

Небулайзерная терапия в педиатрической практике

А.Б.Малахов, Н.Г.Колосова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах

Малахов Александр Борисович — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 657-67-62; e-mail: kolosovan@mail.ru

Резюме

Предпочтительным методом доставки лекарственных препаратов в настоящее время является ингаляционная терапия, применяемая в большинстве случаев терапии не только острых, но и хронических рецидивирующих заболеваний респираторного тракта у детей и взрослых. За последние несколько лет ингаляционные системы получили значительное развитие. Научные исследования концентрируются на взаимодействии молекулы лекарственного вещества и прибора, генерирующего и доставляющего аэрозоль. Эффективность ингаляционной терапии во многом зависит не только от лекарственного препарата, его действующего вещества, назначенной дозы, но и от параметров ингаляционного устройства. В педиатрии для лечения большинства заболеваний используются ингаляционные устройства, позволяющие качественно продуцировать и распылять лекарственный раствор. Преимущества такой терапии связаны с быстрым началом действия лекарственного вещества, возможностью уменьшения дозы препарата за счет создания высокой концентрации непосредственно в дыхательных путях, снижения риска системных побочных эффектов, отсутствием зависимости от активности печеночного метаболизма. Сегодня в педиатрической практике небулайзерная терапия применяется для лечения большинства респираторных заболеваний, а многообразие лекарственных форм (могут быть использованы все стандартные растворы для ингаляций) и их комбинаций (возможность одновременного применения ≥ 2 лекарственных препаратов) повышают эффективность терапии.

Ключевые слова: ингаляционная терапия, небулайзер, дети, респираторные заболевания, лечение.

Для цитирования: Малахов А.Б., Колосова Н.Г. Небулайзерная терапия в педиатрической практике. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 122–126. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-122-126

Nebulized therapy in pediatrics

Aleksandr B. Malakhov, Natal'ya G. Kolosova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Author information

Aleksandr B. Malakhov, Doctor of Medicine, Professor at Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru

Natal'ya G. Kolosova, Candidate of Medicine, Associate Professor at Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 657-67-62; e-mail: kolosovan@mail.ru

Abstract

Inhalation therapy is a modern and preferable method of drug delivery which is currently used for treatment of majority of acute and chronic respiratory diseases of children and adults. Recently, inhalation devices have evolved significantly. Scientific researches are focused on interaction between drug molecules and aerosol-producing device. Effectiveness of inhalation therapy depends generally on the drug, its dose and technical parameters of the device. Inhalation devices that are able to produce drug aerosol effectively have been used for treatment of most pediatric diseases. Advantages of this therapy are quick onset of the action, the possibility to reduce a drug dose due to higher drug concentration in the airways and to decrease the risk of adverse events and independence of the liver metabolism. Nebulized therapy has been currently used for therapy of the majority of pediatric respiratory diseases. Drug formulation diversity and ability to combine ≥ 2 drugs could enhance the treatment efficacy.

Key words: inhalation therapy, nebulizer, children, respiratory diseases, treatment.

For citation: Malakhov A.B., Kolosova N.G. Nebulized therapy in pediatrics. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 122–126 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-122-126

Ингаляционная терапия, являясь предпочтительным средством доставки лекарственных препаратов, в настоящее время используется в педиатрической практике для лечения большинства острых и хронических и рецидивирующих заболеваний респираторного тракта, таких как обструктивный бронхит, бронхиальная астма (БА), рецидивирующий круп, муковисцидоз и т. п. Широкое распространение ингаляционных устройств обусловлено преимуществами, которые связаны с доставкой препарата непосредственно

в орган-мишень — респираторный тракт: это быстрое начало действия лекарственного средства, уменьшение общей дозы препарата при создании высоких концентраций лекарственного вещества в легких, минимизация риска системных побочных эффектов, отсутствие влияния на эффективность лечения возможных возрастных и индивидуальных различий в активности печеночного метаболизма [1].

Аэрозоль — двухфазная система, состоящая из твердых и / или жидких частиц, взвешенных в газе,

которым чаще всего является воздух. Частицы аэрозоля могут существенно различаться по диаметру (от 0,001 до 100 мкм). Размер частиц – важный фактор, определяющий взаимодействие аэрозоля с бронхолегочной системой. Крупные частицы (> 10 мкм) удаляются из воздушного потока за счет столкновения с естественными анатомическими препятствиями в полости носа, носоглотке, полости рта, гортани, а мелкие (от 0,1 до 0,5 мкм) выдыхаются. Оптимальный размер частиц для ингаляционной терапии составляет от 0,5 до 7,5 мкм, при этом размер от 2 до 5 мкм является предпочтительным для оседания в бронхиальном дереве. Также одним из основных параметров эффективности ингаляционного устройства является легочная депозиция – показатель отношения дозы препарата, поступившей в легкие, к номинальной разовой дозе (указанной на ингаляторе). Для доставки препаратов в ингаляциях используются различные устройства (табл. 1). У многих детей и взрослых возникают трудности с выполнением рекомендаций по использованию ингаляторов. Некорректно выполненная ингаляция ведет к неправильному распределению лекарственного вещества в дыхательных путях, необоснованному увеличению объема лечения, росту числа побочных эффектов и общей стоимости терапии [2, 3].

К современным эффективным способам доставки относится **небулайзер** – ингалятор, в котором происходит распыление препарата в форме влажного аэрозоля с размером частиц 2–5 мкм, оптимальных для поступления в дыхательные пути [4]. При-

менение небулайзера рекомендуется у детей, которые из-за одышки не могут совершить адекватный ингаляционный маневр, что, естественно, затрудняет использование ими дозированных аэрозольных ингаляторов, независимо от возраста, однако наиболее эффективно – у детей раннего возраста. Небулайзерная терапия может использоваться как в стационаре, так и в домашних условиях при специальном обучении родителей. Кроме того, преимуществами небулайзерной терапии являются возможность доставки большей дозы препарата и получение эффекта за более короткий промежуток времени, простота техника проведения ингаляций, в т. ч. в домашних условиях. В настоящее время небулайзерная терапия применяется для лечения многих респираторных заболеваний (стенозирующий ларинготрахеит, синдром бронхиальной обструкции, БА и т. п.), в т. ч. верхних дыхательных путей (аллергический ринит, острый риносинусит) [3]. В этих целях можно использовать широкий спектр лекарственных средств (все стандартные растворы для ингаляций) и их комбинаций (возможность одновременного применения ≥ 2 лекарственных препаратов) (табл. 2). Небулайзеры – единственное средство доставки лекарственного препарата в альвеолы. При необходимости возможно подключение в контур подачи кислорода / искусственной вентиляции легких [4, 5].

Небулайзер (лат. *nebula* – туман) – устройство для распыления лекарственных препаратов и их доставки в дыхательные пути – состоит из 2 основных частей: компрессорного или ультразвукового прибора,

Таблица 1
Преимущества и недостатки различных типов аэрозольных устройств
Table 1
Advantages and limitations of different types of aerosol delivery devices

Устройство	Преимущества	Недостатки
ДАИ	Портативность, доступность, быстрота использования, небольшая продолжительность ингаляции	Сложность координации вдоха-выдоха и нажатия на баллончик
		Высокая скорость движения частиц аэрозоля
		Высокая степень орофарингеального распределения
ДАИ / спейсер	Подходит для любого возраста	Невозможность использования у детей без спейсера
		Электростатические эффекты, характерные для пластиковых спейсеров
		Большие габариты некоторых спейсеров
		Частые ошибки при использовании спейсеров
		Низкая степень орофарингеального распределения
Порошковый ингалятор	Небольшие габариты	Небольшое число побочных эффектов
		Быстрота использования и ингаляции
		Быстрый инспираторный поток, что затрудняет использование у детей до 7 лет или при обострении заболевания
Небулайзер	Не требуется координации вдоха-выдоха и активации устройства	Требуется обучение пациента из-за различий в технике устройств
		Возможность использования пациентами всех возрастных групп
		Большие габариты приборов
		Шум при работе прибора
		Возможность применения при неравномерном паттерне дыхания
Небулайзер	Возможность комбинации препаратов	Более длительная ингаляция по сравнению с портативными устройствами
		Возможность использования лицевой маски для детей раннего возраста
		Возможна бактериальная контаминация прибора, необходимость ухода и дезинфекции
Небулайзер	Возможно подключение к контуру ИВЛ	Большая вариабельность воспроизводимости дозы и техники ингаляции в зависимости от типа устройства

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 2
Совместимость медикаментов для небулайзерной терапии [3]
Table 2
Drug compatibility for nebulized therapy [3]

Препарат	Натрия хлорид	Сальбутамол	Фенотерол	Ипратропия бромид	Будесонид	Кромогликат натрия	Тобрамицин	Амброксол	Ацетилцистеин	Флуимуцил-антибиотик
Натрия хлорид	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Сальбутамол	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Фенотерол	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+
Ипратропия бромид	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+
Будесонид	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-
Кромогликат натрия	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
Тобрамицин	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Амброксол	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-
Ацетилцистеин	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Флуимуцил-антибиотик	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+

подающего распыляющую лечебный раствор струю воздуха или кислорода и распылителя особенной конструкции (именно эта часть небулайзера определяет его основные характеристики), пропускающего преимущественно мелкодисперсные частицы раствора.

Существуют различные типы небулайзеров, которые различаются по способу генерации аэрозоля — струйные (компрессорные), ультразвуковые, вибрационные (меш-типа).

В **струйном** небулайзере для генерации аэрозоля используется электрический компрессор. Поток сжатого воздуха, проходящий через узкое отверстие, создает отрицательное давление (принцип Вентури), что в свою очередь приводит к абсорбированию жидкости через специальные каналы в системе небулайзера. Высокая скорость воздушного потока прерывает поток жидкости и формирует частицы т. н. первично генерированного аэрозоля. В дальнейшем эти частицы сталкиваются с заслонкой (пластинка, отбойник и т. д.), в результате образуется вторичный аэрозоль — ультрамелкие частицы размерами 0,5–10 мкм (около 0,5 % первичного аэрозоля). Вторичный аэрозоль далее ингалируется, а большая доля частиц первичного аэрозоля (99,5 %) осажается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля [5]. Компрессорные небулайзеры бывают нескольких типов. Наиболее распространены невентилируемые небулайзеры с непрерывной подачей аэрозоля. Для них характерна потеря лекарственного препарата во время выдоха или при задержке дыхания пациентом. При использовании приборов этого типа время индивидуальной ингаляции увеличивается, а депозиция в дыхательных путях ухудшается. Следовательно, для повышения эффективности лечения требуются мощные компрессоры (> 6 л/мин). Активируемые вдохом небулайзеры продуцируют большее количество аэрозоля во время вдоха, чем во время выдоха. В фазе выдоха не происходит дополнительного увеличения потока воздуха, поэтому

выход аэрозоля сохраняется на определенном постоянном уровне. К недостаткам активируемых вдохом небулайзеров относятся их зависимость от инспираторного потока пациента и медленная скорость продукции аэрозоля при использовании вязких растворов. Синхронизированные с дыханием небулайзеры производят аэрозоль только во время фазы вдоха. Основным достоинством дозиметрического небулайзера является снижение потери препарата во время выдоха. При ингаляции дорогих препаратов дозиметрические небулайзеры имеют неоспоримые преимущества, т. к. в случае их использования потеря лекарства снижается до минимума. Недостатками таких систем являются более длительное время ингаляции и высокая стоимость [2, 4].

Ультразвуковой небулайзер генерирует аэрозоль путем вибрации пьезоэлектрического кристалла, в результате ультразвуковые волны продуцируют гетеродисперсный первичный аэрозоль над поверхностью жидкости. После отделения более крупных частиц пациент вдыхает только респираторные частицы через загубник. Дробление аэрозольных частиц происходит путем возрастания частоты вибраций пьезоэлектрического кристалла. К недостаткам ультразвуковых небулайзеров можно отнести возможность изменения свойств или разрушение лекарственного препарата при нагревании ингалируемого раствора в ходе небулизации, а также неэффективность производства аэрозоля из суспензий и вязких растворов и большой остаточный объем лекарства [4, 5].

В инновационных **мембранных небулайзерах** (*mesh-эффект*) скомбинированы преимущества ультразвуковых и струйных небулайзеров. Вибрация электронно-иницируемого пьезокольца передается на тонкую металлическую мембрану и сформированные периодические флюктуации проталкивают ингаляционный раствор через микроотверстия четко определенных размера и формы; как и обычные ультразвуковые небулайзеры, они компактны, бесшумны при работе, но в отличие от последних обладают пониженной частотой ультразвука, что поз-

воляет использовать в меш-небулайзерах даже те препараты, которые противопоказаны к использованию в ультразвуковых. Также меш-небулайзеры характеризуются наименьшим остаточным объемом, следовательно, позволяют наиболее экономно расходовать лекарственные средства [5].

Объем жидкости, рекомендуемый для распыления, в большинстве струйных и ультразвуковых небулайзеров составляет 3–5 мл [3, 6]. В необходимых случаях для его достижения к лекарственному препарату нужно добавить **только физиологический раствор**. Не следует использовать для этих целей воду, т. к. гипотонический раствор может спровоцировать бронхоспазм. Препараты, используемые в терапии бронхолегочных заболеваний, должны быть предназначены для небулайзерной терапии. Следует подчеркнуть, что для ингаляций нельзя использовать непредназначенные для небулайзерной терапии препараты – минеральную воду, все маслосодержащие растворы, суспензии и растворы, содержащие взвешенные частицы, в т. ч. отвары и настои трав, растворы эуфилина, папаверина, платифиллина, димедрола и подобные им средства как не имеющие точек приложения на слизистой оболочке дыхательных путей [3].

Сегодня на рынке медицинской техники представлены различные фирмы-производители небулайзеров. Выбор моделей обширен – небулайзеры, управляемые вдохом, с автономным питанием 12 В (работающие от автомобильного аккумулятора), дозиметрические небулайзеры и т. д.

При выборе небулайзера нужно четко представлять себе цели и задачи его применения в будущем: где будет проходить эксплуатация прибора – в стационаре, в домашних условиях, в поездках. В условиях лечебно-профилактического учреждения требуется применение более мощных небулайзеров, использование прибора диктует необходимость закупки того или иного числа сменных компонентов (чашечек для раствора, мундштуков, масок) и т. д. Необходимо уточнить разрешенную компанией-производителем методику дезинфекции сменных частей. Небулайзер обязательно должен быть протестирован и сертифицирован в соответствии с Европейскими стандартами по небулайзерной терапии prEN13544-1 (использование метода низкочастотного каскадного импактора на современном этапе самого точного метода исследования аэродинамических размеров частиц аэрозоля) [2]. Соответственно необходимо обращать внимание на следующие характеристики:

*Таблица 3
Препараты, рекомендованные для использования в небулайзерах A&D
(A&D Company, Limited, Japan*)
Table 3
Drugs advised for nebulization using A&D nebulizers (A&D Company, Limited, Japan)*

Лекарственные препараты для небулайзерной (ингаляционной) терапии (МНН)	Компрессорные (струйные) ингаляторы CN-231 (CN-232, CN-233)	Электронно-сетчатые (мембранные) меш-ингаляторы UN-233	Ультразвуковые ингаляторы UN-231, UN-232
М-холинолитические препараты:			
ипратропия бромид	+	+	+
β₂-адреномиметики:			
сальбутамол	+	+	+
фенотерол	+	+	+
Комбинированные бронхорасширяющие препараты:			
фенотерол + ипратропия бромид	+	+	+
сальбутамол + ипратропия бромид	+	+	+
Ингаляционные глюкокортикостероиды:			
будесонид	+	+	–
бекламетазон натрия	+	+	–
Стабилизаторы мембран тучных клеток:			
кромоглицевоая кислота	+	+	+
Солевые растворы:			
физиологический раствор (0,9%-ный NaCl)	+	+	+
Муколитические препараты:			
амброксол	+	+	+
ацетилцистеин	+	+	–
дорназа альфа	+	+	–
7 % натрия хлорида + 0,1 % гиалуроната натрия	+	+	–
Антибактериальные препараты:			
тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	+	+	–
колистиметат натрий	+	+	–
тобрамицин	+	+	–
Антиагрегантные средства:			
илопрост	+	+	+

Примечание: * – Эй энд Ди Компани, Лимитед, Япония; МНН – международное непатентованное наименование.

- размер > 50 % генерируемых частиц аэрозоля должен составлять < 5 мкм (т. н. респираторная фракция);
- остаточный объем лекарственного вещества после ингаляции – ≤ 1 мл;
- время ингаляции – ≤ 15 мин, объем – 5 мл;
- рекомендуемый поток – 6–10 л в минуту;
- давление – 2–7 бар;
- производительность – ≥ 0,2 мл в минуту.

Ингаляторы A&D (A&D Company, Limited, Japan) отвечают современным требованиям, предъявляемым к современным ингаляционным устройствам и представлены разнообразной линейкой небулайзеров – компрессорного, ультразвукового и меш-типов, что позволяет выбрать прибор в соответствии с поставленными задачами ингаляционной терапии. Приборы могут использоваться как индивидуально, так и в условиях поликлиники / стационара и характеризуются простотой управления, ухода и дезинфекции; прибор оснащен защитой от перегрева и неправильного использования, взрослой и детской масками. С помощью данных небулайзеров возможно применение широкого спектра лекарственных препаратов, предназначенных для небулайзерной терапии (см. табл. 2) и их комбинаций (одновременное применение > 2 лекарственных препаратов) (табл. 3), что позволяет проводить ингаляционную терапию большинства заболеваний всех отделов респираторного тракта.

В электронно-сетчатом небулайзере UN-233 используется мэш-технология с инновационным принципом формирования аэрозоля, при котором жидкое лекарственное вещество просеивается через металлическую сетку-мембрану, образуя мелкодисперсный аэрозоль высокого качества. Благодаря низкой частоте вибрации пьезоэлемента не происходит разрушения структуры высокомолекулярных медикаментов (антибактериальных препаратов, некоторых муколитических препаратов, ингаляционных глюкокортикостероидов). Прибор имеет компактные размеры, бесшумен, может работать от батареек, что делает его удобным при использовании в поездках. Эффективность распыления и легочная депозиция выше, чем у большинства компрессорных небулайзеров, несмотря на возможность работы при малом объеме лекарства (от 0,5 мл).

Заключение

Выбор систем доставки аэрозоля зависит от многих факторов, прежде всего – от индивидуальных особенностей дыхания пациента. Оценка изменений архитектоники дыхательных путей вследствие того или иного заболевания (эмфизема, ателектазы, бронхоэктазы) и способности координации движений помогают правильно выбрать способ доставки лекарственного препарата. Эффективность ингаля-

ции будет определяться выраженностью, быстротой наступления эффекта, минимизацией системных эффектов. Уменьшение потерь лекарства также имеет большое значение. В рекомендациях Международной педиатрической группы по бронхиальной астме и Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» отмечается необходимость использования небулайзеров у детей первых лет жизни, у детей, которые не могут пользоваться любой другой системой, а также у маленьких детей с обструкцией БА [1].

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Эй энд Ди РУС». Работники либо представители компании ООО «Эй энд Ди РУС» не принимали участия в написании настоящей статьи. ООО «Эй энд Ди РУС» не несет ответственности за содержание статьи и за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Acknowledgements

This publication is supported by ООО A&D RUS. The Company's officials and representatives did not participate in writing this article. ООО A&D RUS is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. М.; 2017.
2. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей. Методическое пособие для врачей. М.; 2008.
3. Геппе Н.А. Мокина Н.А. Современная ингаляционная терапия. Практическое руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
4. Hess D.R., Myers T.R., Rau J.L. A guide to aerosol delivery devices. Irving TX: AARC; 2007.
5. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of Nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 228–242.

Поступила 10.02.17

References

1. Bronchial asthma in children. Therapeutic Strategy and prevention. The National Programme. Moscow; 2017 (in Russian).
2. Avdeev S.N. Nebulized Therapy with Pulmicort suspension: a Role for Treatment of the Airway Diseases. A Methodological Handbook. Moscow; 2008 (in Russian).
3. Geppe N.A. and Mokina N.A. Current Inhalation Therapy. A Practical Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
4. Hess D.R., Myers T.R., Rau J.L. A guide to aerosol delivery devices. Irving TX: AARC; 2007.
5. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of Nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 228–242.

Received February 10, 2017