)	75 мг / 2 мл		В некоторых странах лицензирован для использования с eFlow®
Кортикостероиды	Суспензия будесонида для ингаляций	0,25, 0,5 и 1 мг (Пульмикорт респулы®)		Лицензирован для использования с ультразвуковым небулайзером
		0,25 и 0,5 мг (дженерик)		Не предназначен для использования в ультразвуковом небулайзере
	Суспензия флутиказона для ингаляций	0,50 мг / 2 мл, 2 мг / 2 мл (Фликсотид®)		
Муколитики	Рекомбинантная человеческая ДНК-аза (Пульмозим®)	2,5 мг / 2,5 мл		Лицензирована для использования со многими небулайзерами (подробности см. в тексте). Не должна применяться в ультразвуковых небулайзерах. Раствор нельзя разводить или смешивать с другими лекарствами
	Гипертонический раствор натрия хлорида для ингаляций			Изучается в ультразвуковых небулайзерах и небулайзерах, стимулируемых дыханием, с соответствующими компрессорами

Клинические рекомендации

	Гипер-Сол™	3,5 % / 4 мл и 7 % / 4 мл	
	Муко-Клеар®	6 % / 4 мл	
	Гианеб™	7 % / 5 мл	Содержит также гиалуронат натрия 0,1 %
Простациклин	Илопрост (Вентавис®)	2,5 мкг и 5 мкг / ампула	Лицензирован для использования с адаптивной системой доставки I-neb®
Антихолинергики	Ипратропиума бромид (Атровент®)	500 мг / ампула	Можно сочетать с растворами сальбутамола или метапротеренола
Противоинфекционные препараты	Пентамидин (НебуПент®)	0,02 %, 300 мг	Лицензирован для использования с небулайзером Respigard II
"Мягкие" аэрозоли (soft-mist)			
Антихолинергики	Тиотропия бромид	2,5 мкг	Респимат®
Комбинация	Фенотерол / ипратропиума бромид	50 / 20 мкг	Респимат®
ПИ			
Аэролайзер®	Будесонид	200 мкг	Капсулы, низкое сопротивление
	Формотерол	12 мкг	
Дискхалер®	Беклометазон	100, 200 и 400 мкг	Капсулы (8 или 4), низкое сопротивление
	Флутиказон	100, 250 и 500 мкг	
	Сальметерол	50 мкг	
	Занамивир (противовирусный препарат)	5 мг	
Дискус (в Великобритании – Аккухалер®)	Флутиказон	50, 100, 250 и 500 мкг	Каждая доза упакована в отдельный блистер, среднее сопротивление
	Сальбутамол	200 мкг	
	Сальметерол	50 мкг	
	Флутиказон / сальметерол	100 / 50, 250 / 50 и 500 / 50 мкг	
Кликхалер®	Беклометазон	50, 100 и 250 мкг	Многодозовый резервуар, сопротивление среднее / высокое
	Будесонид	100, 200 и 400 мкг	
	Формотерол	12 мкг	
	Сальбутамол	114 мкг	
Циклохалер®	Беклометазон	100, 200 и 400 мкг	Капсулы, низкое сопротивление
	Будесонид	200 и 400 мкг	
	Сальбутамол	200 мкг	
Изихалер®	Беклометазон	100, 200 и 400 мкг	Многодозовый резервуар, высокое сопротивление
	Формотерол	12 мкг	
	Сальбутамол	100 и 200 мкг	
Хандихалер®	Тиотропиум	18 мкг	Капсулы, высокое сопротивление
Магхалер®	Будесонид	200 мкг	Многодозовый резервуар
Ноолайзер®	Будесонид	200 мкг	Многодозовый резервуар, среднее сопротивление
	Формотерол	12 мкг	
	Сальбутамол	100 мкг	
Пульвинал®	Беклометазон	100, 200 и 400 мкг	Многодозовый резервуар, сопротивление среднее / высокое
	Сальбутамол	200 мкг	
Спинхалер®	Кромогликат натрия	20 мг	Капсулы, низкое сопротивление
Спиромакс®	Будесонид	100, 200 и 400 мкг	Многодозовый резервуар, сопротивление среднее / высокое
Турбухалер®	Будесонид	100, 200 и 400 мкг, в США – 90 и 180 мкг	Многодозовый резервуар, сопротивление среднее / высокое
	Формотерол	6 и 12 мкг	
	Тербуталин	500 мкг	
	Будесонид / формотерол	100 / 6, 200 / 6 и 400 / 12 мкг	
Твистхалер®	Мометазон	200 и 400 мкг, в США – 220 и 110 мкг	Многодозовый резервуар, высокое сопротивление

Примечание: * – в разных странах представлены не все препараты / устройства; ** – ДАИ и активируемые вдохом ДАИ выпускаются с ГФА в качестве пропеллента за исключением ингаляторов, оговоренных в колонке "Комментарии". Доза лекарства в новой форме ингалятора такая же, что и в ХФУ-содержащем, за исключением случаев, оговоренных отдельно. Для всех лекарств: у пациентов должны оцениваться побочные эффекты.

Таблица 3

Корректный подбор ингаляционного устройства для пациентов с хорошей и плохой координацией вдоха с активацией ингалятора (источник – [34])

Хорошая координация вдоха с активацией ингалятора		Плохая координация вдоха с активацией ингалятора	
скорость инспираторного потока* – ≥ 30 л / мин	скорость инспираторного потока* – < 30 л / мин	скорость инспираторного потока* – ≥ 30 л / мин	скорость инспираторного потока* < 30 л / мин
ДАИ	ДАИ	ДАИ + спейсер	
Активируемые вдохом ДАИ		Активируемые вдохом ДАИ	
ПИ		ПИ	
Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер

Примечание: * – скорость инспираторного потока можно определить по кривой поток–объем во время спирометрии либо с помощью приборов, аналогичных IN-Check Dial.

Таблица 4

Подробные инструкции по использованию ДАИ, активируемых вдохом ДАИ, ДАИ со спейсером, ПИ, небулайзеров и "мягких" аэрозолей

ДАИ: для пациентов с хорошей координацией вдоха с активацией ингалятора
<ol style="list-style-type: none"> 1. Если лекарственный препарат имеет форму суспензии, встряхните ингалятор 4–5 раз. 2. Снимите защитный колпачок. 3. "Освежите" ингалятор (в соответствии с прилагаемой инструкцией). 4. Сделайте медленный выдох возможно глубже. 5. Придайте ингалятору вертикальное положение. 6. Поместите мундштук ингалятора между зубами, при этом язык должен плоско лежать под мундштуком. 7. Убедитесь, что губы плотно охватывают мундштук ингалятора. 8. Начните медленный вдох через рот и одновременно нажмите на баллончик ингалятора для его активации. 9. Продолжайте медленный глубокий вдох до максимального заполнения легких воздухом. У взрослых это занимает 4–5 с. 10. По окончании вдоха выньте ингалятор изо рта и сожмите губы. 11. Задержите дыхание, насколько возможно, но не менее 10 с, затем сделайте выдох. 12. Дышите спокойно. 13. Если необходимо проингалировать еще одну дозу лекарства, повторите шаги 4–12
Активируемые вдохом ДАИ: для пациентов ≥ 6 лет
<ol style="list-style-type: none"> 1–7. См. инструкцию для ДАИ. 8. Начните делать медленный вдох через рот. Пациент должен почувствовать, что доза лекарства высвободилась из ингалятора, либо по вкусу, либо по звуку (в ингаляторе Легкое Дыхание доза высвобождается бесшумно). 9. Продолжайте делать спокойный глубокий вдох через рот полного наполнения легких воздухом. У детей это занимает 2–3 с, у взрослых – 4–5 с. 10–13. См. инструкцию для ДАИ
ДАИ со спейсером и лицевой маской: для пациентов ≤ 3 лет или любого возраста, которые не могут самостоятельно дышать через рот
<ol style="list-style-type: none"> 1–3. См. инструкцию для ДАИ. 4. Вставьте мундштук ингалятора в свободный конец спейсера. 5. Наденьте лицевую маску, чтобы она закрывала рот и нос и плотно прилегала к лицу. 6. Выпустите 1 дозу лекарства в камеру спейсера. 7. Пациент должен сделать как минимум 10 спокойных вдохов и выдохов из спейсера. 8. Снимите лицевую маску. 9. Если требуется еще 1 доза препарата, повторите шаги 1–8
ДАИ со спейсером и мундштуком: для пациентов ≥ 3 лет (родители должны определить, сможет ли ребенок правильно выполнить эту процедуру)
<ol style="list-style-type: none"> 1–4. См. инструкцию для спейсера с маской. 5. Поместите мундштук спейсера между зубами пациента так, чтобы губы плотно охватывали его. 6. Выпустите 1 дозу лекарства в камеру спейсера. 7. Попросите пациента сделать не менее 5 спокойных вдохов и выдохов в камеру спейсера. В некоторых спейсерах вдох и выдох можно контролировать по движению клапана. 8. Если требуется еще 1 доза препарата, повторите шаги 4–7. 9. После ингаляции иГКС следует прополоскать рот
ДАИ со спейсером и мундштуком: для пациентов ≥ 6 лет (родители должны определить, сможет ли ребенок правильно выполнить эту процедуру)
<ol style="list-style-type: none"> 1–4. См. инструкцию для спейсера с маской. 5. Поместите мундштук спейсера между зубами пациента так, чтобы губы плотно охватывали его. 6. Попросите ребенка сделать глубокий выдох до полного опорожнения легких. 7. Выпустите 1 дозу лекарства из ингалятора в камеру спейсера и попросите ребенка начать медленный вдох через мундштук. Некоторые спейсеры при слишком быстром вдохе издают свистящий звук. 8. Следует продолжать медленный вдох через мундштук до максимального уровня. У детей это занимает 2–3 с, у взрослых – 5–6 с. 9. В конце вдоха следует вынуть ингалятор изо рта и плотно сомкнуть губы.

10. Задержите дыхание, насколько возможно, но не менее 10 с, затем сделайте выдох.
11. Дышите спокойно.
12. Если необходимо проингалировать еще 1 дозу лекарства, повторите шаги 1–11.
13. После ингаляции иГКС следует прополоскать рот
ПИ: для пациентов ≥ 5–6 лет (родители должны определить, сможет ли ребенок правильно выполнить эту процедуру)
1. Снимите защитный колпачок ингалятора.
2. Подготовьте 1 дозу для ингаляции согласно инструкции производителя.
3. После подготовки 1 дозы для ингаляции не переворачивайте ингалятор мундштуком вниз, потому что лекарство может высыпаться.
4. Сделайте медленный выдох до комфортного уровня для опорожнения легких. Не делайте выдох в ингалятор!
5. Вдох должен быть мощным с самого начала. Не следует постепенно наращивать скорость вдоха.
6. Вдох следует продолжать до полного заполнения легких.
7. В конце вдоха выньте ингалятор изо рта и сомкните губы. Задержите дыхание, насколько возможно, но не менее 10 с, затем сделайте выдох.
8. Дышите спокойно.
9. Если необходимо проингалировать еще 1 дозу лекарства, повторите шаги 1–8
Компрессорные небулайзеры: для больных любого возраста, которые не могут пользоваться ДАИ с клапанным спейсером с лицевой маской или без нее, либо для лекарств, которые выпускаются только в виде раствора для небулайзера
1. Присоедините к шлангу стакан небулайзера и мундштук (или лицевую маску).
2. Налейте раствор лекарственного препарата в стакан небулайзера.
3. Не превышайте максимальный объем, указанный производителем небулайзера.
4. Подключите источник электропитания или компрессор; скорость воздушного потока должна составлять 6–8 л / мин.
5. Потно обхватите мундштук небулайзера ртом (при использовании лицевой маски она должна плотно прилегать к лицу, закрывая рот и нос).
6. Во время лечения держите небулайзер вертикально.
7. Вдох и выдох должны быть спокойными и нечастыми, ингаляция продолжается до появления шипящих звуков или исчезновения аэрозольного "тумана".
8. Если возникает необходимость прервать ингаляцию, выключите небулайзер во избежание бесполезного расхода лекарства.
9. По окончании ингаляции выньте мундштук изо рта.
10. Разберите и промойте части небулайзера согласно инструкции производителя.
11. Если методика применения небулайзера отличается от таковой для традиционного компрессорного небулайзера, врач должен тщательно изучить инструкцию, прежде чем рекомендовать небулайзер пациенту
Электронно-сетчатые (mesh) небулайзеры: для лекарственных препаратов, специально предназначенных для небулайзеров такого типа
1. Соберите прибор согласно инструкции производителя.
2. Перед 1-м использованием и после каждой промывки небулайзера проведите пробное включение согласно инструкции производителя, чтобы убедиться в его исправности.
3. Налейте раствор лекарственного препарата в резервуар небулайзера. Не превышайте объем, рекомендованный производителем.
4. Включите прибор в сеть.
5. Держите небулайзер в положении, рекомендованном производителем.
6. Плотно обхватите ртом мундштук небулайзера.
7. Дышите спокойно с нечастыми глубокими вдохами.
8. После окончания ингаляции выньте мундштук изо рта.
9. Обработайте небулайзер согласно инструкции производителя
Ингаляторы, создающие "мягкие" аэрозоли (soft-mist)
Используйте ингалятор в соответствии с инструкцией производителя

В более ранних публикациях содержатся общие рекомендации по ингаляционной технике [7, 35]. В табл. 4 приведены более подробные инструкции по использованию ДАИ, активируемых вдохом ДАИ, ДАИ со спейсером, ПИ, небулайзеров и инга-

ляторов с "мягким" аэрозолем. Основные преимущества и недостатки ДАИ со спейсером и без, активируемых вдохом ДАИ, небулайзеров и ПИ представлены в табл. 5 [9].

Таблица 5
Преимущества и недостатки ДАИ, ДАИ со спейсером, активируемых вдохом ДАИ, небулайзеров и ПИ (источник – [9])

Тип ингаляционного устройства	Преимущества	Недостатки
ГФА-ДАИ (суспензии и растворы)	Малые размеры	Необходимость координации вдоха и активации ингалятора
	Короткое время, затрачиваемое на ингаляцию	Большинство больных делают слишком быстрый вдох
	Отсутствие риска контаминации	Низкое депонирование в легких и высокое – в ротоглотке
	Высокая воспроизводимость между дозами	Необходимо выпустить несколько доз в воздух перед 1-м применением нового ингалятора или после длительного перерыва в использовании
		При ингаляции следует держать ингалятор в вертикальном положении

		В большинстве ингаляторов трудно определить число оставшихся доз. Только один β_2 -агонист снабжен счетчиком доз (Вентолин®), но он выпускается только в США. Счетчики доз есть в ингаляторах Серетид® и Симбикорт® (комбинированные препараты), но Симбикорт® выпускается только в США
ГФА-ДАИ (экстра-мелкодисперсные частицы)	Те же, что и для ДАИ	Всего несколько лекарственных препаратов выпускаются в виде активируемых вдохом ДАИ. Необходимо выпустить несколько доз в воздух перед 1-м применением нового ингалятора или после длительного перерыва в использовании
	В отличие от ДАИ без спейсера и маски, более высокое депонирование в легких и более низкое – в ротоглотке	
	Хорошая лекарственная форма для ИГКС. При использовании Квара® следует уменьшить вдвое дозу по сравнению с традиционным беклометазоном-ДАИ	В виде активируемых вдохом ДАИ выпускаются только 2 ИГКС (Квар® и Алвеско®) и только 1 комбинированный препарат (Фостер®)
ДАИ + спейсер	В отличие от ДАИ без спейсера и маски, в меньшей степени требуют координации вдоха с активацией ингалятора	Более дорогой и менее портативный, чем простой ДАИ
	Меньше депонирование препарата в ротоглотке	Высокая вероятность уменьшения или вариабельности ингалируемой дозы из-за электростатических свойств пластмассы
	Лучше распределение препарата в легких	Специальные инструкции по обработке
	Эффективен для сохранения достаточной доставки лекарства в дыхательные пути при обострении	Важно соблюдать инструкцию по ингаляции препарата через спейсер
		Ошибки в ингаляционной технике могут привести к уменьшению или полному отсутствию поступления препарата в легкие (например, высвобождение в спейсер нескольких доз подряд до начала вдоха, пауза между высвобождением дозы и началом вдоха)
	При использовании клапанного спейсера ингаляция может выполняться при спокойном дыхании	
	Некоторые спейсеры подают звуковой сигнал при слишком высокой скорости вдоха	Некоторым детям нравится вызывать звуковой сигнал, поэтому они специально могут делать слишком быстрый вдох
Активируемые вдохом ДАИ	Эффективны у больных, которые не могут координировать вдох с активацией ингалятора, а также у пожилых	Иногда пациенты останавливают вдох в момент активации ингалятора
	Нельзя использовать со спейсером, в т. ч. с клапанным	
		При активации вдохом не контролируется скорость инспираторного потока, поэтому следует проинструктировать пациента делать медленный вдох
		Может применяться только для лекарств, выпускаемых с этими ДАИ
ПИ	Компактный. Многие ПИ многодозовые, некоторые – однодозовые (каждая доза в отдельной упаковке)	Однодозовые ПИ требуют повторной загрузки перед каждой ингаляцией, что повышает риск ошибок. Для ингаляции каждой дозы нужно сделать 2 вдоха
	Активируются вдохом, поэтому не нуждаются во внешнем источнике энергии. Не содержат пропеллент, поэтому не наносят вреда озоновому слою Земли, как ХФУ. В отличие от ДАИ не требуют координации вдоха и активации ингалятора	ПИ могут приводить к высокому депонированию лекарства в ротоглотке, потому что для активации ингалятора требуется большая скорость инспираторного потока
		В некоторых ПИ высвобождение дозы зависит от скорости инспираторного потока. При низкой скорости слишком медленном вдохе возможно плохое высвобождение дозы или полное отсутствие высвобождения лекарства из ингалятора
		Прежде чем ингалировать лекарство, пациент должен сделать глубокий выдох до уровня функциональной остаточной емкости без ингалятора. Нельзя делать выдох в ингалятор, поскольку можно выдуть из ингалятора приготовленную дозу лекарства
	Большинство многодозовых ПИ снабжены счетчиком доз	Пациенты должны с самого начала делать мощный вдох, а не наращивать скорость вдоха постепенно
	Короткое время, затрачиваемое на ингаляцию	Риск недополучения дозы лекарства во время обострения
		Более высокая стоимость, чем у ДАИ
		После подготовки дозы для ингаляции следует держать ингалятор вертикально. Во время ингаляции следует держать ингалятор вертикально или наклонив его горизонтально
		Необходимо хранить ингалятор в прохладном сухом месте
Небулайзеры	Могут применяться в любом возрасте	Пневматические компрессорные небулайзеры для работы требуют источника энергии и компрессора
	Вибрационный электронно-сетчатый небулайзер портативный и не нуждается во внешнем источнике электроэнергии	

Не требуется координация действий пациента	Время ингаляции может значительно увеличиваться
Могут использоваться для ингаляции лекарств, которые не выпускаются в виде ДАИ или ПИ	Суспензии небулизируются плохо
Не содержат пропеллента	Функциональные характеристики (эмитируемая доза и размеры частиц) могут существенно различаться для разных приборов
В отличие от пневматических компрессорных небулайзеров, у небулайзеров, активируемых вдохом, дозиметрических и электронно-сетчатых небулайзеров потеря лекарственного препарата в окружающую среду гораздо меньше	В пневматических компрессорных небулайзерах часть лекарства теряется, диспергируясь в окружающую среду во время выдоха, при этом окружающие лица и медицинский персонал подвергается воздействию этого лекарственного препарата
Дозиметрические небулайзеры продуцируют аэрозоль только во время вдоха в течение заданного периода времени и отключаются после высвобождения дозы	Из-за потерь лекарства во многих пневматических компрессорных ингаляторах некоторый объем раствора не диспергируется (т. н. "мертвый объем")
	При недостаточно тщательной обработке небулайзера существует риск бактериального загрязнения
	Более новые виды небулайзеров (вибрационные электронно-сетчатые небулайзеры) имеют высокую стоимость

Правовой контроль применения ингаляционных устройств

В Европе ингаляционные устройства для аэрозольной терапии контролируются Европейским лекарственным агентством *European Medicines Agency* (EMA, www.ema.europa.eu). В США контролирующим органом является Агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами *Food and Drug Administration* (www.fda.com).

Рекомендации

Врач, назначающий лечение, обязан:

- 1) знать типы ингаляционных устройств для доставки конкретного лекарства (табл. 2);
- 2) оценить преимущества и недостатки каждого ингаляционного устройства (табл. 3);
- 3) выбрать ингаляционное устройство, которое пациент сможет и будет правильно использовать (табл. 3);
- 4) выбирать ингаляционные устройства, разрешенные к применению соответствующими государственными органами;
- 5) обучить пациента корректной технике ингаляций, соответствующей выбранному ингаляционному устройству (табл. 4);
- 6) регулярно проверять ингаляционную технику пациента;
- 7) при каждом посещении проверять точность выполнения больным назначенного лечения;
- 8) не менять вид ингаляционного устройства без обсуждения с пациентом и последующего обучения больного правильному использованию нового ингалятора.

Способы доставки аэрозоля

Дозирующие аэрозольные ингаляторы

Переход на ГФА-содержащие препараты

ДАИ введены в практику в 1950-х гг. как первые портативные многодозовые ингаляционные устройства для ингаляции бронходилататоров. Сегодня они по-прежнему остаются самыми распространенными и наиболее часто назначаемыми ингаляторами. До

недавнего времени лекарства, ингалируемые с помощью ДАИ, содержали хлорфторуглеродный пропеллент (ХФУ) и небольшое количество инертных добавок, таких как смазка для клапана. В настоящее время ХФУ заменен на ГФА в связи с запретом использования, и только несколько ДАИ по-прежнему включают в себя ХФУ. В большинстве европейских стран ХФУ-содержащие ДАИ полностью заменены на ингаляторы с другим пропеллентом. После 2013 г. ХФУ-содержащие ДАИ перестанут использоваться в США [36]. В табл. 2 представлены лекарства, выпускаемые в виде ХФУ- и ГФА-содержащих ДАИ.

Существуют некоторые различия между ХФУ- и ГФА-содержащими продуктами. Два основных отличия заключаются в том, что облако аэрозоля, выпускаемое из большинства ГФА-содержащих ДАИ, имеет меньшую скорость и более высокую температуру [37]. Эти характеристики позволяют частично избежать эффекта холодного фреона, который у некоторых пациентов был причиной отказа от ХФУ-содержащего ингалятора [12]. Другое отличие состоит в том, что в состав многих ГФА-содержащих ДАИ входит небольшое количество этанола. Это влияет на вкус лекарства, снижает скорость доставки и повышает температуру аэрозоля. Не содержат алкоголя сальбутамол (Вентолин), флутиказон и сальметерол в виде ДАИ, комбинация 2 последних препаратов в виде ДАИ (Серетид) и будесонид (Пульмикорт). По мере распространения ГФА-содержащих ДАИ пациенты все реже ощущают разницу между этими ингаляторами и ХФУ-содержащими ДАИ. Тем не менее, если врач заменяет ХФУ-содержащий ингалятор на ГФА-содержащий, он должен рассказать пациенту о вкусовых различиях и разнице в ощущениях.

Уход за ДАИ не изменился после перехода на ГФА-содержащие ингаляторы. В аннотации к каждому ГФА-ДАИ содержится информация об его использовании и уходе. Следует напомнить пациенту о выполнении этих инструкций. Пациент также должен быть проинформирован, что при первом применении и после длительного перерыва в использовании (несколько дней или недель) ингалятор нужно

"освежить": выпустить 2–4 дозы в воздух (не в дыхательные пути), как описано в инструкции к устройству.

Бронходилататоры

Сальбутамол, формотерол и сальметерол выпускаются в виде ДАИ с ГФА в качестве пропеллента (табл. 2). В Европе генерические препараты сальбутамола выпускаются как с ГФА, так и с ХФУ. В США генерики сальбутамола отсутствуют.

Все ГФА-содержащие препараты формотерола до начала использования должны храниться при температуре 0–4 °С для продления срока их годности. Поскольку нельзя быть уверенным, что пациент будет держать ингалятор в прохладном месте, на этикетке указано, что устройство должно использоваться в период, не превышающий 12 нед. от начала применения.

Тербуталин больше не выпускается в виде ДАИ. Ипратропиума бромид производится в виде ГФА-содержащего ДАИ, тиотропиум – в виде "мягкого" аэрозоля (*soft-mist*) и ПИ. Комбинация сальбутамола сульфата и ипратропиума бромида в настоящее время представлена в форме ХФУ-содержащего ДАИ.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

При применении будесонида и флутиказона замена пропеллента ХФУ на ГФА не вызвала проблем, т. к. аэрозоль и в новой, и в старой форме выпуска имеет одинаковые свойства и не требует изменения дозы. В отличие от них новая форма выпуска беклометазона имеет другие характеристики аэрозоля и дозы, что вызывает проблемы у врачей. Два ГФА-содержащих ДАИ беклометазона – Квар® и Кленил® – содержат раствор лекарственного препарата. Раствор состоит из лекарства, растворенного в жидком носителе. Дозы таких препаратов не эквивалентны. Так, в странах, где продаются оба вида ингалятора, от врачей требуется указывать в рецепте брендовое название, а не просто "беклометазон ГФА-ДАИ".

Частицы аэрозоля Квара® гораздо меньше, чем частицы ХФУ-содержащего препарата. Масс-медианный аэродинамический диаметр (ММАД) частиц Квара® составляет 1,1 мкм, т. е. они являются экстрамелкодисперсными (их также называют ультрамелкодисперсными).

В связи с этим качеством аэрозоля и большей МДД ингаляция беклометазона Квар® приводит к более эффективному распределению препарата в легких по сравнению с ХФУ-содержащим аэрозолем [38, 39]. Кроме того, в клинических исследованиях продемонстрировано, что 1 доза экстрамелкодисперсного ГФА-содержащего беклометазона клинически эквивалентна 2,6 дозы ХФУ-содержащего беклометазона [40], поэтому в практических рекомендациях (GINA и рекомендациях BTS) указано, что 100 мкг беклометазона в ГФА-содержащем препарате Квар® эквивалентна 200 мкг беклометазона в ХФУ-содержащем ДАИ. Однако это средние данные, которые не обязательно будут соблюдаться у конкретного больного. Медицинские работники

должны знать, что органы управления здравоохранением во многих странах поддерживают это соотношение доз.

Другим преимуществом экстрамелкодисперсного беклометазона является то, что синхронизация активации ингалятора и вдоха не столь важна [41], и за счет экстрамелкодисперсного характера аэрозоля депонирование препарата в легких в меньшей степени зависит от скорости вдоха [17]. Таким образом, проблемы пациентов, связанные с координацией вдоха и активации ингалятора, становятся относительно менее значимыми. Также, вероятно, менее важно и то, что ~ 10 % дозы выдыхается обратно в связи с экстрамелким размером частиц аэрозоля, в то время как доля депонированных в легких частиц достигает > 50 % [39].

Наконец, Квар® депонируется равномерно во всех отделах легких. Насколько такое улучшенное депонирование препарата повышает его терапевтическое противовоспалительное влияние на периферические отделы легких, необходимо уточнить в дальнейших исследованиях.

Кленил® является ГФА-содержащим препаратом беклометазона, который создавался с дозами и размерами частиц, аналогичными ХФУ-содержащему беклометазону в виде ДАИ. Это раствор в глицерине, в котором размеры частиц увеличены, поэтому такой аэрозоль не является экстрамелкодисперсным. При переводе большого с ХФУ-содержащего беклометазона на Кленил® пересчета доз не требуется.

Комбинация беклометазон / формотерол также является ГФА-содержащим раствором в виде ДАИ (Фостер®). Аэрозоль обеих составляющих этого препарата является экстрамелкодисперсным (ММАД беклометазона и формотерола – 1,3 и 1,4 мкм соответственно) [42]. В разных странах препарат известен под названием Фостэйр®, Фостекс® или Инновэйр®. В исследованиях показано, что 2 ингаляции беклометазона / формотерола 100 / 6 мкг в виде ГФА-ДАИ 2 раза в день клинически эквивалентны 2 ингаляциям флутиказона / сальметерола 125 / 25 мкг 2 раза в день (Серетид®) [43] либо 2 ингаляциям будесонида / формотерола 200 / 6 мкг через Турбухалер® 2 раза в день [44].

Другой ГКС, циклесонид (Алвеско®), выпускается в виде ГФА-содержащего ДАИ. Он также является раствором и имеет профиль распределения в легких, аналогичный экстрамелкодисперсному беклометазону в виде ДАИ. Он также эквивалентен другим и ГКС в таких же номинальных дозах. В Европе циклесонид рекомендуется ингалировать 1 раз в день, в США – 2 раза в день. Он имеет те же преимущества ингаляционной техники, что и Квар®. Флунизолид также выпускается в некоторых странах в виде ГФА-ДАИ (Аэроспан®).

Рекомендации

Врач должен:

- 1) знать ингаляционные устройства, которые доставляют лекарственный препарат в легкие в виде ГФА- или ХФУ-содержащего ДАИ (табл. 2);

- 2) знать различия между разными препаратами беклометазона в виде ГФА-ДАИ и их клиническое значение;
- 3) в странах, где в продаже имеются и Квар® и Кленил®, указывать торговое название назначаемого беклометазона ГФА-ДАИ;
- 4) знать, что данные об эквивалентности доз основаны на средних значениях и не обязательно должны соблюдаться у каждого пациента. Однако при переводе пациента на иГКС с другим ингаляционным устройством следует титровать дозу до минимальной эффективной;
- 5) информировать пациента о том, что необходимо обрабатывать и "освежать" ингалятор в соответствии с инструкцией производителя;
- 6) удостовериться, что пациент правильно выполняет ингаляции посредством ДАИ (табл. 4);
- 7) проинформировать пациента, что лекарство, попадающее из ингалятора в рот, не всегда имеет вкус или ощущается во рту, особенно при использовании некоторых новых ДАИ. Тем не менее, если выполнять инструкцию, пациент всегда получит необходимую дозу лекарства.

ДАИ, активируемые вдохом

К выпускаемым сегодня ДАИ, активируемым вдохом, относятся Аутохалер и Легкое Дыхание®. Эти ингаляционные устройства были разработаны для того, чтобы преодолеть распространенные проблемы плохой координации вдоха с активацией ингалятора при использовании стандартных ДАИ [45]. Аутохалер активируется автоматически при инспираторном потоке со скоростью ~ 30 л / мин, Легкое Дыхание – при 20 л / мин. В одном исследовании всего < 5 % больных не смогли сделать вдох с такой скоростью; исследователи отметили меньшее число ошибок [46] по сравнению с использованием традиционных ДАИ [10]. Как показано в табл. 2, в Европе в виде активируемых вдохом ДАИ выпускаются сальбутамол и беклометазон, в США – только пирбуферол.

У больных с плохой координацией вдоха с активацией ингалятора активируемые вдохом ДАИ могут улучшить распределение лекарственного препарата в легких по сравнению с обычным ДАИ [45].

Рекомендации

Врач должен:

- 1) знать, что активируемые вдохом ДАИ могут быть эффективны у пациентов с проблемами координации вдоха с активацией ДАИ;
- 2) объяснить пациенту, как он может убедиться в том, что получает дозу лекарственного препарата во время ингаляции. Это определяется вкусом или ощущениями лекарства во рту или звуком, подтверждающим высвобождение дозы из ингалятора. Ингаляторы Легкое Дыхание издадут тихий звук, похожий на свист;
- 3) удостовериться, что пациент выполняет инструкции по применению активируемого вдохом ДАИ (табл. 4);

- 4) знать, что даже при использовании экстрамелко-дисперсного Квара® некоторая часть лекарства депонируется в ротоглотке, и проинформировать пациента о необходимости полоскать рот после ингаляции.

Спейсеры и клапанные спейсеры

В табл. 6 перечислены наиболее распространенные спейсеры – дополнительные устройства, применяемые вместе с ДАИ. Это могут быть как простые приспособления, которые увеличивают расстояние между ДАИ и ротоглоткой пациента и благодаря этому уменьшают депонирование лекарства в ротоглотке, так и более сложные устройства. Спейсеры могут быть снабжены односторонним клапаном (клапанные спейсеры), что позволяет пациенту ингалировать статичное "облако" аэрозоля. Клапанные спейсеры не требуют координации вдоха с активацией ингалятора и повышают депонирование препарата в легких у тех пациентов, которые не могут добиться оптимальной координации при пользовании ДАИ [47–50]. Спейсеры и клапанные спейсеры нельзя использовать с ДАИ, активируемыми вдохом.

Благодаря уменьшению негативного влияния на ротоглотку спейсеры и клапанные спейсеры рекомендуются при назначении иГКС. Влияние на ротоглотку также уменьшается при применении ГФА-ДАИ Квар® (без спейсера) [38]. Тем не менее, поскольку орофарингеальное депонирование все же возможно, пациентам советуют полоскать рот после ингаляции иГКС вне зависимости от ингаляционного устройства. Смена типа спейсера означает смену системы доставки лекарства, поэтому при смене типа спейсера рекомендуется титровать дозу иГКС до минимальной эффективной.

Спейсеры могут быть различной формы и объема, тем не менее они делятся на 2 категории: 1) спейсеры малого объема (130–300 мл), 2) спейсеры большого

Таблица 6
Характеристики наиболее распространенных спейсеров

Спейсер*	Тип	Наличие клапана	Антистатик
Аэрохамбер Плюс®	Маленький объем	Есть	Нет
Аэрохамбер Макс®	Маленький объем		Есть
Оптихамбер® (в Австралии – Бризатек®)	Маленький объем	Есть	Нет
Вортекс®	Маленький объем	Есть	Есть
Волюматик®	Большой объем	Есть	Нет
Бибихалер®	Большой объем	Есть	Нет
Эйс®	Большой объем / обратный поток	Есть	Нет
Оптихалер®	Большой объем / обратный поток	Нет	Нет
ИнспириИзи®	Непрозрачный резервуар / обратный поток	Нет	Нет
Микроспейсер®	Раздвижной	Нет	Нет
Синхро-Бриз®	Раздвижной	Нет	Нет

Примечание: * – в разных странах представлены не все виды спейсеров.

объема (600–800 мл). В некоторые из них встроен свисток, который подает сигнал при слишком быстром вдохе. Для выработки оптимальной техники ингаляции пациент должен тренироваться делать такой вдох, который не будет вызывать звуковые сигналы. Некоторые спейсеры имеют обратный поток для улучшения доставки в дыхательные пути мелких частиц аэрозоля. В таких спейсерах до начала вдоха движение аэрозоля направлено от дыхательных путей пациента, а во время вдоха аэрозоль меняет направление движения в сторону ротовой полости пациента.

Некоторые ДАИ лицензированы для применения вместе с конкретным спейсером. Так, ГФА-ДАИ Серетид® предназначен для использования со спейсерами Волюматик® или Аэрочамбер®, Кленил® лицензирован в Великобритании для применения со спейсером Волюматик®, а в остальных странах Европы – со спейсером Аэрочамбер®. ГФА-ДАИ Квар® и Алвеско® лицензированы для использования со спейсером Аэрочамбер®.

Основным недостатком спейсеров является то, что большинство из них имеют большой размер и снижают портативность ДАИ. Это нередко приводит к тому, что пациенты перестают пользоваться спейсерами и ингалируют лекарство непосредственно из ДАИ. Спейсеры также могут в разной степени уменьшать ингалируемую дозу препарата. Еще одной причиной вариативности доз лекарства при применении спейсеров является накопление электростатического заряда на пластмассовых стенках. Лабораторные исследования показали, что этот электростатический заряд снижает функциональные параметры спейсера, поскольку уменьшает дозу аэрозоля, попадающую в дыхательные пути пациента. Данный эффект особенно выражен у новых, только что купленных спейсеров. Влияние электростатического заряда на клиническую эффективность аэрозольной терапии неизвестно и может иметь разную выраженность у различных препаратов [51].

Разрабатывается множество неэлектризующихся спейсеров. В настоящее время все страны постепенно переходят на использование Аэрочамбера®, который производится из не накапливающей электростатический заряд пластмассы. Другим вариантом является Вортекс®, который изнутри покрыт очень тонким металлическим слоем, что ослабляет статический заряд. Неэлектризующийся Небучамбер® в настоящее время отсутствует на рынке.

Как правило, спейсеры применяются в течение многих месяцев, поэтому периодически должны подвергаться гигиенической обработке во избежание ухудшения функционирования клапана и в гигиенических целях [52, 53]. Общей рекомендацией как для новых, так и для уже используемых спейсеров является мытье в слабомыльном растворе жидкости для посуды с последующим естественным высушиванием [54]. При такой обработке пластмасса покрывается детергентом, который снижает электростатический заряд, уменьшает потери лекарственного препарата на стенках и благодаря этому улучшает депонирование препарата в легких [55].

Для разных спейсеров производители рекомендуют разные режимы обработки. В целом спейсеры следует мыть 1 раз в неделю или 1 раз в месяц. В одном исследовании показано, что влияние детергента на электростатический заряд уменьшается в течение 1 нед. [56]. Неясно, насколько это относится ко всем типам спейсеров, поэтому рекомендуется следовать инструкции производителя. Нет единого мнения и о том, надо ли прополаскивать спейсер после мытья в моющем растворе, в этом вопросе также желательно соблюдать инструкции производителя.

Высвобождение в спейсере сразу нескольких доз лекарства повышает его потерю в результате усиления турбулентности, поэтому каждая доза должна высвобождаться в спейсер и ингалироваться из него отдельно [57]. Более того, каждую дозу следует ингалировать из спейсера немедленно после ее высвобождения. Отсрочка ингаляции снижает эмитируемую дозу, поскольку, чем дольше лекарство находится в спейсере, тем больше частиц оседает на его стенках [57].

Рекомендации

Врач должен:

- 1) удостовериться, что дети и больные с плохой координацией или низкой ингаляционной техникой используют ДАИ с клапанным спейсером;
- 2) убедиться, что при назначении иГКС больные применяют спейсеры или клапанные спейсеры для уменьшения орофарингеального депонирования препарата, снижения риска побочных эффектов и абсорбции в кишечнике;
- 3) рекомендовать больным полоскать рот после ингаляции иГКС даже при использовании спейсера, клапанного спейсера или ГФА-ДАИ Квар® (со спейсером или без);
- 4) знать, что спейсеры и клапанные спейсеры нельзя использовать вместе с активными вдохом ДАИ;
- 5) удостовериться, что пациент использует спейсер в соответствии с инструкцией (табл. 4);
- 6) проинструктировать пациента и родственников, что спейсер должен использоваться и обрабатываться согласно инструкции производителя;
- 7) объяснить пациенту и его родственникам, что следует высвобождать в спейсер и ингалировать каждую дозу лекарства по отдельности, а также ингалировать лекарство немедленно после попадания его в спейсер;
- 8) знать, что при смене типа спейсера необходимо регулярно мониторировать и титровать дозу иГКС до минимальной эффективной.

Порошковые ингаляторы (ПИ)

Существующие сегодня ПИ имеют небольшие размеры и активируются вдохом, поэтому пациентам нет необходимости координировать вдох с активацией ингалятора. Существует 2 основных типа ПИ: многодозовые, которые содержат много доз лекарственного препарата, и однодозовые капсульные ПИ. Многодозовые ПИ представлены в 2 вариантах: содержащие большое количество лекарственного

препарата в резервуаре, которое дозируется пациентом при использовании ингалятора, и ингаляторы, лекарство для которых расфасовано заводским способом в блистеры внутри ингаляционного устройства. Как следует из табл. 2, большинство ПИ относятся к резервуарному типу.

При использовании ПИ пациент обязательно должен перед каждой ингаляцией готовить дозу лекарства в соответствии с инструкцией к ингалятору. При нарушении инструкции пациент может не получить препарат совсем, даже если маневр вдоха был сделан правильно. Такие нарушения встречаются часто [58]. В некоторых исследованиях было показано, что пациенты чаще совершают ошибки при использовании однодозовых, чем многодозовых ПИ [59, 60].

Следует обучить пациента перед ингаляцией препарата сделать выдох без ингалятора до уровня функциональной остаточной емкости легких. Нельзя делать выдох в ингалятор, т. к. это может привести к выдуванию подготовленной дозы лекарства из ингалятора. Наиболее распространенной ошибкой при использовании ПИ является недостаточно глубокий выдох перед ингаляцией лекарства [11]. Как показано в исследованиях, эмитируемая доза уменьшается, если ПИ подвергается воздействию очень низкой или очень высокой температуры и влажности [61], поэтому ПИ должны храниться в сухом прохладном месте.

Для обеспечения хорошего аэрозоля лекарственного вещества и постоянства дозировки при отделении каждой дозы во всех ПИ частицы лекарства связаны с носителем или имеют вид крупинки. Для облегчения депонирования лекарства в легких частицы лекарства перед ингаляцией необходимо разукрупнить. Это достигается благодаря созданию турбулентного воздушного потока внутри ингалятора в результате вдоха пациента, усиленного сопротивлением ПИ. В связи с этим все существующие сегодня ПИ относят к пассивным устройствам. Как правило, чем выше скорость инспираторного потока, тем лучше функционирование ингалятора [62].

Разные ПИ имеют разное внутреннее сопротивление [62, 63]. Это означает, что для получения необходимой дозы препарата пациент должен сделать глубокий мощный вдох через ингалятор. Недостаточно мощный вдох является другой распространенной ошибкой при использовании ПИ [11]. В зависимости от сопротивления можно классифицировать ПИ по инспираторному потоку, необходимому для падения давления на 4 кПа. Эта величина была выбрана фармакологами для характеристики *in vitro* дозы, высвобождаемой из ПИ. Ингаляционное устройство с низким сопротивлением требует скорости инспираторного потока > 90 л / мин для такого падения давления. Ингаляционным устройствам со средним сопротивлением необходима скорость инспираторного потока 60–90 л / мин, устройствам со средним / высоким сопротивлением – 50–60 л / мин, с высоким сопротивлением – < 50 л / мин [62, 63]. В табл. 2 приведена характеристика сопротивления большинства ПИ [62, 63]. При более низком

сопротивлении пациент должен делать более мощный вдох [63]. Однако, поскольку скорость воздушного потока внутри ингалятора одинакова как при медленном вдохе через ПИ с высоким сопротивлением, так и при быстром вдохе через ПИ с низким сопротивлением, дезагрегация частиц порошка также будет одинаковой [63]. По этой причине невозможно сравнивать ингаляционные устройства или классифицировать их по скорости воздушного потока [62, 63]. ПИ с высоким сопротивлением имеют тенденцию к большему депонированию лекарства в легких, чем ПИ с низким сопротивлением [62, 63], но клиническая значимость этого факта неизвестна. Более того, по мере возрастания скорости инспираторного потока увеличивается депонирование препарата в центральных дыхательных путях и снижается равномерность распределения препарата в легких [17].

На рис. 2 показаны инспираторные профили 2 разных пациентов [64]. В обоих случаях достигнута одинаковая пиковая инспираторная скорость, но один пациент с самого начала делал быстрый вдох (быстрое наращивание скорости инспираторного потока), а другой ускорял вдох постепенно (медленное наращивание скорости инспираторного потока). Показано, что до того, как отмеренная доза высвободится из ингалятора, внутри ингалятора происходит дезагрегация частиц, которая ускоряется при быстром наращивании скорости инспираторного потока [65]. Таким образом, МДФ будет выше, а ММАД меньше, если скорость инспираторного потока будет высокой с самого начала вдоха [65, 66]. Следовательно, необходимо проинструктировать пациента сразу делать мощный вдох.

На эти инспираторные профили на рис. 2 наложены графики высвобождения дозы из капсульного ПИ и из ПИ резервуарного или блистерного типа. Очевидно, что при ингаляции через ПИ резервуарного или блистерного типа доза эмитируется раньше, чем из капсульного ПИ. По этой причине при использовании капсульного ПИ важен инспираторный объем пациента, и необходимо сделать повторный вдох, чтобы убедиться, что пациент получил всю дозу препарата.

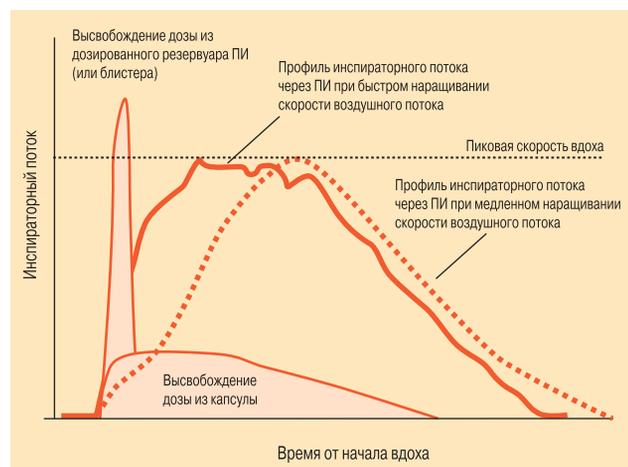


Рис. 2. Взаимосвязь между дозой, высвобождаемой из ПИ, и инспираторным потоком пациента (модифицировано из [64])

Каждый ПИ имеет минимальную пороговую скорость воздушного потока, при снижении которой дезагрегация будет недостаточной, что приведет к уменьшению эмитируемой дозы, увеличению ММАД и уменьшению МДФ. При скорости вдоха ниже порогового значения терапевтического эффекта от лекарства не будет вовсе или он будет слабо выражен. Например, показано, что Турбухалер® дает некоторый клинический эффект при низкой скорости вдоха [67], но минимальная скорость для него составляет ~ 30 л / мин, а оптимальная – ~ 60 л / мин. Новолайзер® не высвобождает дозу при скорости вдоха < 35 л / мин [68]. Изихалер® [69] и Кликхалер® [70] эффективны при низких инспираторных скоростях. Для Дискуса® [71] и Хандихалера® [72] минимальная скорость вдоха составляет 30 л / мин, для Аэролайзера® – > 60 л / мин [73].

В исследованиях показано, что маленькие дети дошкольного возраста с БА [74] и больные ХОБЛ [75] могут сталкиваться с трудностями при использовании некоторых ПИ, т. к. не могут создать инспираторный поток необходимой мощности, и что инспираторный поток снижается при обострениях [76]. Никто из производителей ПИ не сообщает минимальную инспираторную скорость воздушного потока, хотя важность этой информации очевидна.

Рекомендации

Врач должен:

- 1) ознакомиться с инструкцией по использованию ингаляционного устройства в аннотации к ингалятору и в табл. 4;
- 2) убедиться, что пациент знаком с инструкцией по применению ингалятора;
- 3) убедиться, что пациент понимает, что, прежде чем ингалировать лекарство из ПИ, необходимо сделать выдох без ингалятора до уровня функциональной остаточной емкости легких;
- 4) проинформировать пациента, что нельзя делать выдох в ингалятор перед ингаляцией лекарства из ПИ;
- 5) проинструктировать пациента о необходимости с самого начала делать мощный вдох, а не постепенно наращивать скорость вдоха;
- 6) объяснить пациенту, что при каждой ингаляции следует делать максимально глубокий вдох;
- 7) проинформировать пациента о том, что при использовании капсульного ПИ следует дважды сделать вдох из каждой капсулы.

Небулайзеры

Небулайзеры превращают растворы и суспензии в мелкие капли. Растворы состоят из лекарства, растворенного в жидкости, суспензии представляют собой твердые частицы лекарства, взвешенные в жидкости. Преимуществом небулайзеров является их способность диспергировать высокие дозы лекарств, которые невозможно создать при использовании ДАИ и ПИ. Помимо этого, многие небулайзеры снабжены лицевыми масками и могут применяться у детей младше 2 лет, пожилых людей и пациентов с тяжелым поражением легких.

Пневматические, или компрессорные, небулайзеры

Пневматические, или компрессорные, небулайзеры используют поток сжатого газа, с помощью которого забирают жидкость из резервуара и разбивают ее на мелкие капли, используя рассекатель. Они относительно неэффективны по сравнению с новыми устройствами, которые будут описаны ниже. Однако, несмотря на этот недостаток, компрессорные небулайзеры широко используются во всем мире. Их подробное описание приведено в рекомендациях ERS по небулайзерной терапии, опубликованных в 2001 г. [77].

При использовании компрессорных небулайзеров в домашних условиях их эффективность зависит от выбора компрессора [78, 79]. Некоторые производители указывают, какие компрессоры рекомендуются для данного вида небулайзеров.

Компрессорные небулайзеры, активируемые дыханием

Активируемые дыханием компрессорные небулайзеры (например, PARI LC® Plus, Ventstream® и NL9M) повышают выход лекарства благодаря более мощному воздушному потоку во время ингаляции. Активируемые дыханием небулайзеры несколько более эффективны и быстрее доставляют лекарство, чем традиционные пневматические небулайзеры.

Дозиметрические компрессорные небулайзеры

Дозиметрические компрессорные небулайзеры также более эффективны, чем традиционные. Активируемый дыханием АэроЭклипс® генерирует аэрозоль только во время вдоха, устраняя потери лекарства во время выдоха. Система Акита® полностью контролирует маневр вдоха пациента, создавая положительное давление с помощью компьютеризированного компрессора. Эта система может использоваться и с традиционным компрессорным небулайзером и, как было показано, повышает эффективность доставки аэрозоля с депонированием в периферических отделах легких больных ХОБЛ до 60 % дозы [80]. Такая компьютеризированная система гораздо дороже, чем традиционный компрессорный небулайзер.

Ультразвуковые небулайзеры

Ультразвуковые небулайзеры передают звуковые волны, генерируемые высокочастотными (> 1 МГц) вибрациями пьезоэлектрического кристалла, на поверхность раствора лекарственного препарата, помещенного в небулайзер, где и формируются капли аэрозоля. Хотя ультразвуковые небулайзеры гораздо быстрее небулизуют раствор, чем обычные пневматические, они не подходят для суспензий, и пьезоэлектрический кристалл нагревает и инактивирует белковые препараты, например дорназу альфа [81, 82].

Вибрационные электронно-сетчатые небулайзеры

Вибрационные электронно-сетчатые небулайзеры могут быть активными либо пассивными. В активных приборах (например, Аэронет® Со и Pro, eFlow®) перфорированная пластина (сито) вибрирует с высокой частотой и пропускает раствор через от-

верстия в пластине. В пассивных приборах (например, МикроЭйр®, адаптивная система доставки аэрозоля I-neb®) сито присоединено к передающей трубке, и вибрации пьезоэлектрического кристалла, которые проходят через передающую трубку, проталкивают воду через сито, создавая аэрозоль.

Небулайзер eFlow® разработан для использования либо при очень маленьком остаточном объеме для снижения потерь лекарства, либо при относительно большом остаточном объеме, так что он может применяться вместо традиционного компрессорного небулайзера с таким же объемом наполнения.

Система I-neb® обеспечивает доставку лекарственного препарата в течение 50–80 % каждого вдоха, основываясь на средней продолжительности последних 3 вдохов [83]. Это устройство осуществляет обратную связь с пациентом относительно доставки дозы и также снабжено программным обеспечением, которое может мониторировать правильность выполнения пациентом режима лечения.

Вибрационные электронно-сетчатые устройства имеют массу преимуществ перед другими видами небулайзеров. Они очень эффективны, бесшумны и в большинстве своем портативны, поскольку работают одинаково эффективно как от батарей, так и от электросети. Однако в настоящее время их стоимость значительно выше, чем других типов небулайзеров, они более сложны в обслуживании и требуют обработки после каждого использования во избежание скопления остатков лекарств и закупорки ими отверстий (особенно при небулизации суспензий), а также для профилактики колонизации микроорганизмов.

В настоящее время эти небулайзеры наиболее широко распространены в лечении больных муковисцидозом. Однако они предназначены и для других целей, например для ингаляции вакцин. Кроме того, такие устройства могут небулизировать липосомальные [84–86] и белковые препараты [87].

Функциональные характеристики небулайзеров могут значительно различаться. При небулизации бронходилататоров эти различия, скорее всего, не имеют клинической значимости, поскольку бронходилататоры имеют широкое терапевтическое "окно". Однако при применении лекарств с узким терапевтическим "окном" важно выбрать прибор, который будет клинически эффективным. По этой причине при лицензировании нового препарата, предназначенных для небулизации, все чаще даются рекомендации по применению с определенным видом небулайзеров. Это снижает вероятность колебаний доставляемой дозы.

Лицевые маски и мундштуки

Чаще всего при применении небулайзеров используют мундштуки. Однако при лечении больных с тяжелой одышкой, больных с нарушением сознания или грудных детей могут потребоваться лицевые маски. Лицевая маска является не просто соединением между небулайзером и пациентом. Маски различа-

ются в зависимости от прибора. Так, маска для клапанного небулайзера должна плотно прилегать к лицу для оптимальной доставки лекарства в легкие [88]. Напротив, маска для небулайзера без клапана не должна плотно прилегать, но в ней должны быть вентиляционные отверстия во избежание оседания лекарства на коже лица и попадания в глаза [89, 90]. Усовершенствованный дизайн лицевой маски позволяет увеличить ингалируемую массу лекарства, одновременно снижая депонирование на лице и в глазах [91].

Нередко, если пациент не переносит лицевую маску, врачи прибегают к методике *blow-by*, с помощью которой аэрозоль просто поступает в рот и нос пациента через мундштук. Однако данные об эффективности доставки аэрозоля в легкие таким способом отсутствуют. Эксперты Национального института здоровья недавно сообщили о неприемлемости использования этой методики [92].

Рекомендации

Врач должен:

- 1) выбирать небулайзер в соответствии с рекомендациями производителя и лекарством, которое предполагается ингалировать с его помощью;
- 2) выбрать компрессор, который может применяться с данным небулайзером;
- 3) знать, что ингаляции через пневматический компрессорный небулайзер следует прекращать при появлении шипящих звуков;
- 4) при невозможности ингаляций через мундштук использовать лицевую маску;
- 5) не применять методику *blow-by*;
- 6) напомнить пациенту о необходимости промывать небулайзер после каждого использования в соответствии с рекомендациями производителя;
- 7) информировать пациента о том, что при промывке электронно-сетчатых небулайзеров во избежание повреждений не следует прикасаться к ситу;
- 8) сообщить пациенту, что сроки замены небулайзера на новый указаны в инструкции производителя.

Ингаляторы, продуцирующие "мягкий" аэрозоль (*soft-mist*)

В настоящее время выпускается только 1 ингалятор, продуцирующий "мягкий" аэрозоль, — Респимат® Soft Mist™. Наиболее часто он применяется в Германии для доставки комбинации фенотерола и ипратропиума бромиды (50 и 20 мкг в 1 дозе соответственно). Не только в Германии, но и в многих других странах он используется для ингаляций тиотропия бромиды (2,5 мкг в одной дозе). Респимат расщепляет раствор лекарства, используя механическую энергию пружины. Когда пружина распрямляется, раствор проталкивается через чрезвычайно тонкую форсунку [93, 94]. Это создает мельчайший "туман" с медленной скоростью движения, обеспечивающей низкое депонирование во рту и глотке и относительно высокое депонирование в легких (~ 39 %) [95–97].

Выбор комбинации лекарства и ингаляционного устройства для применения в домашних условиях

Ингаляционные устройства и лекарственные средства, применяемые для лечения БА и ХОБЛ, представлены в табл. 2. К таким лекарствам относятся бронходилататоры, кортикостероиды и их комбинации. Их эффективность подробно проанализирована в литературе [1–3, 92, 98]. Эти препараты могут назначаться через ДАИ, ПИ, активируемые вдохом ДАИ, небулайзеры или ингаляторы, продуцирующие "мягкий" аэрозоль. Выбор устройства во многом определяется классом лекарства, которое планируется ингалировать, и возможностями пациента. Важно выбрать такой ингалятор, который больной сможет правильно использовать в домашних условиях. При назначении иГКС через ДАИ следует применять спейсер, но при этом пациента следует проинструктировать о необходимости полоскать рот и горло после процедуры для снижения риска развития орофарингеального кандидоза и минимизации системной абсорбции лекарства при проглатывании.

Пациенты с другими бронхолегочными заболеваниями (легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ВИЧ-инфекцией, муковисцидозом) также получают ингаляционную терапию на дому. Ниже обсуждаются лекарственные препараты и ингаляционные устройства, которые были разработаны специально для терапии этих заболеваний.

Легочная артериальная гипертензия

Ингаляционный илопрост (Вентавис®) лицензирован для лечения ЛАГ с помощью системы доставки аэрозоля I-neb®.

ВИЧ-инфицированные или иммунокомпрометированные больные

Раствор пентамидина для ингаляций – противомикробный лекарственный препарат для лечения и профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*. Небулайзер Респигард II лицензирован для ингаляций НебуПента® 300 мг.

Муковисцидоз

Больные муковисцидозом должны получать ингаляционную терапию одним или несколькими лекарственными препаратами на дому несколько раз в день. В недавнем обзоре *Flume et al.* [4] проанализированы клинические доказательства каждого препарата и разработаны рекомендации по их назначению. Аэрозольные антибиотики предназначены как для эрадикации начальной инфекции, так и для купирования обострений хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* у больных МВ. Во время небулизации антибиотиков можно использовать бактерицидный фильтр для предотвращения контаминации воздуха комнаты и устранения воздействия потенциально токсических веществ на окружающих.

Для лечения инфекции *P. aeruginosa* у больных МВ признанным ингаляционным антибиотиком является раствор тобрамицина. Тоби® лицензирован

для ингаляций через небулайзер PARI LC® Plus с пневматическим компрессором DeVilbiss® Pulmo-Aid®, Брамитоб® – для применения через небулайзер PARI LC® Plus с компрессором PARI TURBO Boy®. Летом 2011 г. в некоторых странах был лицензирован ингаляционный тобрамицин в виде сухой пудры для лечения МВ. Другой ингаляционный антибиотик – колистин – также рекомендован при МВ с соответствующим небулайзером: PARI LC® Plus или LC® Star и компрессором PARI Master® или аналогичным. В нескольких странах ингаляционный колистин также лицензирован для использования с системой I-neb®. Аналогично в некоторых странах раствор азтреонама для ингаляций рекомендуется применять с небулайзером eFlow® (Кейстон®).

Показано, что ингаляции гипертонического раствора (7%-ный NaCl – Гипер-Сал™) улучшают мукоцилиарный клиренс у больных муковисцидозом [99]. Этот препарат первоначально был апробирован с небулайзером PARI LC® Star и компрессором PARI Proneb®. Препараты Муко-Клер® (6%-ный NaCl) и Гианеб™ (7%-ный NaCl) также предназначены для стимуляции мукоцилиарного клиренса. Оба эти средства рекомендуется использовать с небулайзерами PARI.

Рекомбинантная человеческая ДНКазы (дорназа альфа, Пульмозим®) расщепляет свободную ДНК в бронхиальном секрете больных МВ, что улучшает вязко-эластические свойства секрета и улучшает клиренс дыхательных путей [4]. К рекомендованным сочетаниям небулайзера и компрессора для ингаляций ДНКазы относятся Hudson T Up-draft II® с компрессором Pulmo-Aide®, Marquest Acorn II® с компрессором Pulmo-Aide®, PARI LC® Jet с компрессором PARI Proneb®, PARI BABY® с компрессором PARI Proneb® и Durable Sidestream® с компрессором Mobilair® или Porta-Neb®.

Kesser и *Geller* опубликовали подробный обзор новых ингаляционных устройств для лечения пациентов с МВ [100].

Рекомендации

Врач должен:

- 1) знать многочисленные варианты ингаляционных устройств для лечения больных в домашних условиях (табл. 2);
- 2) выбрать ингаляционное устройство, которое пациент сможет и будет правильно применять;
- 3) научить больного правильному использованию ингалятора (табл. 4).

Выбор комбинации лекарства и ингаляционного устройства для применения в стационарах и отделениях неотложной помощи

Сравнение ДАИ со спейсером и небулайзера при назначении короткодействующих бронходилататоров в отделениях неотложной помощи

До недавнего времени лечение больных БА и ХОБЛ в отделении неотложной помощи включало в себя ингаляции небулизированных КДБА [1–3, 101, 102].

Однако в нескольких исследованиях было показано, что в отделениях неотложной помощи у пациентов с БА, не угрожающей жизни, и с нетяжелым обострением ХОБЛ эффективность ингаляционных бронходилататоров одинакова при использовании как ДАИ со спейсером, так и небулайзеров [103–108]. Для точного соответствия дозы, полученной через небулайзер и через ДАИ со спейсером в отделении неотложной помощи, число доз из ДАИ необходимо увеличить до 4–10 [104]. При необходимости лечение можно повторить [104]. Потенциальными преимуществами такого подхода являются снижение стоимости лечения, сокращение времени, затраченного на ингаляцию и, что особенно важно, возможность самостоятельного лечения.

Применение небулайзеров у больных с тяжелой БА и ХОБЛ в отделении неотложной помощи

Небулизированная терапия показана пациентам с БА и ХОБЛ, переносящим тяжелые обострения, особенно при нарушениях сознания. У больных с тяжелой БА и тяжелым обострением ХОБЛ при использовании компрессорных небулайзеров вместо обычного воздуха нередко применяется кислород. Однако при тяжелой ХОБЛ рекомендуется избегать неконтролируемых ингаляций кислорода из-за риска развития гиперкапнии [109, 110]. У таких пациентов на фоне кислородотерапии следует мониторировать сатурацию кислорода и сферу сознания.

Рекомендации

Врач обязан:

- 1) знать, что при БА, не угрожающей жизни, и нетяжелом обострении ХОБЛ ингаляции β_2 -агонистов с одинаковой эффективностью можно назначать через клапанный небулайзер либо через ДАИ со спейсером;
- 2) использовать небулайзер для ингаляции β_2 -агонистов у больных, которые не могут корректно выполнить маневр вдоха из ДАИ со спейсером;
- 3) применять небулайзеры у больных с БА и ХОБЛ, особенно при нарушениях сознания;
- 4) знать, что в непортативных небулайзерах скорость воздушного потока должна составлять 6–8 л / мин;
- 5) при показаниях использовать кислород.

Применение небулайзеров у больных с немуковисцидозной легочной патологией в стационаре

Гипертонический раствор хлорида натрия (3 или 5 %) является единственным клинически эффективным препаратом при бронхиолитах. Как было показано, он значительно снижает длительность пребывания в стационаре и уменьшает клиническую тяжесть состояния детей при остром вирусном бронхиолите [111].

Небулизированный илопрост (Вентавис®) разрешен во многих странах для лечения первичной легочной гипертензии III функционального класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA). Он лицензирован для применения с системой I-neb®.

Выбор комбинации лекарства и ингаляционного устройства для применения у особых категорий больных

Дети

Аэрозольная терапия часто применяется для лечения легочных заболеваний у детей, однако многие педиатрические показания не имеют достаточной доказательной базы. Различные виды терапии легочных заболеваний у детей обсуждаются в клинических рекомендациях рабочей группы ERS [112].

Многие новые ингаляционные устройства пока не получили разрешения для использования у детей, и их эффективность в этой популяции продемонстрирована в ограниченном числе исследований. Однако в соответствии с недавними клиническими рекомендациями по лекарственным препаратам (EMA) не все новые комбинации лекарственного средства и ингаляционного устройства должны подвергаться клиническим исследованиям для получения разрешения на использование у детей. Новые рекомендации по требованиям к клинической документации для препаратов, ингалируемых через рот, можно найти в Интернете [113].

Выбор ингаляционного устройства для детей зависит от когнитивных способностей ребенка. Дети младше 3 лет, как правило, не способны выполнять специфические дыхательные маневры и поэтому должны лечиться с помощью небулайзера с лицевой маской [89] либо с помощью ДАИ с клапанным спейсером и лицевой маской [114]. Инструкции по ингаляции через небулайзер и ДАИ со спейсером и лицевой маской приведены в табл. 4. Если лицевая маска клапанного спейсера неплотно прилегает ко рту и носу ребенка, поступление препарата в легкие будет существенно снижено [88]. У гиперактивного ребенка трудно добиться хорошего прилегания лицевой маски, поэтому ингалируемая доза лекарства будет снижена. Если ребенок кричит или плачет, большая часть лекарства будет депонироваться в верхних отделах дыхательных путей, а не в легких [90].

Предпочтительным вариантом является возможность научить ребенка пользоваться мундштуком, поскольку дыхание через мундштук повышает депонирование лекарства в легких, по сравнению с дыханием через лицевую маску [29]. Большинство детей (но не всех) можно научить пользоваться мундштуком начиная с 3-летнего возраста. Если ребенок делает ингаляцию через мундштук, соединенный с небулайзером, вложите мундштук ему в рот и попросите плотно обхватить его губами. После этого ребенок должен делать спокойные вдохи и выдохи с нечастыми глубокими вдохами, пока небулайзер не начнет издавать шипящие звуки или не перестанет продуцировать аэрозоль.

Существуют различные способы ингаляций через ДАИ со спейсером и мундштуком. Самый простой способ заключается в нормальном спокойном дыхании, и он применяется у детей разного возраста. После соответствующих инструкций большинство

детей старше 6 лет способны освоить методику "однократного вдоха" из ДАИ со спейсером [49]. Эта методика описана *Roller et al.* [49] и, по-видимому, улучшает депонирование в легких Квара® по сравнению с методикой спокойного дыхания у детей старшего возраста. Опытный врач должен проинструктировать ребенка и его родителей, как выполнить эту методику, а также убедиться, что ребенок может выполнить дыхательный маневр корректно. Инструкции для ингаляций через спейсер с мундштуком приведены в табл. 4. Если для ребенка старше 6 лет ингаляция из ДАИ со спейсером представляет трудности, большинство таких детей (но не все) могут выполнить мощный вдох, как это требуется при использовании ПИ [11]. Инструкции по применению ПИ приведены в табл. 4.

В целом ДАИ со спейсером часто является самым дешевым вариантом аэрозольной терапии. Однако многие дети школьного возраста не хотят использовать спейсер и, следовательно, недополучают дозу препарата. В этой связи ПИ может оказаться оптимальным вариантом, хотя в действительности ПИ не превосходят ДАИ со спейсером и являются более дорогостоящими.

Как уже упоминалось, некоторые лекарственные препараты могут ингалироваться только через небулайзеры, но не через ДАИ или ПИ. Однако новые электронно-сетчатые небулайзеры весьма дорогостоящие, а ингаляция из более дешевых пневматических и активируемых дыханием небулайзеров занимает много времени и хуже переносится детьми младшего возраста, чем комбинация ДАИ и спейсера с лицевой маской.

В нескольких исследованиях была показана одинаковая эффективность ингаляционных β_2 -агонистов при использовании ДАИ со спейсером и небулайзеров (ДАИ без спейсера менее эффективны) у детей с нежизнеугрожающей астмой в отделениях неотложной помощи [104, 114]. Как и для взрослых больных БА, при лечении в отделении неотложной помощи число доз из ДАИ следует увеличить до 4–10, чтобы достичь дозу, получаемую обычно при ингаляции через небулайзер [114]. При необходимости терапию повторяют.

Рекомендации

Врач обязан:

- 1) подобрать ингаляционное устройство в соответствии с возможностями пациента;
- 2) выбрать ингаляционное устройство, соответствующее конкретной возрастной группе пациента;
- 3) использовать инструкции по ингаляции (табл. 4);
- 4) для детей младше 3 лет выбирать комбинацию небулайзера с лицевой маской или ДАИ с клапанным спейсером и лицевой маской;
- 5) достичь максимального взаимопонимания с больным для оптимизации доставки лекарства в легкие;
- 6) обучить ребенка 3–6 лет спокойному дыханию из спейсера с мундштуком, если ребенок в состоянии правильно выполнить эту процедуру;

- 7) обучить ребенка ≥ 6 лет делать однократный медленный максимально глубокий вдох с последующей задержкой дыхания при использовании ДАИ со спейсером и мундштуком, если пациент в состоянии выполнить этот маневр правильно;
- 8) знать, что ребенку с легким или среднетяжелым обострением БА в отделении неотложной помощи ингаляцию β_2 -агонистов можно назначать через ДАИ со спейсером или через небулайзер.

Пожилые больные

При назначении аэрозольной терапии пожилым больным врач сталкивается с теми же проблемами, что и при лечении детей. Снижение когнитивных способностей означает, что сложные дыхательные маневры могут вызвать у пациентов затруднения. Ситуация усугубляется двигательными расстройствами. Следует повторить, что врач должен выбрать ингаляционное устройство, которым пациент сможет и будет пользоваться правильно. Для большинства пожилых больных с ограниченными возможностями оптимальным решением будет компрессорный небулайзер.

Интубированные пациенты и пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких

Интубированным больным и больным, получающим искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), аэрозоли могут назначаться через ДАИ со спейсером, включенным в дыхательный контур, либо через небулайзер. Эффективность ДАИ при ИВЛ зависит от активации ДАИ через спейсер, который плотно соединен с вдыхательным конусом вентиляционного контура примерно в 15 см от эндотрахеальной трубки [115, 116]. У взрослых больных дыхательный объем $\geq 0,5$ л гарантирует доставку лекарства в нижние отделы дыхательных путей [117, 118].

Скорость продукции и характеристики аэрозоля, генерируемого небулайзером, различаются в разных приборах [119] и зависят от режима вентиляции [120], легочной механики [120], скорости инспираторного воздушного потока [121] и расстояния от эндотрахеальной трубки [122].

Эффективная доставка аэрозоля через ДАИ со спейсером либо через небулайзер снижается при увлажнении вентиляционного контура [123]. Напротив, доставка аэрозоля повышается и через ДАИ, и через небулайзер при использовании гелиеокислородной смеси вместо воздуха или воздушно-кислородной смеси [124]. При этом обе методики клинически эффективны [125].

У больных ХОБЛ, находящихся на ИВЛ, ингаляция альбутерола (сальбутамола) в дозе 2,5 мг через небулайзер [126] либо 4 доз (400 мкг) через ДАИ со спейсером [116] вызывала одинаковый бронходилатационный эффект, при этом процедуру следует повторять каждые 3–4 ч [115]. Небулизированный фенотерол в дозе 0,4 мг был эффективен у интубированных больных ХОБЛ [127]. ДАИ и компрессорные небулайзеры одинаково эффективны при назначе-

нии бронхолитиков у больных с ИВЛ, но ДАИ имеют преимущества в виде привычности, низкой стоимости и низкого риска повреждения датчиков потока.

У больных с острым респираторным дистресс-синдромом, находящихся на ИВЛ, небулизированные простагландин и простагландин E1 так же эффективно, как и ингаляционный оксид азота, улучшали оксигенацию и гемодинамику [128, 129].

Вибрационные электронно-сетчатые небулайзеры нового поколения разработаны специально для применения у больных с ИВЛ и обеспечивали эффективную доставку лекарственного препарата в исследованиях. В настоящее время проводится изучение этих приборов, но клиническая информация пока скудная.

Рекомендации

Врач обязан:

- 1) знать, что аэрозоли могут назначаться интубированным больным и больным, находящимся на ИВЛ, с помощью ДАИ со встроенным в дыхательный контур спейсером либо с помощью небулайзера, специально предназначенного для лечения интубированных больных и больных с ИВЛ;
- 2) знать, что аэрозольный альбутерол (сальбутамол) в дозе 2,5 мг через небулайзер, или 4 дозы (400 мкг) из ДАИ, или небулизированный фенотерол в дозе 0,4 мг оказывают выраженный бронходилатационный эффект.
- 3) знать, что повышение доз практически не имеет клинических преимуществ.

Больные, получающие неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ)

Пациентам, получающим НВЛ, также можно назначать аэрозольную терапию через ДАИ со спейсером и лицевой маской или через небулайзер с лицевой маской. С учетом существующих данных литературы [130] методика использования ДАИ следующая:

- 1) минимизировать утечки в маске и / или контуре;
- 2) встроить цилиндрический спейсер (объемом ~ 140 мл) между контуром и маской;
- 3) встряхнуть баллончик ДАИ и вставить его в адаптер камеры спейсера;
- 4) активировать ДАИ в начале инспираторного потока из вентилятора;
- 5) повторить ингаляцию через ≥ 15 с;
- 6) мониторировать состояние пациента и оценить клинический эффект. Рекомендуемая методика использования небулайзера следующая: 1) минимизировать утечки в маске и / или контуре;
- 2) наполнить небулайзер раствором лекарства до оптимального объема (4–6 мл);
- 3) поместить небулайзер в вертикальном положении между контуром и маской;
- 4) включить небулайзер с потоком газа 6–8 л / мин;
- 5) отключить небулайзер, когда он начинает издавать шипящие звуки или перестает продуцировать аэрозоль;
- 6) удалить небулайзер из контура, промыть стерильной водой, высушить на воздухе и хранить в чистом месте;
- 7) мониторировать состояние пациента и оценивать клинический эффект.

Расположение порта для утечки в контуре НВЛ влияет на эффективность доставки лекарства в легкие из небулайзера, в отличие от ДАИ [131]. Эффективность небулайзера выше, если порт для утечки расположен в контуре, а не в лицевой маске [132]. Более того, данные *Calvert et al.* [132] показали, что расположение небулайзера между вентилятором и портом для утечки (вентилятор, небулайзер, порт для утечки, маска) повышает эффективность по сравнению с расположением небулайзера между портом для утечки и маской (вентилятор, порт для утечки, небулайзер, маска).

Рекомендации

Врач обязан:

- 1) знать, что аэрозоли могут назначаться больным, получающим НВЛ, с помощью ДАИ со спейсером и лицевой маской либо с помощью небулайзера с лицевой маской;
- 2) знать методику использования ДАИ со спейсером или небулайзера при НВЛ;
- 3) знать расположение небулайзера в дыхательном контуре относительно порта для утечки.

Перспективы

Развитие ингаляционной терапии будет способствовать разработке новых лекарств для использования с существующими устройствами либо созданию новых ингаляторов, предназначенных для применения с существующих лекарственных препаратов. Распространение рекомендаций по применению комбинаций лекарств и ингаляционных устройств позволит устранить большинство вариаций, связанных с выбором компрессора и небулайзера. Врач, назначающий ингаляционную терапию, должен непрерывно совершенствовать свои знания о преимуществах и недостатках тех ингаляционных устройств, которые он рекомендует пациенту. Рекомендации по дальнейшим исследованиям в этой области содержатся в статье *Hauchney et al.* [133].

Заключение

Ингаляционная терапия имеет мощную научную базу, что связано с дозой лекарств, депонированной в легких. Поскольку доставка лекарственного препарата в легкие зависит от корректного использования ингаляционной системы, врач должен быть уверен, что пациент сможет и будет правильно использовать назначенный ингалятор. Необходимо, чтобы врач знал современные ингаляторы, применяемые с назначаемыми лекарственными препаратами, а также различные методики использования каждого ингаляционного устройства. Кроме того, врач должен быть способен оценить ингаляционную технику пациента, чтобы иметь возможность убедиться в правильности применения назначенного ингалятора, и быть уверенным, что выбранный метод ингаляции подходит пациенту. Данный документ содержит важную информацию о корректном использовании

ингаляционных устройств, включая подробные сведения о лекарствах, предназначенных для ингаляций с помощью специальных устройств; подробные инструкции о том, как применять конкретные ингаляторы; рекомендации, как правильно подобрать ингаляционное устройство для каждого пациента на дому и в стационаре, а также многочисленные рекомендации по обучению пациента применению назначенных ингаляционных устройств.

Следует обратить внимание на то, что, если пациент привык к использованию одного типа ингалятора, не рекомендуется менять устройство без обсуждения с больным и без обучения использованию нового аппарата. В одном из последних исследований было показано, что контроль БА ухудшается, если ингалятор был заменен на другой без обсуждения с пациентом [134]. Особое внимание врач должен уделять тому, чтобы избежать замены одного ингаляционного устройства на другое при продолжении терапии тем же лекарственным препаратом.

Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. GINA report. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: National Institutes of Health; 2006.
2. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. GOLD report. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Bethesda: National Institutes of Health; 2009.
3. BTS / SIGN. British guidelines on the management of asthma. London; Edinburgh: British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008.
4. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 957–969.
5. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8: 295–315.
6. Brocklebank D., Ram F., Wright J. et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airway disease; a systematic review of the literature. *Hlth Technol. Assoc.* 2001; 5: 1–149.
7. Dolovich M.B., Ahrens R.C., Hess D.R. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians / American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127: 335–371.
8. Crompton G.K., Barnes P.J., Broeders M. et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report by the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir. Med.* 2006; 100: 1479–1494.
9. Chrystyn H., Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing a new inhaler. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18: 243–249.
10. Molimard M., Raheison C., Lignot M. et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J. Aerosol Med.* 2003; 16: 249–254.
11. Lavorini F., Magnan A., Dubus J.C. et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir. Med.* 2008; 102: 593–604.
12. Crompton G.K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982; 63: 101–104.
13. Labiris N.R., Dolovich M.B. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 56 (6): 588–599.
14. Köbrich R., Rudolf G., Stahlhofen W. A mathematical model of mass deposition in man. *Ann. Occup. Hyg.* 1994; 38: 15–23.
15. Williamson I.J., Matusiewicz S.P., Brown P.H. et al. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 590–592.
16. Newman S.P., Pavia D., Garland N. et al. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl* 1982; 63: 57–65.
17. Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta-2 agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1497–1504.
18. Pauwels R., Newman S., Borgstrom L. Airway deposition and the airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2127–2138.
19. Laube B.L. In vivo measurements of aerosol dose and distribution: clinical relevance. *J. Aerosol Med.* 1996; 9 (Suppl. 1): S77–S91.
20. Laube B.L. The expanding role of aerosols in systemic drug delivery, gene therapy and vaccination. *Respir. Care* 2005; 50: 1162–1176.
21. Ilowite J.S., Gorvoy J.D., Smaldone G.C. Quantitative deposition of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1445–1449.
22. Dolovich M., Sanchis J., Rossman C. et al. Aerosol penetration: a sensitive index of peripheral airways obstruction. *J. Appl. Physiol.* 1976; 40: 468–471.
23. Dolovich M., Killian D., Wolff R. et al. Pulmonary aerosol deposition in chronic bronchitis: IPPB versus quiet breathing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 115: 397–402.
24. Carstairs H.R., Nimmo A.J., Barnes P.J. Autoradiographic visualization of b-adrenoceptor subtype in human lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 541–547.
25. Mak J.C., Barnes P.J. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 1559–1568.
26. Adcock I.M., Gilbey T., Gelder C.M. et al. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 771–782.
27. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
28. Barnes P.J. Corticosteroids: the drugs to beat. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 533: 2–14.
29. Chua H.L., Collis G.G., Newbury A.M. et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 2185–2191.
30. Brennan V.K., Osman L., Graham H. et al. Device compliance: the need to consider both competence and contrivance. *Respir. Med.* 2005; 99: 97–102.
31. Shim C., Williams M.H. The adequacy of inhalation of aerosol from canister nebulizers. *Am. J. Med.* 1980; 69: 891–894.
32. Stoloff S.W., Stempel D.A., Meyer J. et al. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in

- a single inhaler compared with other controller therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 245–251.
33. Charles T., Quinn D., Weatherall M. et al. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 811–816.
 34. Chapman K.R., Voshaar T.H., Virchow J.C. Inhaler choice in primary care. *Eur. Respir. Rev.* 2005; 14: 117–122.
 35. Broeders M.E., Sanchis J., Levy M.L. et al. The ADMIT series – Issues in inhalation therapy. 2) Improving technique and clinical effectiveness. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18: 76–82.
 36. Maugh T.H. 2nd. FDA phasing out asthma inhalers using CFC propellant. http://latimesblogs.latimes.com/booster_shots/2010/04/the-fda-phasing-out-certain-asthma-inhalers.html Date last updated: April 13, 2010. Date last accessed: March, 29, 2011.
 37. Gabrio B.J., Stein S.W., Velsaquez D.J. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int. J. Pharm.* 1999; 186: 3–12.
 38. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1346–1353.
 39. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E. et al. Lung deposition of hydrofluoroalkane 134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross over study in healthy volunteers. *Chest* 2002; 122: 510–516.
 40. Busse W.W., Brazinsky S., Jacobson K. et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 1215–1222.
 41. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E. et al. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone for a metered dose inhaler. *J. Aerosol Med.* 2005; 18: 379–385.
 42. Bousquet J., Poli G., Acerbi D. et al. Systemic exposure and implications for lung deposition with extrafine hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate / formoterol combinations. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48: 347–358.
 43. Papi A., Paggiaro P., Nicolini G. et al. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone / salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62: 1182–1188.
 44. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G. et al. Beclomethasone / formoterol versus budesonide / formoterol combination therapy in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 682–689.
 45. Newman S.P., Weisz A.W., Talaee N. et al. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991; 46: 712–716.
 46. Fergusson R.J., Lenney J., McHardy G.J. et al. The use of a new breath-actuated inhaler by patients with severe airflow obstruction. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 172–174.
 47. Barry P.W., O'Callaghan C. Inhalational drug delivery from seven different spacer devices. *Thorax* 1996; 51: 835–840.
 48. Richards J., Hirst P., Pitcairn G. et al. Deposition and pharmacokinetics of flunisolide delivered from pressurized inhalers containing non-CFC and CFC propellants. *J. Aerosol Med.* 2001; 14: 197–208.
 49. Roller C.M., Zhang G., Troedson R.G. et al. Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 299–306.
 50. Devadason S.G., Huang T., Walker S. et al. Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 1007–1011.
 51. Lavorini F., Fontana G. Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices. *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2009; 6: 91–102.
 52. Cohen H.A., Cohen Z., Pomeranz A.S. et al. Bacterial contamination of spacer devices used by asthmatic children. *J. Asthma* 2005; 42: 169–172.
 53. Cole C.H. Special problems in aerosol delivery: neonatal and pediatric considerations. *Respir. Care* 2000; 45: 646–651.
 54. Wildhaber J.H., Waterer G.W., Hall G.L. et al. Reducing electrostatic charge on spacer devices and bronchodilator response. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 50: 277–280.
 55. Pierart F., Wildhaber J.H., Vrancken I. et al. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 673–678.
 56. Janssens H.M., Heijnen E.M.E.W., Jong de V.M. et al. Aerosol delivery from spacers in wheezy infants aged 0 to 2 years in daily life. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 850–856.
 57. Barry P.W., O'Callaghan C. The effect of delay, multiple actuations and spacer static charge on the in vitro delivery of budesonide from the Nebuhaler. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40: 76–78.
 58. Schulte M., Osseiran K., Betz R. et al. Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2008; 21: 321–328.
 59. Moore A.C., Stone S. Meeting the needs of patients with COPD: patients' preference for the Diskus inhaler compared with the Handihaler. *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 58: 444–450.
 60. Wilson D.S., Gillion M.S., Rees P.J. Use of dry powder inhalers in COPD. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 2005–2008.
 61. Meakin B.J., Caine J.M., Woodcock P.M. Simulated "in use" and "mis-use" aspects of the delivery of terbutaline sulphate from the Bricanyl Turbohaler™ dry powder inhaler. *Int. J. Pharm.* 1995; 119: 103–108.
 62. Clark A.R., Hollingworth A.M. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers – implications for in vitro testing. *J. Aerosol Med.* 1993; 6: 99–110.
 63. Chrystyn H. Effects of device design on patient compliance: comparing the same drug in different devices. In: Dalby R.N., Byron P.R., Peart J. et al., eds. *Respiratory drug delivery Europe 2009*. River Grove, Davis Healthcare International Publishing; 2009: 105–116.
 64. Chrystyn H., Price D. What you need to know about inhalers and how to use them. *Prescriber* 2009; 20: 47–52.
 65. Everard M.L., Devadason S.G., Le Souëf P.N. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler. *Respir. Med.* 1997; 91: 624–628.
 66. Kamin W.E.S., Genz T., Roeder S. et al. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. *J. Aerosol. Med.* 2002; 15: 65–73.
 67. Pedersen S., Hansen O.R., Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 308–319.
 68. Fenton C., Keating G.M., Plosker G.L. Novolizer: a multi-dose dry powder inhaler. *Drugs* 2003; 63: 2437–2445.

69. Koskela T., Malmström K., Sairanen U. et al. Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow. *Respir. Med.* 2000; 94: 1229–1233.
70. Newhouse M.T., Nantel N.P., Chambers C.B. et al. Clickhaler (a novel dry powder inhaler) provides similar bronchodilation to pressurized metered-dose inhaler, even at low flow rates. *Chest* 1995; 115: 952–956.
71. Nielsen K.G., Auk I.L., Bojsen K. et al. Clinical effect of Diskus drypowder inhaler at low and high inspiratory flow rates in asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 350–354.
72. Chodosh S., Flanders J.S., Kesten S. et al. Effective delivery of particles with the Handihaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. *J. Aerosol. Med.* 2001; 14: 309–315.
73. Nielsen K.G., Skov M., Klug B. et al. Flow dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from Aerolizer. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2105–2109.
74. Bentur L., Mansour Y., Hamzani Y. et al. Measurement of inspiratory flow in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 38: 304–307.
75. Jarvis S., Ind P.W., Shiner R.J. Inhaled therapy in elderly COPD patients; time for re-evaluation? *Age and Ageing* 2007; 36: 213–218.
76. Pedersen S. How to use a rotahaler. *Arch. Dis. Child.* 1986; 61: 11–14.
77. Boe L., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society task force on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 228–242.
78. Smith E.C., Denyer J., Kendrick A.H. Comparison of 23 nebulizer / compressor combinations for domiciliary use. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1214–1221.
79. Kendrick A.H., Smith E.C., Wilson R.S.E. Selecting and using nebulizer equipment. *Thorax* 1997; 52: S92–S101.
80. Brand P., Beckmann H., Maas Enriquez M. et al. Peripheral deposition of α 1-protease inhibitor using commercial inhalation devices. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 263–267.
81. Niven R.W., Ip A.Y., Mittleman S. et al. Some factors associated with the ultrasonic nebulization of proteins. *Pharmacol. Res.* 1995; 12: 53–59.
82. Munster A.M., Benstrup E., Jensen J.I. et al. Jet and ultrasonic nebulization of chain urokinase plasminogen activator (scu-PA). *J. Aerosol. Med.* 2000; 13: 325–333.
83. Denyer J., Nikander K., Smith N.J. Adaptive aerosol delivery (AAD) technology. *Expert. Opin. Drug. Deliv.* 2004; 1: 165–176.
84. Wagner A., Vorauer-Uhl K., Katinger H. Nebulization of liposomal rh-Cu/Zn-SOD with a novel vibrating membrane nebulizer. *J. Liposome Res.* 2006; 16: 113–125.
85. Elhissi A.M., Karnam K.K., Danesh-Azari M.R. et al. Formulations generated from ethanol-based proliposomes for delivery via medical nebulizers. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006; 58: 887–894.
86. Kleemann E., Schemhl T., Geesler T. et al. Ilprost-containing liposomes for aerosol application in pulmonary arterial hypertension: formulation aspects and stability. *Pharmacol. Res.* 2007; 24: 277–287.
87. Johnson J., Waldrep J.C., Guo J. et al. Aerosol delivery of recombinant human DNase I: in vitro comparison of a vibrating mesh nebulizer with a jet nebulizer. *Respir. Care* 2008; 53: 1703–1708.
88. Smaldone G.C., Berg E., Nikander K. Variation in pediatric aerosol delivery: importance of facemask. *J. Aerosol Med.* 2005; 18: 354–363.
89. Sangwan S., Gurses B.K., Smaldone G.C. Face masks and facial deposition of aerosols. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 37: 447–452.
90. Erzinger S., Schuepp K.G., Brooks-Wildhaber J. et al. Face masks and aerosol delivery in vivo. *J. Aerosol Med.* 2007; 20 (Suppl. 1): S78–S84.
91. Smaldone G.C., Sangwan S., Shah A. Face mask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J. Aerosol Med.* 2007; 20 (Suppl. 1): S66–S77.
92. National Asthma Education and Prevention Program, National Institutes of Health: Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health; 2007.
93. Zierenberg B., Eicher J., Dunne S. et al. Boehringer Ingelheim nebulizer BINEB1 a new approach to inhalation therapy. In: Dalby R., Byron P.R., Farr S.J., eds. *Respiratory Drug Delivery V.* Buffalo Grove: Interpharm Press; 1996: 187–193.
94. Zierenberg B. Optimizing the in vitro performance of RespiMat. *J. Aerosol Med.* 1999; 12: S19–S24.
95. Newman S.P., Steed K.P., Reader S.J. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer. *J. Pharm. Sci.* 1996; 85: 960–964.
96. Newman S.P., Brown J., Steed K.P. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines. Comparison of RespiMat1 Soft Mist™ Inhaler with conventional pMDIs with and without spacer devices. *Chest* 1998; 113: 957–963.
97. Steed K.P., Towse L.J., Freund B. et al. Lung and oropharyngeal depositions of fenoterol hydrobromide delivered from the prototype III hand-held multidose RespiMat nebuliser. *Eur. J. Pharm. Sci.* 1997; 5: 55–61.
98. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
99. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–250.
100. Kesser K.C., Geller D.E. New aerosol delivery devices for cystic fibrosis. *Respir. Care* 2009; 54: 754–767.
101. Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. *Lancet* 1997; 350: 18–23.
102. Corbridge T.C., Hall J.B. The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1296–1316.
103. Salmeron S., Taravella O., Bard M. et al. Modes d'administration des β -agonistes dans l'asthme. [Modes of administration of β -agonists in asthma.]. *Rev. Pneumol. Clin.* 1996; 52: 119–127.
104. Hendeles L., Hatton R.C., Coors T.J. et al. Automatic replacement of albuterol nebulizer therapy by metered-dose inhaler and valved holding chamber. *Am. J. Hlth Syst. Pharm.* 2005; 62: 1053–1061.
105. Jasper A.C., Mohsenifar Z., Kahan S. et al. Cost benefit comparison of aerosol bronchodilator delivery methods in hospitalized patients. *Chest* 1987; 91: 614–618.
106. Turner J.R., Corkery K.J., Eckman D.E. et al. Equivalence of continuous flow nebuliser and metered dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction. *Chest* 1988; 93: 476–481.
107. Mestitz H., Copland J.M., McDonald C.F. Comparison of outpatient nebulized vs. metered dose inhaler terbutaline in chronic airflow obstruction. *Chest* 1989; 96: 1237–1240.

108. *Shortfall S.P., Blum J., Oldenburg F.A. et al.* Treatment of patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: comparison of an oral / metered-dose inhaler regimen and an intravenous/nebulizer regimen. *Respir. Care* 2002; 47: 154–158.
109. *Robinson T.D., Freiberg D.B., Regnis J.A. et al.* The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1524–1529.
110. *Durrington H.J., Flubacher M., Ramsay C.F. et al.* Initial oxygen management in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Quart. J. Med.* 2005; 98: 499–504.
111. *Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., Wainwright C. et al.* Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 4: CD006458.
112. *Lenney W., Boner A.L., Bont L. et al.* Medicines used in respiratory diseases only seen in children. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 531–551.
113. European Medicines Agency. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/4850108en.pdf Date last updated: March 19, 2008. Date last accessed: March 24, 2011.
114. *Cates C.J., Crilly J.A., Rowe B.H.* Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2: CD000052.
115. *Dhand R.* Inhalation therapy with metered-dose inhalers and dry powder inhalers in mechanically ventilated patients. *Respir. Care* 2005; 50: 1331–1345.
116. *Dhand R., Duarte A.G., Jubran A. et al.* Dose-response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 388–393.
117. *Fink J.B., Dhand R., Duarte A.G. et al.* Aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation. An in vitro model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 382–387.
118. *Mouloudi E., Katsanoulas K., Anastasaki M. et al.* Bronchodilator delivery by metered dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of tidal volume. *Intens. Care Med.* 1999; 25: 1215–1221.
119. *Waldrep J.C., Keyhani K., Black M. et al.* Operating characteristics of 18 different continuous-flow jet nebulizers with beclomethasone dipropionate liposome aerosol. *Chest* 1994; 105: 106–110.
120. *Hess D.R., Dillman C., Kacmarek R.M.* In-vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure-control versus volume control ventilation. *Intens. Care Med.* 2003; 29: 1145–1150.
121. *Vecellio L., Guerin C., Grimbert D. et al.* In vitro study and semiempirical model for aerosol delivery control during mechanical ventilation. *Intens. Care Med.* 2005; 31: 871–876.
122. *O’Riordan T.G., Greco M.J., Perry R.J. et al.* Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1117–1122.
123. *Miller D.D., Amin M.M., Palmer L.B. et al.* Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro / in vivo evaluation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1205–1209.
124. *Goode M.L., Fink J.B., Dhand R. et al.* Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixture during mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 109–114.
125. *Duarte A.G., Momii K., Bidani A.* Bronchodilator therapy with metered-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically-ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Respir. Care* 2000; 45: 817–823.
126. *Manthous C.A., Hall J.B., Schmidt G.A. et al.* Metered-dose inhaler versus nebulized albuterol in mechanically-ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1567–1570.
127. *Bernasconi M., Brandolese R., Poggi R. et al.* Dose-response effects and time course of effects of inhaled fenoterol on respiratory mechanics and arterial oxygen tension in mechanically ventilated patients with chronic airflow obstruction. *Intens. Care Med.* 1990; 16: 108–114.
128. *Putensen C., Hormann C., Kleinsasser A. et al.* Cardio-pulmonary effects of aerosolized prostaglandin E1 and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1743–1747.
129. *Walrath D., Schneider T., Schermuly R. et al.* Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 991–996.
130. *Hess D.R.* The mask for noninvasive ventilation: principles of design and effects on aerosol delivery. *J. Aerosol Med.* 2007; 20 (Suppl. 1): S85–S99.
131. *Branconier M.P., Hess D.R.* Albuterol delivery during non-invasive ventilation. *Respir. Care* 2005; 50: 1649–1653.
132. *Calvert L.D., Jackson J.M., White J.A. et al.* Enhanced delivery of nebulised salbutamol during non-invasive ventilation. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006; 58: 1553–1557.
133. *Haughney J., Price D., Barnes N.C. et al.* Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respir. Med.* 2010; 104: 1237–1245.
134. *Thomas M., Price D., Chrystyn H. et al.* Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *B.M.C. Pulm. Med.* 2009; 9: 1.

Поступила 12.12.11
УДК 615.032.23