

## ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

К числу хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) относят бронхиальную астму (БА), хронический обструктивный бронхит (ХОБ) и эмфизему легких. В структуре заболеваемости они входят в число лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимают четвертое место среди причин смерти. При этом в развитых странах мира прогнозируется увеличение смертности от этих заболеваний в недалеком будущем. ХОЗЛ наносят значительный экономический ущерб, связанный с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной части населения.

Общим признаком этих заболеваний является наличие генерализованной обструкции бронхов. Различают обратимый и необратимый ее компоненты. Обратимый компонент обструкции бронхов определяет возможности лечебного воздействия и включает в себя бронхоспазм (является доминирующим у больных БА), воспалительный отек слизистой бронхов и обтурацию дыхательных путей слизью вследствие гипер- и дискринии. Необратимый компонент обструкции определяется наличием склеротических изменений стенок бронхов и экспираторного коллапса мелких дыхательных путей вследствие постепенно развивающейся эмфиземы.

В связи с локализацией патологического процесса в дыхательных путях наиболее логичным представляется местное применение лекарственных веществ путем ингаляций. При таком способе применения лекарств, в отличие от их приема внутрь, исключается эффект "first-pass" (первого прохода) и снижение активности препарата в печени. Существенным преимуществом ингаляционной терапии является высокая концентрация медикаментов в дыхательных путях при незначительном общем количестве препарата и низкой его концентрации во всем организме за счет разбавления после поглощения. Ингаляционные формы препаратов являются более предпочтительными, поскольку клинический эффект наступает значительно быстрее при минимальных побочных эффектах терапии. Таким образом, ингаляцию можно сравнить с наружным применением медикаментов.

Современное лечение пациентов с заболеваниями дыхательных путей почти всегда включает ту или иную ингаляционную терапию. В современных международных нормативных документах по лечению ХОЗЛ основное внимание уделено именно ингаляционному применению лекарственных средств. На отечественном фармацевтическом рынке представлено значительное количество лекарственных препаратов для ингаляционного применения, а также способов их доставки в респираторный тракт. Рациональный выбор оптимальной схемы лекарственной терапии с учетом особенностей клинического течения заболевания, а также метода генерации аэрозоля, правильность проведения ингаляционной терапии имеют решающее значение для достижения целей лечения.

### ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Методы генерации аэрозолей. Для подачи аэрозолей пациенту используют:

- *небулайзеры* - устройства для распыления (т.е. перевода жидкости в аэрозоль) различных лекарственных препаратов и их доставки в дыхательные пути. Различают два основных типа небулайзеров: ультразвуковые и компрессорные (струйные);
- индивидуальные *дозированные ингаляторы (ДИ)* обеспечивают ингаляцию определенной дозы суспензии лекарственного вещества, находящейся в баллончике под давлением;
- *распылители сухих форм лекарственных препаратов (порошковые ингаляторы)*: спинхалер, дискхалер, мультидиск, турбухалер, циклохалер.

#### 1. Ультразвуковые и компрессорные небулайзеры (ингаляторы)

*Преимущества небулайзерной терапии:*

- возможность ингаляции высоких доз лекарственных средств;
- отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции;
- небольшая фракция препаратов, откладывающихся в полости рта;
- простота техники ингаляции;
- отсутствие пропеллентов, раздражающих дыхательные пути;
- возможность включения в контур подачи кислорода и искусственной вентиляции легких.

К *недостаткам* этого метода генерации аэрозолей следует отнести относительно высокую стоимость и большие размеры ингаляторов, более высокую стоимость лекарственных препаратов для ингаляций через небулайзер и большую их потерю в процессе ингаляции (в т.ч. "остаточный объем").

В *ультразвуковых* ингаляторах распыление осуществляется в результате высокочастотной вибрации пьезоэлектрических кристаллов. Они состоят из источника ультразвуковых колебаний и собственно небулайзера. Размер частичек генерируемого аэрозоля определяется частотой колебаний пьезокристалла. Большая часть образующихся в них частиц имеет относительно крупные размеры и оседает в проксимальных бронхах. С помощью этих устройств можно распылять большие объемы жидкости (20-30 мл за 20-25 мин), что требуется при проведении диагностических исследований (в частности, для получения индуцированной мокроты). Их не рекомендуется применять для ингаляций суспензий лекарственных средств (например,

будесонида и флютикасона пропионата) и препаратов, имеющих высокую вязкость (антибиотиков, муколитиков). Ультразвуковые ингаляторы, как правило, имеют высокую стоимость и отличаются меньшей долговечностью при эксплуатации из-за износа пьезокристалла.

В **компрессорных** ингаляторах генерация аэрозоля осуществляется сжатым воздухом или кислородом. Они состоят из компрессора, который является источником потока газа, и небулайзерной камеры, где происходит распыление жидкости. Она отличается от обычного ингалятора наличием специальной отражательной заслонки, избирательно удаляющей крупные частицы. Эта важная часть небулайзера определяет его основные характеристики. Принцип работы струйного небулайзера основан на законе Бернулли. Воздух из компрессора проходит через специальное отверстие небольшого размера (вентури), на выходе из которого давление падает. Это увеличивает скорость поступления газа и приводит к засасыванию жидкости через микротрубочки из резервуара. При встрече жидкости и воздушного потока происходит образование аэрозоля. Его крупные частицы оседают на заслонке и стенках камеры, подвергаясь повторному распылению. Мелкие частицы (размером 1-5 мкм) поступают к больному. Количество респираторной фракции, как правило, составляет не менее 50 % от общей аэрозольной мощности прибора.

Рекомендуемый объем жидкости для распыления в большинстве небулайзеров составляет 2-5 мл. В необходимых случаях для его достижения к лекарственному препарату можно добавить физиологический раствор. Для этих целей нельзя использовать дистиллированную воду, поскольку это может вызывать развитие бронхоспазма. Скорость подачи газа в небулайзерах составляет 6-10 л/мин, время распыления - 5-10 мин.

Существует несколько видов этих устройств:

1. Обычный небулайзер, работающий в постоянном режиме. Его основной недостаток заключается в том, что генерация аэрозоля происходит в фазу вдоха и выдоха больного, поэтому значительная часть аэрозоля поступает в атмосферу и лишь относительно небольшая (~7 %) - в легкие.
2. Небулайзер, генерирующий аэрозоль постоянно и управляемый вручную. Он характеризуется тем, что в фазу выдоха больной имеет возможность самостоятельно прекращать поступление аэрозоля, уменьшая его потерю в атмосферу. Может быть использован у пациентов, отличающихся высокой дисциплиной.
3. Небулайзер, управляемый вдохом больного. Работает в переменном режиме. Имеет специальный клапан (вентиль), закрывающийся при выдохе пациента. Это значительно уменьшает потерю аэрозоля. Около 15% лекарственного средства попадает в легкие.
4. Дозиметрический небулайзер. Генерирует аэрозоль строго в фазу вдоха благодаря специальному клапану, работой которого управляет электронный датчик. Его отрицательные свойства - большая продолжительность одной ингаляции и высокая стоимость прибора.

В комплект поставки небулайзера кроме компрессора и камеры для распыления, как правило, входят дополнительные насадки (мундштуки, лицевая маска, носовые канюли) и соединительные трубки. Лицевая маска используется для облегчения ингаляции у тяжелых больных и детей.

Хорошо зарекомендовали себя в практической работе и в полной мере удовлетворяет запросы пульмонологических клиник компрессорные ингаляторы фирм "PARI", Германия (ПАРИ МАСТЕР - LL и LC ПЛЮС, ПАРИ БОЙ, ПАРИ Турбо БОЙ и детский ПАРИ Юниор БОЙ) и "FLAEM NUOVA", Италия (БОРЕАЛ), а так же ультразвуковые и компрессорные ингаляторы фирмы "DE-VILBISS" (ПУЛЬМО-АЙД).

Ингаляторы фирмы "De-Vilbiss" имеют большую мощность компрессора, что важно для клинических условий. Они выдерживают нагрузку до 60-80 процедур в день на протяжении 5 лет. В то же время значительное количество различных насадок для проведения ингаляций детям раннего возраста, создания положительного давления на выдохе во время ингаляции, одновременного лечения дыхательным вибратором, фильтры для проведения ингаляций антибиотиков и др. делают аппараты фирмы "PARI" практически незаменимыми в домашних условиях или в условиях небольших ежедневных нагрузок на ингаляционную аппаратуру. Наличие двух режимов работы и лицевой маски у ингалятора "БОРЕАЛ" ("FLAEM NUOVA") позволяет его использовать не только при заболеваниях нижних дыхательных путей но и при патологии ЛОР органов. Положительным моментом этого аппарата является также наличие экономайзера, предназначенного для экономии лекарственных средств.

## **2. Индивидуальные дозирующие ингаляторы (аэрозольные баллончики)**

Преимуществом ДИ является портативность и более низкая цена, а недостатками необходимость координации вдоха и ингаляции (сложная техника ингаляции), что особенно актуально при обострении заболевания из-за одышки, сложности при назначении высоких доз препарата, возможное раздражающее действие пропеллентов на дыхательные пути и высокий процент осаждения аэрозоля в ротоглотке (при отсутствии спейсера).

Это наиболее употребляемая населением форма выпуска лекарства для проведения ингаляций, хотя не лучшая и не оптимальная. Она не гарантирует правильность выполнения маневра ингаляции, несмотря на знакомство с ней почти любого человека. В аэрозольных баллончиках действующие субстанции содержатся в виде суспензии в сжиженной смеси под давлением рабочих газов. Поверхностно-активная субстанция при этом способствует тому, что эта суспензия при различном удельном весе рабочих газов и действующего медикамента остается, по возможности, длительное время гомогенной или же после оседания легко гомогенизируется. В рекомендациях по применению таких аэрозолей обычно указывается: "Перед каждым употреблением аэрозоля его необходимо хорошо встряхнуть". ДИ закрываются специальными клапанами, освобождающимися при приведении их в действие точно заданное количество смеси из рабочих газов и медикамента. Показано, что даже при правильном маневре дыхания (ингаляция во время глубокого вдоха с последующей задержкой дыхания на определенное время) внутрь бронхов проникает все же лишь 30-35% медикамента, а при ином маневре дыхания (подача вещества до вдоха) - лишь около 15%. Поэтому необходимо настоятельно рекомендовать, чтобы врач и другой медицинский персонал подробно объяснили пациенту, как следует обращаться с ДИ.

Устранить недостатки ДИ и увеличить степень проникновения аэрозоля в легкие во многом позволяют ингаляционные камеры - СПЕЙСЕРЫ - пустотелые системы, устанавливаемые между аэрозольным баллончиком и полостью рта. Спейсеры позволяют разделить процессы выпуска аэрозоля из баллончика и непосредственно самой ингаляции. Это особенно важно у взрослых пациентов (особенно пожилого возраста), которые не могут достичь правильной синхронизации дыхания и распыления аэрозоля из баллончика, а так же у детей дошкольного возраста, которые не могут правильно выполнить маневр вдоха. Спейсеры, кроме того, снижают раздражение слизистой оболочки рта холодными газами из баллончика, а так же уменьшают осаждение аэрозоля на слизистой ротоглотки, что особенно важно для пациентов, получающих большие дозы ингаляционных стероидов.

В настоящее время существует более десятка разных видов этих камер, а наиболее эффективными являются спейсеры большого объема. Следует помнить, что для различных ингаляторов будут подходить только определенные виды спейсеров. Так, для ингаляторов производства фирмы "Boehringer Ingelheim" (БЕРОТЕК, АТРОВЕНТ, БЕРОДУАЛ, ИНГАКОРТ) подойдет только спейсер выпуска этой фирмы, для ингаляторов ВЕНТОЛИН, БЕКОТИД, БЕКЛОФОРТЕ, ФЛИКСОТИД, СЕРЕВЕНТ - только спейсер ВОЛЮМАТИК выпуска той же фирмы ("Glaxo Wellcome"), для ингаляций ПУЛЬМИКОРТа и БРИКАНИЛа - спейсер НЕБУХАЛЕР ("ASTRA"), а для ингаляций ИНТАЛа и СПИНКАПСа - СПИНХАЛЕР ("Rhone-Poulenc Rorer"). У детей раннего возраста спейсер можно употреблять совместно с лицевой маской и клапаном, предупреждающим выдох пациента в спейсер. Такая система может быть либо сборной (отдельно можно приобрести спейсер, клапан и маску), либо единой (БЕБИХАЛЕР, выпускаемый фирмой "Glaxo Wellcome").

При всех неоспоримых преимуществах, единственным отрицательным моментом при применении спейсеров совместно с ДИ является их относительно большие размеры и потеря "портативности" ДИ. Этого недостатка, отчасти лишена одна из разновидностей ингаляционных камер ДЖЕТ-система, которая продается совместно с препаратом БЕКЛОДЖЕТ-250 ("Prespharm"). К сожалению, применение ингаляционных камер совместно с ДИ до настоящего времени не получило широкого распространения на практике, несмотря на широкое освещение этого вопроса в современной литературе. Отчасти это связано с неосведомленностью врачей и пациентов, а также отсутствием в широкой продаже многих видов ингаляционных камер, в связи с чем большие применяют их заменители - приспособливают пластиковые бутылки из-под различных напитков и проч. Наиболее часто в продаже в аптечной сети можно встретить спейсеры фирмы "Boehringer Ingelheim" (отдельно или в комплекте с препаратом ИНГАКОРТ) и ДЖЕТ-системы фирмы "Prespharm" (совместно с препаратом БЕКЛОДЖЕТ-250).

Дополнительными приспособлениями при применении ДИ являются синхронер и аутохалер. Синхронер представляет мини-спейсер, срезанный сверху для наблюдения пациентов за распылением газа в момент вдоха, и позволяет контролировать правильность маневра вдоха. Аутохалер - приспособление, подающее аэрозоль пациенту из дозирующего баллончика после начала вдоха (срабатывает устройство после начала вдоха). Они, к сожалению, исключают использование спейсеров. Аутохалер разработан для распыления беклометазона дипропионата (фирма "Asta Medica"), синхронер предназначен для проведения ингаляций с ТАЙЛЕДОМ (фирма "Rhone-Poulenc Rorer").

### **3. Порошковые ингаляторы (распылители сухих форм лекарственных препаратов)**

Применение аэрозолей из порошковых распылителей имеет по сравнению с ДИ то преимущество, что частички лекарства ингалируются постепенно за счет вдоха пациента. Они меньше оседают в ротоглотке в связи с отсутствием большого ускорения, которое наблюдается при высвобождении частиц из аэрозольных баллончиков. При этом сохранено такое важное преимущество лекарственной формы, как портативность, существенно повышающее комплаенс. Кроме того, исключено раздражающее действие пропеллентов (газа-носителя) на слизистую оболочку дыхательных путей. В наибольшей степени это относилось к выпускаемым до 2001 г. ДИ, содержащих в качестве газа-носителя фреон (в настоящее время на фармацевтическом рынке представлены, в основном бесфреоновые ДИ). К недостаткам этих лекарственных форм можно отнести потерю части дозы препарата в ингаляторе, наблюдаемый в редких случаях ирритативный эффект (раздражающее действие порошка на дыхательные пути, возникновение кашля и бронхоспазма) и более высокую стоимость лекарственных препаратов.

Для эффективного введения дозы порошка в легкие используют ингаляторы наиболее распространенных конструкций: капсульные ("СПИНХАЛЕР", "АЭРОЛАЙЗЕР"), блистерные ("ДИСКХАЛЕР", "МУЛЬТИДИСК") и дозирующие "ТУРБУХАЛЕР", "ЦИКЛОХАЛЕР".

В ингаляторе "Спинхалер" желатиновую капсулу, содержащую разовую дозу лекарственного препарата, устанавливают в держатель на оси свободно вращающейся миниатюрной турбины и прокалывают металлическими иглами. При вдохе через ингалятор турбина раскручивается воздушным потоком, в который через отверстия в стенках капсулы попадает порошок лекарственного препарата. В процессе столкновения частиц порошка с лопастями турбины и стенками воздушного канала происходит разрушение агрегатов и генерация респираторной фракции частиц. К основным недостаткам данной конструкции следует отнести неполный выход (до 50%) содержимого капсулы в процессе ингаляции и возможность попадания осколков желатиновой капсулы в дыхательные пути человека. Аппарат "СПИНХАЛЕР" фирмы "Rhone-Poulenc Rorer" используют для ингаляций ИНТАЛа. Аппарат "АЭРОЛАЙЗЕР" продается в комплекте и используется для ингаляций формотерола - препарат ФОРАДИЛ ("Novartis").

В ингаляторе "ДИСКХАЛЕР" используют блистеры - диски из алюминиевой фольги с аксиально выполненными углублениями для разовых доз, которые заполнены порошком и герметично запечатаны вторым слоем фольги. Ротадики обычно содержат 4-8 доз лекарственного препарата. После установки диска в ингалятор ячейка, содержащая разовую дозу, прокалывается иглой, а порошок высыпается из ячейки в приемник, откуда при вдохе вводится в дыхательные пути человека. Недостатком этой конструкции является отсутствие такого важного узла, как диспергатор, предназначенного для разрушения агрегатов частиц порошка. Это обуславливает более низкий выход респираторной фракции препарата, т. е. частиц, достигающих нижних отделов трахеобронхиального дерева. Ингалятор "ДИСКХАЛЕР" применяют для введения сальбутамола - ВЕНТОДИСК, беклометазона дипропионата - БЕКОДИСК и флютиказона пропионата - ФЛИКСОТИД ("Glaxo Wellcome").

Разновидностью дискхалера является "МУЛЬТИДИСК" - мультидозовый порошковый ингалятор последнего поколения, достоинствами которого является низкое сопротивление воздушному потоку (возможность использования при тяжелой

бронхиальной обструкции, начиная с 5-летнего возраста), высокая респираторная фракция, оптимальное распределение лекарства в дыхательных путях, высвобождение стабильной дозы, хорошая защита от влаги, наличие счетчика доз, простота в обращении и легкое освоение, техники ингаляций. Ингалятор "МУЛЬТИДИСК" содержит 60 доз лекарственного препарата, но в отличие от дискхалера, где предусмотрена замена блистеров (ротадисков), является одноразовым, что существенно повышает его стоимость. Ингалятор "МУЛЬТИДИСК" получил широкое распространение за рубежом, а у нас в стране его применяют для введения комбинированного препарата СЕРЕТИД-МУЛЬТИДИСК ("Glaxo Wellcome").

Ингалятор "ТУРБУХАЛЕР" содержит бункер с порошком, дозатор, выполненный в виде подвижного диска с дозирующими отверстиями, и диспергатор в виде спиральной вставки в воздушном канале. При вдохе через ингалятор воздушный поток проходит через дозирующие отверстия и увлекает с собой частицы порошка, которые поступают в диспергатор, где в результате многочисленных столкновений между собой и со стенками воздушного канала происходит разрушение агрегатов и формирование респираторной фракции. К недостаткам этого устройства следует отнести большую величину потерь респираторной фракции в полости рта, обусловленную сильной закрученностью воздушного потока. Под действием центробежной силы частицы порошка совершают дрейфовое движение в радиальном направлении и оседают на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. При этом потери могут быть очень велики. Так, частицы размером 5-10 мкм оседают полностью, а размером 3 мкм - приблизительно на 50%. "ТУРБУХАЛЕР" обычно содержит 60-200 доз лекарственного препарата и применяется для подачи ПУЛЬМИКОРТа, БРИКАНИЛа, ОКСИСа и СИМБИКОРТа ("Astra").

Отечественный ингалятор "ЦИКЛОХАЛЕР" включает сменную капсулу с порошком, дозатор, выполненный в виде подвижной пластины с дозирующей лункой, и диспергатор в виде прямого циклона с тангенциальным ходом воздушного потока, в основании которого имеется отверстие для ввода дозы порошка, а на выходе установлен пластинчатый раскручиватель воздушного потока. В процессе ингаляции воздушный поток поступает в циклон через тангенциальные сопла. Вихревое течение воздуха, возникающее в циклоне, через отверстие в основании проникает в дозирующую лунку. Частицы порошка увлекаются потоком в циклон, где происходит разрушение агрегатов и формирование респираторной фракции. При выходе из циклона аэрозольный поток проходит через раскручиватель, где происходит резкое торможение вращательного движения потока и дополнительное диспергирование частиц в результате их инерционных столкновений с пластинками раскручивателя. Эффективность отечественной конструкции не уступает зарубежным образцам - в нижние отделы бронхиального дерева поступает не менее 50% от исходно ингалируемой дозы, причем дисперсность активного компонента находится в пределах 1 - 10 мкм (не менее 90% по массе), а размер частиц наполнителя составляет 400 мкм, что обуславливает их оседание в более верхних отделах дыхательной системы. Преимуществом этого ингалятора является также содержание в нем большого числа доз (до 200) лекарственного препарата. Циклохалер предназначен для ингаляции САЛЬБЕНа и БЕНАКОРТа (отечественные сальбутамол и будесонид фирмы "Пульмомед"). Предполагается использовать его и для тровентола (отечественный аналог атронтента).

#### **4. Рациональный выбор метода генерации аэрозолей**

Выбор ингалятора определяется задачами лечения или исследования с учетом тяжести состояния пациента, его способности правильно выполнять технику ингаляции, а так же с учетом индивидуальных предпочтений и финансовых возможностей больного.

Для лечения обострений ХОЗЛ неоспоримыми преимуществами обладает небулайзерная терапия. В этой ситуации, а так же при проведении бронхопровокационных проб в клинической практике, как правило, используются компрессорные небулайзеры, поскольку ультразвуковые могут изменить химическую структуру медикаментов. При необходимости ингаляций больших объемов растворов и проведения ингаляций во время ИВЛ лучше выбрать ультразвуковой ингалятор, который можно включить в контур аппарата ИВЛ. Его применяют и при бронхоспазме, вызванном подаваемым через компрессорный ингалятор медикаментом. Детей раннего возраста часто трудно заставить дышать через небулайзер. В таких ситуациях помогает пластиковая палатка, если в ней с помощью ультразвукового ингалятора создается достаточная плотность аэрозоля. Для оснащения стационаров, палат интенсивной терапии следует использовать более мощные стационарные ингаляторы (например "Пари Мастер" с небулайзерами LL или LC Плюс, "Pari", либо стационарные фирмы "De-Vilbiss"), обеспечивающие высокую пропускную способность, а для амбулаторного лечения больным можно рекомендовать покупать более дешевые небулайзеры для индивидуального применения: "Пари Бой и Турбо Бой" ("Pari") и "Бореал" ("Flaem Nuova").

Для поддерживающей терапии ХОЗЛ вне обострения предпочтительнее использовать ДИ и порошковые ингаляторы. В настоящее время доказано, что небулайзеры не имеют никаких преимуществ перед применением ДИ со спейсером при поддерживающей терапии этих заболеваний, в связи с чем, по экономическим соображениям, предпочтение отдается последним. Следует подчеркнуть, что данное положение действительно и при терапии умеренных обострений БА и ХОБ. Рекомендовать приобретение небулайзера для постоянной терапии на дому можно лишь больным БА или обратимой обструкцией дыхательных путей, у которых показана высокая эффективность лечения высокими дозами бронхолитиков, либо для базисной (противовоспалительной) терапии БА пациентам, которым не доступны другие ингаляционные средства (в основном - дети). При этом больные должны иметь четкие указания от врача о методике использования небулайзера, о пикфлоуметрическом мониторинге и опасности применения высоких доз бронхолитиков.

Выбор между ДИ со спейсером и порошковыми ингаляторами определяется индивидуальными предпочтениями пациента, переносимостью конкретных препаратов, финансовыми соображениями. Можно прогнозировать более широкое распространение именно порошковых ингаляторов ввиду их высокой эффективности, удобства применения и экологической безопасности. Из порошковых ингаляторов наиболее эффективными следует признать "Турбухалер" и "Мультидиск". "Циклохалер" по своей эффективности существенно не уступает этим ингаляторам, обладая, в случае хорошей переносимости пациентом ингалируемого препарата, явными экономическими преимуществами.

## **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

### **I. БРОНХОДИЛАТОРЫ**

Представлены b2-адреномиметиками, M-холинолитиками и теофиллинами, однако последние для ингаляционной терапии не используются. Бронхолитики являются средствами **базисной терапии ХОБ** и **средствами симптоматической терапии БА**.

**1. СТИМУЛЯТОРЫ АДРЕНорецепторов** Стимуляция b2-рецепторов ведет к активации аденилатциклазы, приводящей, в свою очередь, к повышению внутриклеточного содержания цАМФ, активации протеинкиназ А и G, фосфорилированию некоторых внутриклеточных белков и, в конечном итоге, к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и повышению бронхиальной проходимости. Также доказанными механизмами бронхорасширяющего действия b2-агонистов является активация Ca<sup>2+</sup>-зависимых мембранных K<sup>+</sup>-каналов и регуляция нейротрансмиттерной передачи в дыхательных путях. Другими важными эффектами b2-агонистов являются стимуляция мукоцилиарного транспорта за счет увеличения частоты биения ресничек эпителия, улучшение систолической функции миокарда, снижение сосудистого сопротивления в большом и малом кругах кровообращения, повышение глобальной силы и выносливости дыхательной мускулатуры, уменьшение проявления утомления диафрагмы, торможение секреторной активности тучных клеток, медиаторы которых являются бронхоконстрикторами ("непрямое бронхолитическое действие" b2-агонистов). Следует помнить, что плотность b2-адренорецепторов увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов, в связи с чем важное значение для эффективности терапии имеет использование методов, обеспечивающих доставку аэрозоля в терминальные отделы бронхиального дерева.

В настоящее время используются селективные стимуляторы b2-адренорецепторов. Короткодействующими препаратами являются сальбутамол, тербуталин и фенотерол. Они могут быть рекомендованы вместо ранее использовавшихся неселективных b2-агонистов, таких как орципреналин (алупент, астмопент). Являются наиболее эффективными из всех бронходилататоров в смысле устранения бронхоспазма. Важным преимуществом этих препаратов является также быстрое развитие лечебного эффекта. Основной спектр применения этих препаратов - купирование приступов астмы, в связи с чем назначаются в режиме "по требованию" больным БА, являясь препаратами первой линии. При ХОБ используются в качестве препаратов второй ступени при недостаточной эффективности холинолитиков.

Пролонгированные b2-агонисты (сальметерол и формотерол) отличаются высокой селективностью, постепенным развитием лечебного эффекта и его длительностью (до 12 час) в связи с чем предназначены не для купирования, а для профилактики приступов астмы. С учетом относительно быстрого наступления бронхолитического эффекта после применения форадила (формотерол) препарат может оказаться эффективным при купировании имеющегося бронхоспазма. Базисная терапия ХОБ также предполагает назначение этих препаратов на второй ступени. При этом они имеют преимущества перед короткодействующими b2-агонистами в связи с большей безопасностью и более редким режимом приема препаратов (повышение комплаенса). Основные фармакокинетические характеристики ингаляционных b2-агонистов представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Начало и длительность бронхолитического эффекта аэрозолей b2-агонистов (А.Н. Цой, В.В. Архипов, 2001)

b2-агонист	Доза (мг) на 1 вдох	Начало действия, мин	Максимум действия, мин	Длительность действия, ч
<a href="#">Орципреналин</a>	0,75	<4	30	2-3
<a href="#">Сальбутамол</a>	0,1	<4	30	4-6
<a href="#">Фенотерол</a>	0,2 (0,1)	<4	45	5-6
<a href="#">Тербуталин</a>	0,25	<4	45	5-6
<a href="#">Формотерол</a>	0,012	>6	2 ч	8-10
<a href="#">Сальметерол</a>	0,05	>30	2-4 ч	12

Центральной проблемой безопасности лечения агонистами b2-адренорецепторов является их действие на сердечно-сосудистую систему (ССС) (стимуляция b1-адренорецепторов сердечной мышцы). В этой связи риск побочных эффектов напрямую зависит от степени селективности b2-агониста. Фенотерол обладает частичной b2-селективностью. Он характеризуется более мощным, в сравнении с сальбутамолом, бронхолитическим действием, но и большим риском побочных эффектов. Если принять степень селективности изопроterenолола за 1, то селективность фенотерола составит 120, сальбутамола - 1375, а сальметерола - 8500. Нежелательные эффекты фенотерола более выражены еще и потому, что он обладает более высокой (по сравнению с сальбутамолом) внутренней активностью и более длительным периодом полувыведения. Наиболее высокий риск развития побочных эффектов имеется у больных с сопутствующими заболеваниями ССС (ИБС и гипертоническая болезнь) и в условиях гипоксии.

#### **А. Короткодействующие b2-агонисты:**

##### **Показания:**

- предупреждение и купирование бронхоспазма при астме и других состояниях, ассоциированных с обратимой обструкцией дыхательных путей;
- функциональные пробы на обратимость бронхообструкции.

##### **Противопоказания:**

- угроза выкидыша в I и II триместрах беременности, преждевременная отслойка плаценты, кровотечение или токсикоз в III триместре беременности, повышенная чувствительность к сальбутамолу;
- относительные: гипертиреозидизм, острая сердечная недостаточность, аритмии, удлинение Q-T интервала, гипертония, беременность.

##### **Соблюдать осторожность:**

- при совместном использовании с другими симпатомиметиками, при гипоксии;

- возможность развития гипокалиемии при совместном назначении с теофиллинами, кортикостероидами, диуретиками.

#### **Побочные эффекты:**

**ЦНС:** часто - тремор конечностей, мышечная дрожь (из-за непосредственного влияния на  $\beta_2$ -рецепторы скелетных мышц), головокружение, нервное возбуждение, головная боль, подергивания и миоклонусы;

**ССС:** тахикардия, сердцебиение, редко (при использовании высоких доз) повышение систолического АД, периферическая вазодилатация, аритмии, у больных ИБС возможна ишемия миокарда;

**Прочие:** гипокалиемия и гипомagneмия (в связи с увеличением поступления  $K^+$  в скелетные мышцы и, возможно, усилением экскреции ионов с мочой), гиперчувствительность и (редко) парадоксальный бронхоспазм на предыдущие введения препарата.

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ [САЛЬБУТАМОЛА](#)

1. ДИ - аэрозоль, 100 мкг/доза, в баллончике 200 доз.  
ВЕНТОЛИН (GlaxoWellcome), в т.ч. ДИ бесфреоновый с альтернативным пропеллентом, ВЕНТОЛИН ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ (Norton Healthcare), САЛАМОЛ (Norton Healthcare), САЛМО (Pliva), САЛЬБУВЕНТ (Leiras), САЛЬБУТАМОЛ (GlaxoWellcome Poznan), САЛЬБУТАМОЛ (Pofa), САЛЬБУТАМОЛ (Мосхимфармпрепараты), СПРЕОП (Biogalenique).
2. Порошок для ингаляций.  
ВЕНТОДИСК (GlaxoWellcome) в ротадисках; ротадиск содержит 8 доз по 200 мкг или 400 мкг сальбутамола; в упаковке 15 ротадисков; устройство для ингаляций - дискхалер; САЛЬБЕН (Пульмомед) Сухая пудра для ингаляции (основание - сальбутамол), помещенная в циклохалер; 200 мкг/доза, в циклохалере 200 доз. (Содержит в качестве носителя 9,8 мг бензоата натрия, обладающего фунгицидным, муколитическим и антисептическим свойством).
3. Раствор для ингаляций в ампулах (небулах) для применения с помощью небулайзера. Небулы содержат 2,5 мг сальбутамола в 2,5 мл; 20 небул в упаковке.  
ВЕНТОЛИН НЕБУЛЫ (GlaxoWellcome), СТЕРИНЕБ САЛАМОЛ (Norton Healthcare), САЛЬГИМ (Пульмомед).

#### **Режим дозирования:**

##### **ДИ:**

**Взрослые:** 100-200 мкг (1-2 вдоха); при сохраняющихся симптомах до 3-4 раз в день.

**Дети:** 100 мкг (1 вдох) до 200 мкг (2 вдоха) при необходимости. Профилактика бронхоспазма, индуцируемого физической нагрузкой - 200 мкг (2 вдоха), дети - 100 мкг (1 вдох).

##### **Порошок для ингаляций:**

**Взрослые:** 200-400 мкг, при сохраняющихся симптомах до 3-4 раз в день.

**Дети:** 200 мкг/доза. Профилактика бронхоспазма, индуцируемого физической нагрузкой - 400 мкг, дети - 200 мкг.

##### **Ингаляции через небулайзер:**

**Взрослые и дети старше 18 мес:** хронический бронхоспазм, не поддающийся коррекции комбинированной терапией, и обострение астмы тяжелого течения - по 2,5 мг до 4 раз в течение дня (разовая доза может быть увеличена до 5 мг). Для лечения тяжелой обструкции дыхательных путей взрослым можно назначить до 40 мг/сут под строгим медицинским контролем в условиях стационара.

**Дети до 18 мес:** клиническая эффективность не изучена.

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ [ТЕРБУТАЛИНА СУЛЬФАТА](#)

1. **ДИ:** аэрозоль, 250 мкг/доза, в баллончике 400 доз БРИКАНИЛ ИНХАЛЕР (Astra).
2. **Порошок для ингаляций:** 500 мкг/доза, 200 доз в турбухалере. БРИКАНИЛ ТУРБУХАЛЕР (Astra).

#### **Режим дозирования:**

##### **ДИ:**

**Взрослые:** 250-500 мкг (1-2 вдоха), при сохраняющихся симптомах до 3-4 раз в день.

##### **Порошок для ингаляций:**

**Взрослые и дети старше 12 лет:** 500 мкг (1 ингаляция), при сохраняющихся симптомах до 4 раз в день, в тяжелых случаях одна доза может быть увеличена до 3-х ингаляций (не более 12 ингаляций в сутки).

**Дети 5-12 лет:** 500 мкг, при сохраняющихся симптомах до 4 раз в день, в тяжелых случаях разовая доза может быть увеличена до 2-х ингаляций (не более 8 ингаляций в сутки).

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ [ФЕНОТЕРОЛА ГИДРОБРОМИДА](#)

1. **ДИ:** аэрозоль, 100 мкг/доза, в баллончике 200 доз. БЕРОТЕК Н (Boehringer Ingelheim)(бесфреоновый с альтернативным пропеллентом), АРУТЕРОЛ (Ankerpharm) (200мкг/доза, 350 доз).
2. Раствор для ингаляций 1 мг/мл, 20 мл во флаконе. БЕРОТЕК (Boehringer Ingelheim).

#### **Режим дозирования:**

**Взрослые:** 100-200 мкг через аэрозольный ДИ (1-2 вдоха Беротека 100) 1-3 раза в день. Использование Беротека 200 рекомендуется только при персистирующем бронхоспазме, не контролируемом Беротеком 100, не более 400 мкг каждые 6 часов. Максимальная суточная доза - 1,6 мг.

Детям до 16 лет не рекомендуется.

Дети: 6-12 лет - 100 мкг (1 вдох Беротека 100).

**Разъяснения:**

1. следует указать больным на недопустимость превышения назначенной дозы. Если обычная доза не вызывает хотя бы 3-х часового положительного эффекта, необходимо связаться с врачом;
2. Пациенты, использующие ДИ БЕРОТЕК Н в первый раз, должны быть предупреждены, что препарат имеет несколько иной привкус, по сравнению с предыдущей лекарственной формой, содержащей фреон. Обе лекарственные формы аэрозоля взаимозаменяемы.

**Б. Пролонгированные b2-агонисты:**

**Показания:**

- БА (включая "ночную" астму и астму "физического усилия") у пациентов, нуждающихся в длительной и регулярной бронходилатационной терапии и получающих адекватные дозы ингаляционных противовоспалительных препаратов (кортикостероиды и/или кромоны) или оральные кортикостероиды;
- в составе базисной терапия ХОБ.

Важно объяснить больным БА, что эти препараты не предназначены для купирования острых приступов удушья, а назначаются для их профилактики, в качестве длительного контроля над симптомами БА.

**Предостережение:**

см. короткодействующие b2-агонисты; также цирроз печени, беременность.

**Побочные эффекты:**

см. короткодействующие b2-агонисты; также нарушение вкуса, тошнота, бессонница; важно: возможно развитие парадоксального бронхоспазма у больных с тяжелой астмой.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ [САЛЬМЕТЕРОЛА](#)

1. ДИ: (аэрозоль, сальметерола ксинафоат), 25 мкг/доза. В баллончике 60 или 120 доз. СЕРЕБЕНТ (GlaxoWellcome), САЛЬМЕТЕР (Dr. Reddy's Laboratories).
2. Порошок для ингаляций: (сальметерола ксинафоат) в ротадисках; ротадиск содержит 4 дозы; 50 мкг/доза; в упаковке 15 ротадисков; устройство для ингаляций - дискхалер. СЕРЕБЕНТ (GlaxoWellcome).

**Режим дозирования:**

*Взрослые:* 50 мкг (содержимое 1 ячейки блистера или 2 ингаляции аэрозоля) 2 раза в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы до 100 мкг 2 раза/сут (с осторожностью).

*Дети в возрасте старше 4 лет:* По 25-50 мкг 2 раза в сутки.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ [ФОРМОТЕРОЛА](#)

ФОРАДИЛ (Novartis). Порошок для ингаляций в капсулах, 12 мкг формотерола фумарата в 1 капсуле, в упаковке 30 шт. Упаковка в комплекте с аэролайзером.

**Режим дозирования:**

*Взрослые:* 12 мкг 2 раза в день, 24 мкг 2 раза в день - при тяжелой бронхиальной обструкции.

*Дети:* до 18 лет прием не рекомендован.

ОКСИС ТУРБУХАЛЕР (Astra). Порошок для ингаляций, 4,5 мкг/доза, 9 мкг/доза, 60 доз в турбухалере.

**Режим дозирования:**

*Взрослые:* 4,5-9 мкг - 1 или 2 раза в день. Дозу можно вводить утром и/или на ночь. В некоторых случаях пациенты могут принимать 18 мкг 1 или 2 раза в день. Максимальная суточная доза - 36 мкг. Дети 6 лет, и старше: 4,5-9 мкг 1 или 2 раза в день.

## 2. М-ХОЛИНОЛИТИКИ

Препараты блокируют действие ацетилхолина на М-холинергические рецепторы, которые представлены преимущественно в крупных воздухоносных путях. Соответственно, эффект препаратов более выражен при бронхитах, чем при астме, которая характеризуется преимущественным вовлечением периферических бронхов. В связи с этим традиционно признаны как более эффективные в лечении бронхоконстрикции, связанной с ХОБ (I ступень терапии). Чувствительность М-холинорецепторов бронхов не ослабевает с возрастом, что особенно важно при лечении больных ХОЗЛ старших возрастных групп.

Наряду с расслаблением мускулатуры бронхов, холинолитические препараты иногда оказывают ряд эффектов, затрудняющих их применение: вызывают сухость слизистых оболочек носоглотки и верхних дыхательных путей, снижают секрецию бронхиальных желез и подвижность ресничек эпителия, то есть угнетают эвакуаторную функцию бронхов, крайне редко - увеличивают число сердцебиений, стимулируют расширение зрачка, покраснение кожи.

В настоящее время применяются ингаляционные четвертичные антихолинергические препараты. Наиболее известным из них является ипратропиума бромид. После ингаляции ипратропиума бромида лечебный эффект развивается постепенно, достигая максимума через 30-60 мин и продолжается в течение 4-8 часов. Окситропиума бромид имеет схожие характеристики. Представляется перспективным введение в практику пока не зарегистрированного в нашей стране нового препарата этой группы - тиотропиума (Spiviva), обладающего большей селективностью и пролонгированным действием (возможность

применения 1 раз в сутки).

Благодаря низкой всасываемости через слизистую оболочку бронхов, ингаляционные холинолитики в терапевтических дозах не вызывают системных побочных эффектов. Таким образом, неоспоримым **преимуществом** этих препаратов в сравнении с  $\beta$ -агонистами является отсутствие кардиотоксического действия, что особенно важно у больных ХОЗЛ с сопутствующей патологией ССС. **Недостатком** антихолинэргических препаратов в сравнении с  $\beta$ -агонистами является медленно наступающий лечебный эффект, что нередко больными расценивается как отсутствие действия.

#### **Показания:**

- **базисная терапия ХОБ при наличии эмфиземы легких и без нее;**
- **БА (при противопоказаниях к применению  $\beta$ -агонистов и метилксантинов или их непереносимости, а так же для потенцирования их эффекта. См. так же раздел "Общие показания для преимущественного применения холинолитиков при БА");**
- **функциональные пробы на обратимость бронхообструкции.**

#### **Противопоказания:**

I триместр беременности, повышенная чувствительность к атропиноподобным веществам. **Предостережения:** глаукома, гипертрофия предстательной железы, беременность. **Побочные эффекты:** сухость во рту, редко - задержка мочи.

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ИПРАТРОПИУМА БРОМИДА

1. ДИ (аэрозоль), 20 мкг/доза. АТРОВЕНТ (Boehringer Ingelheim), АРУТРОПИД (Ankerpharm).

##### **Режим дозирования:**

*Взрослые:* по 2-4 дозы аэрозоля 3-4 раза в день.

*Дети:* до 6 лет - 20 мкг 3 раза в день; 6-12 лет - 40 мкг 3 раза в день.

2. Раствор для ингаляций (через небулайзер) 0,25 мг/мл (0,025%) во флаконах по 20 мл. АТРОВЕНТ (Boehringer Ingelheim).

##### **Режим дозирования:**

*Взрослые:* лечение обострений - 2,0 мл (0,5 мг, 40 капель), возможно в сочетании с  $\beta$ 2-агонистами; поддерживающая терапия - 2,0 мл 3-4 раза в день.

*Дети:* до 6 лет - по 0,4-1 мл (8-20 капель) до 3 раз в день под наблюдением врача; 6-12 лет - по 1 мл (20 капель) 3-4 раза/сут. Первая ингаляция должна проводиться под наблюдением медицинского персонала.

### **3. КОМБИНИРОВАННЫЕ БРОНХОДИЛАТОРЫ**

Комбинация ( $\beta$ 2-агонисты + ипратропиума бромид) обладает синергизмом и позволяет снизить риск побочных эффектов составляющих компонентов. Наиболее широко применяется в качестве базисной терапии ХОБ (II и III ступень терапии) т.к. позволяет сократить число применяемых ингаляторов. У больных БА в качестве поддерживающей терапии применяется при наличии сопутствующих ХОБ и эмфиземы легких. Применение этих препаратов через небулайзер оправдано при лечении тяжелых обострений ХОЗЛ в составе комплексной терапии.

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

##### 1. ДИ:

- (аэрозоль), 20 мкг ипратропиума бромид + 50 мкг фенотерола гидробромид в одной дозе. БЕРОДУАЛ (Boehringer Ingelheim).

**Дозировка:** по 1-2 вдоха 3-4 раза в день.

- (аэрозоль), 20 мкг ипратропиума бромид + 100 мкг сальбутамола в одной дозе. КОМБИВЕНТ (Boehringer Ingelheim).

##### **Дозировка:**

*Взрослые:* по 2 вдоха 4 раза в день;

*Дети:* до 12 лет не рекомендован.

##### 2. Раствор для ингаляций (через небулайзер):

- (0,5 мг фенотерола гидробромид + 0,25 мг ипратропиума бромид в 1 мл), ёмкость 20 мл. БЕРОДУАЛ (Boehringer Ingelheim).

##### **Режим дозирования:**

*Взрослые:* от 1 до 4 мл (20-80 капель) 3-6 раз в сутки с интервалами не менее 2 час.

*Дети:* до 6 лет - по 0,05мл(1 капля) / кг массы тела до 3 раз в сут под наблюдением врача; 6-14 лет - по 0,5-1 мл (10-20 капель) до 4 раза/сут. При тяжелых приступах возможно назначение 2-3 мл (40-60 капель) под наблюдением врача.

- (0,5 мг ипратропиума бромид + 2,5 мг сальбутамола в 2,5 мл изотонического раствора). КОМБИВЕНТ® (Boehringer Ingelheim).

##### **Дозировка:**

*Взрослые:* через небулайзер по 1 дозе 3-4 раза в день.

*Дети:* до 12 лет не рекомендован.

## **II. СРЕДСТВА БАЗИСНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Базисные противовоспалительные препараты не обладают прямым бронхорасширяющим действием и не эффективны для прекращения уже развившегося приступа удушья у больных БА. Это средства профилактического действия, предназначенные для лечения основы болезни - хронического персистирующего воспаления в дыхательных путях. Терапевтический эффект их регулярного применения развивается спустя 2 недели или даже месяц и больше. Это диктует необходимость их длительного



приема при персистирующих формах астмы, что и должно быть объяснено пациентам.

К средствам базисной терапии БА для ингаляционного применения относят негормональные (стабилизаторы мембран тучных клеток, кромоны) и гормональные - ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) препараты.

### **1. СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК (КРОМОНЫ)**

Представлены кромогликатом натрия и недокромилом натрия. Механизм действия препаратов связан с блокадой дегрануляции тучных клеток. Они ингибируют высвобождение гистамина, цитокинов, лейкотриенов и прочих биологически активных веществ из популяции тучных клеток, альвеолярных макрофагов, эозинофилов и других клеток, участвующих в воспалительной реакции бронхов. При длительном локальном применении на уровне бронхиального дерева оказывают специфическое противовоспалительное действие, что приводит к уменьшению гиперреактивности бронхов и клинических проявлений БА.

Важным **преимуществом** кромонов является безопасность при их длительном применении, а **недостатком** - не всегда достаточная противовоспалительная эффективность в сравнении с иГКС.

**Показания:** базисная терапия БА.

**Побочные эффекты:** кашель, транзиторный бронхоспазм, раздражение ротоглотки. Ирритативный эффект в большей степени наблюдается при применении порошковых форм кромогликата натрия. При применении недокромила возможны неприятный привкус, диспепсия.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препаратов.

Важно помнить, что кромоны неэффективны при лечении обострения БА.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ [КРОМОГЛИКАТА НАТРИЯ](#)

1. ДИ: (аэрозоль), 1 мг/доза и 5 мг/доза кромоглициевой кислоты динатриевой соли в баллончике. БИКРОМАТ (Pharmachim Holding), ИНТАЛ (Rhone-Poulenc Rorer), КРОМОГЕН ИНГАЛЯТОР (Norton Healthcare), КРОМОГЛИН (Merckle), КРОПОЗ (GlaxoWellcome Poznan), ТАЛЕУМ (Egis).
2. Порошок для ингаляций в капсулах; 20 мг/капсула кромоглициевой кислоты динатриевой соли; в упаковке 30 капсул. В комплекте ингалятор (спинхалер инсуффлятор) и без него. ИНТАЛ (Rhone-Poulenc Rorer), ИНТАЛ (ЛЕК), ИФИРАЛ (Unique Pharmaceutical Laboratories), КРОМОЛИН (Orion Corporation), СПИНКАПС.
3. Раствор для ингаляций в ампулах по 2 мл. 10 мг/мл кромоглициевой кислоты динатриевой соли. БИКРОМАТ (Pharmachim Holding), ИНТАЛ (Rhone-Poulenc Rorer), КРОМОГЕКСАЛ (Hexal).

### **Режим дозирования:**

#### **ДИ:**

*взрослым и детям:* 10 мг 4 раза/сут, при усилении проявлений БА 6-8 раз/сут; дополнительные дозы могут быть назначены перед физической нагрузкой. При достижении оптимального терапевтического эффекта возможен переход на поддерживающую дозу, обеспечивающую оптимальный контроль за заболеванием. Средняя поддерживающая доза 8-20 мг/сутки.

**Порошок для ингаляций:** взрослым и детям: 20 мг 4 раза в день, при тяжелой астме - 6-8 раз в день; дополнительный прием может быть назначен перед физической нагрузкой. При достижении стойкого терапевтического эффекта возможен переход на минимальную поддерживающую дозу, обеспечивающую оптимальный контроль за заболеванием.

#### **Раствор для ингаляций**

(при помощи компрессорного или ультразвукового ингалятора):

*взрослым и детям:* по 1 ампуле (20мг) 4 раза/сут, при тяжелой астме - до 5-6 раз/сут.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ [НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ](#) ДИ: (аэрозоль), 2 мг/доза недокромила натрия - 56 и 112 во флаконе с синхронером и без него. НЕДОКРОМИЛ (Alkaloid), ТАЙЛЕД и ТАЙЛЕД МИНТ (с мятным вкусом) (Rhone-Poulenc Rorer).

*Для детей* младше 5 лет предназначен стандартный дозированный аэрозоль ТАЙЛЕД МИНТ, который должен использоваться со спейсером.

### **Режим дозирования:**

*взрослым и детям старше 2 лет:* В начале лечения по 4 мг (2 ингаляции) 4 раза/сут. По достижении адекватного контроля за симптомами заболевания возможен переход на поддерживающую терапию - по 4 мг (2 ингаляции) 2 раза/сут.

### КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Содержат два различных по своим характеристикам активных вещества (b2-агонист + кромогликат натрия).

Короткодействующий b2-агонист (фенотерола гидробромид или сальбутамол) эффективно предупреждает спазм мускулатуры бронхов и, кроме того, купирует уже развившееся спазматическое состояние бронхиальной системы. Кромогликат натрия эффективно предупреждает спазматическое состояние бронхиальной системы. За счёт такого сочетания компонентов препараты имеют три вида действия - противовоспалительное, протективное и бронхолитическое. При этом протективное действие комбинации превосходит протективный эффект каждого из компонентов в отдельности. Комбинированные препараты можно применять для плановой профилактической терапии и для купирования приступа. Эффективны для профилактического приема перед контактом с аллергеном и перед физической нагрузкой при астме физического усилия. Добавление этих препаратов к терапии у пациентов, получающих иГКС, позволяет снизить дозу последних. Комбинированные препараты

малоэффективны для купирования приступа при выраженном бронхоспазме.

Следует отметить, что в настоящее время эффективность таких комбинаций для плановой терапии БА подвергнута сомнению, и они все реже применяются на практике (см. раздел "Ингаляционная терапия БА").

АЭРОКРОМ (Fisons).

ДИ (аэрозоль), кромогликат натрия 1 мг + сальбутамол 100 мкг в 1 дозе; дозировка - 2 ингаляции 4 раза в день; **детям не рекомендуется.**

**ДИТЕК** (Boehringer Ingelheim).

ДИ (аэрозоль), 1 мг кромогликата натрия + 50 мкг фенотерола гидробромида в одной дозе; в баллончике 200 доз (10 мл).

**ИНТАЛ ПЛЮС** (Rhone-Poulenc Rorer). ДИ (аэрозоль), 1 мг кромоглициевой кислоты динатриевой соли + 100 мкг сальбутамола в 1 дозе; в баллончике 200 доз.

**Режим дозирования:**

*взрослые и дети старше 12 лет:* профилактика и лечение - по 2 ингаляции 4 раза в день (в течении 4-6 недель). В более тяжелых случаях или при интенсивном контакте с аллергеном возможно увеличение дозы до 6-8 ингаляций/сутки.

## 2. ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Глюкокортикостероиды и, в частности, иГКС являются наиболее эффективным средством лечения БА. При лечении ХОБ они находят ограниченное применение, ввиду меньшей эффективности. Механизм их лечебного действия связан с мощным противовоспалительным эффектом. Противовоспалительный эффект иГКС связан с ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию цитокинов (интерлейкинов), провоспалительных медиаторов и их взаимодействия с клетками-мишенями. Ингаляционные ГКС оказывают влияние на все фазы воспаления, независимо от его природы, при этом ключевой клеточной мишенью могут являться эпителиальные клетки дыхательных путей. Ингаляционные ГКС прямо или косвенно регулируют транскрипцию генов клеток-мишеней. Они увеличивают синтез противовоспалительных белков (липокортин-1) или снижают синтез провоспалительных цитокинов - интерлейкинов, фактора некроза опухоли и др. При длительной терапии иГКС больных БА значительно снижается количество тучных клеток и эозинофилов на слизистых дыхательных путей, происходит стабилизация клеточных мембран, мембран лизосом и уменьшается проницаемость сосудов.

Помимо уменьшения воспалительного отека слизистой и гиперреактивности бронхов иГКС улучшают функцию  $\beta_2$ -адренорецепторов как путем синтеза новых рецепторов, так и повышая их чувствительность. Поэтому иГКС потенцируют эффекты  $\beta_2$ -агонистов.

Ингаляционное применение ГКС создает высокие концентрации препаратов в дыхательных путях, что обеспечивает максимально выраженный местный (желательный) противовоспалительный эффект и минимальные проявления системных (нежелательных) эффектов.

Наиболее широко известным в нашей стране иГКС является беклометазон дипропионат, который производится фармацевтическими фирмами под различными названиями. Также широко используются флунизолида гемигидрат и препараты последней генерации будесонид и флютиказон пропионат. В США широко применяются ингаляционные формы триамцинолона.

Важной характеристикой для проявления селективности и времени задержки препарата в тканях (а значит меньшей системной биодоступности) являются липофильность. Эффективность местного противовоспалительного эффекта препарата зависит от его сродства к ГКС-рецепторам. В наибольшей степени липофильность проявляется у флютиказона пропионата, далее у беклометазона дипропионата и будесонида, а триамцинолона ацетонид и флунизолид являются водорастворимыми препаратами. Наибольшим сродством к ГКС-рецепторам обладают флютиказон пропионат и будесонид. Таким образом, наибольшим преимуществом с точки зрения выраженности местного противовоспалительного эффекта и минимального риска системных побочных эффектов обладают флютиказон пропионат и будесонид.

**Общие для иГКС:**

**Показания:** базисная терапия БА (в т.ч. при тяжелом течении заболевания и зависимости от системных ГКС).

**Побочные эффекты:** охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, редко - кашель, крайне редко - парадоксальный бронхоспазм; кандидоз ротоглотки, особенно при длительном применении (явления кандидоза можно предупредить использованием спейсера, без прекращения стероидной терапии, а также весьма эффективно полоскание ротовой полости водой после ингаляции); редко аллергические реакции (сыпь, крапивница, зуд, эритема и отек глаз, лица, губ и гортани); эффекты обусловленные системным действием - при длительном применении высоких доз (возможны снижение функции коры надпочечников, остеопороз, катаракта, глаукома, задержка роста у детей).

**Предостережения:** активный и леченый туберкулез, кроме того периоды стресса, когда требуется возобновление системной терапии или когда имеется обструкция дыхательных путей и отек слизистой не позволяет лекарствам поступать в мелкие бронхи; парадоксальный бронхоспазм, возможность потенцирования которого всегда необходимо учитывать у больных БА; для предотвращения использовать симпатомиметики. Лечение иГКС не следует прекращать резко.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ **БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА**

Принципиально важным моментом является выделение стандартнодозовых и высокодозовых ингаляторов. Применение высокодозовых ингаляторов показано в случаях, когда необходимо назначение высоких и средних поддерживающих доз препарата. Это позволяет сократить количество ингаляций, кратность приема препарата и, соответственно, повысить комплаенс, а также имеет экономические преимущества. Использование стандартнодозовых форм показано у больных БА, нуждающихся в приеме малых поддерживающих доз, в т.ч. у детей, а также при снижении дозы или постепенной отмене иГКС.

## СТАНДАРТНОДОЗОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ:

1. ДИ (аэрозоль), беклометазона дипропионат; 50 мкг/доза, 200 доз в баллончике: АЛЬДЕЦИН (Schering-Plough), БЕКЛАЗОН (50 и 100 мкг/доза) (Norton Healthcare), БЕКЛОКОРТ МИТТЕ (Polfa), БЕКЛОМЕТ (Orion Corporation), БЕКОТИД (GlaxoWellcome), ПЛИБЕКОТ (Pliva); БЕКОТИД ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ (100 мкг/доза) (Norton Healthcare).
2. Порошок для ингаляций (беклометазона дипропионат) в ротадисках; ротадиск содержит 8 доз; каждая доза по 100 мкг беклометазона; в упаковке 15 ротадисков; устройство для ингаляций - дискхалер. БЕКОДИСК (100 мкг/доза) (GlaxoWellcome).

## ВЫСОКОДОЗОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ:

1. ДИ (аэрозоль), беклометазона дипропионат; 250 мкг/доза, 200 доз в баллончике: БЕКЛАЗОН (Norton Healthcare), БЕКЛОДЖЕТ (Prespharm), БЕКЛОКОРТ ФОРТЕ (Polfa), БЕКЛОМЕТ-250 (Orion Corporation), БЕКЛОФОРТЕ (GlaxoWellcome), БЕКОТИД ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ (Norton Healthcare).
2. Порошок для ингаляций (беклометазона дипропионат) БЕКЛОМЕТ-ИЗИХЕЙЛЕР (200мкг/доза в дозирующем устройстве изихейлер, 200 доз) (Orion Corporation), БЕКОДИСК (100 и 200 мкг/доза в ротадисках, 120 доз) (GlaxoWellcome).

### **Режим дозирования:**

*Взрослые и дети старше 12 лет:* Начальные дозы: БА легкого персистирующего течения 200-600 мкг/сут (по 50-200 мкг 2-4 раза/сут); БА средней тяжести 600-1000 мкг/сут (по 200, 250 или 500 мкг 2-4 раза/сут); БА тяжелого течения 1000-2000 мкг/сут (по 250-500 мкг 2-4 раза/сут).

*Дети от 4 до 12 лет:* до 400 мкг/сут (50-100 мкг - 2-4 раза/сут), начальная доза - в зависимости от тяжести заболевания.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ [ФЛУНИЗОЛИДА ГЕМИГИДРАТА](#)

ДИ: (аэрозоль), 250 мкг флунизолида в дозе. В баллончике 120 доз (6 мл), выпускается в комплекте со спейсером. ИНГАКОРТ (Boehringer Ingelheim).

### **Режим дозирования:**

*Взрослые:* рекомендуемая начальная доза - 2 ингаляции 2 раза в день утром и вечером, (1 мг), с последующим плавным переходом к приёму индивидуально назначенной дозы. При тяжелом течении БА - сточная доза 2 мг в 2-4 приема.

*Дети от 6 до 14 лет:* рекомендуется применение 1-2 ингаляций 2 раза в день. Разделение дневной дозы на 2 применения (через 12 часов) предпочтительнее.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ [БУДЕСониДА](#)

1. ДИ: (аэрозоль) в баллончике 200 доз: БУДЕСОНИД МИТЕ (50 мкг/доза), БУДЕСОНИД ФОРТЕ (200 мкг/доза) (Poznanski Pharmaceutical Works Polfa).
2. Порошок для ингаляций, (будесонид) 100 и 200 мкг/доза, в одноразовом ингаляторе 100 и 200 доз: БЕНАКОРТ (в одноразовом ингаляторе-циклохалере) (Пульмомед), ПУЛЬМИКОРТ-ТУРБУХАЛЕР (в одноразовом ингаляторе-турбохалере) (Astra).
3. Суспензия для ингаляций через небулайзер, 0,125 мг/мл, 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл; контейнеры по 2 мл, 20 штук в упаковке. ПУЛЬМИКОРТ (Astra).

### **Режим дозирования:**

*Взрослые:* Начальные дозы: БА легкого персистирующего течения 200-600 мкг/сут (в 1-3 приема); БА средней тяжести 600-1200 мкг/сут (в 2-4 приема); БА тяжелого течения 800-1600 мкг/сут (в 2-4 приема). Максимальная разрешенная доза 800 мкг 2 раза/сут (1600 мкг/сут).

*Дети 6 лет и старше:* Средняя доза 200-400 мкг/сут в 1-2 приема. Максимальная разрешенная доза - 400 мкг 2 раза/сут. Разделение дневной дозы на 2 применения (через 12 часов) предпочтительнее.

### **Ингаляции через небулайзер показаны при невозможности использования других форм ИГКС.**

*Взрослые:* начальная дозировка 0,5-1 мг 2 раза в день; в некоторых случаях дозы могут быть в дальнейшем увеличены.

*Дети:* начальная дозировка 0,25-0,5 мг 2 раза в день; в некоторых случаях дозы могут быть в дальнейшем увеличены до 1 мг 2 раза в день.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ [ФЛЮТИКАСОНА ПРОПИОНАТА](#)

1. ДИ: (аэрозоль, в т.ч. бесфреоновый аэрозоль с альтернативным пропеллентом), 25, 50, 125 или 250 мкг флютиказона в 1 дозе; в баллончике 60 и 120 доз. ФЛИКСОТИД (GlaxoWellcome).
2. Порошок для ингаляций в ротадисках для применения с помощью ингалятора "Фликсотид Дискхалер"; ротадиск содержит 4 дозы по 50, 100, 250 или 500 мкг флютиказона в 1 дозе; в упаковке 15 ротадисков. ФЛИКСОТИД (GlaxoWellcome).

### **Режим дозирования:**

*Взрослые и подростки старше 16 лет:* Начальные дозы: БА легкого персистирующего течения - по 100-250 мкг 2 раза/сут, при БА средней тяжести - по 250-500 мкг 2 раза/сутки; при БА тяжелого течения - 500-1000 мкг 2 раза/сутки. Затем, в зависимости от индивидуальной реакции пациента на лечение, начальную дозу можно увеличивать до появления клинического эффекта или уменьшать до минимальной эффективной дозы.

*Дети старше 1 года:* в зависимости от степени тяжести БА назначают по 50-100 мкг 2 раза/сутки только в форме аэрозоля дозированного для ингаляций. Препарат особенно показан детям младшего возраста с тяжелым течением БА и вводится с помощью ингалятора через спейсер с лицевой маской (например "Бибихалер"). Детям младшего возраста требуются более высокие дозы по сравнению с детьми старшего возраста вследствие затруднительного поступления препарата при ингаляционном введении (меньший просвет бронхов, интенсивное носовое дыхание). Использование порошковой формы препарата у детей возможно только в возрасте старше 4 лет.

Начальная доза флютиказона пропионата соответствует половине суточной дозы беклометазона дипропионата (в виде дозированного аэрозоля для ингаляций) или его эквивалента.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ [ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИДА](#)

ДИ: (аэрозоль), 100 мкг/доза триамцинолона ацетонида во флаконе 240 доз. АЗМАКОРТ (Rhone-Poulenc Rorer).

### КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Согласно современным представлениям, сочетание иГКС с пролонгированными b2-агонистами является наиболее оптимальным способом лечения персистирующих форм БА с точки зрения эффективности и безопасности. Революционным шагом в совершенствовании противовоспалительной терапии БА является создание (и появление на отечественном рынке) фиксированных комбинаций наиболее эффективных иГКС (флютиказона пропионат и будесонид) и пролонгированных b2-агонистов (сальметерол и формотерол).

Положительными сторонами фиксированных комбинаций пролонгированных b2-агонистов и иГКС являются удобство (отпадает необходимость одновременного использования 2 ингаляторов); экономический эффект (применение двух лекарственных форм отдельно стоит дороже); невозможность для пациентов использовать сальметерол изолированно, по своему усмотрению отказываясь от иГКС, что нередко бывает при отдельном употреблении лекарств; возможность подбора адекватных доз иГКС в зависимости от тяжести БА, не изменяя количества ингаляций. Перечисленные характеристики в сочетании с эффективными средствами доставки лекарственных препаратов (Мультидиск и Турбухалер) значительно улучшают комплаентность лечения, что имеет важное значение для повышения его эффективности.

**Предупреждения.** Комбинированные препараты предназначены для длительного лечения БА, а не для купирования приступов. Для купирования приступов пациентам следует назначать ингаляционные бронходилататоры короткого действия (например, сальбутамол), которые пациентам рекомендуется всегда иметь при себе. Побочные эффекты при их применении соответствуют таковым при отдельном назначении составляющих лекарственных препаратов (см. выше). Одновременное их применение не вызывает дополнительных побочных эффектов.

**СЕРЕТИД МУЛЬТИДИСК** (GlaxoWellcome) 50мкг/100 мкг, 50мкг/250мкг и 50мкг/500мкг. Порошок для ингаляций содержит сальметерол (в виде сальметерола ксинафоата) 50 мкг в одной дозе и флютиказона пропионат 100, 250 или 500 мкг в одной дозе; выпускается в порошковом ингаляторе "Мультидиск", содержащем 60 доз.

#### **Режим дозирования:**

Начальную дозу определяют на основании дозы флютиказона пропионата, которая рекомендуется для лечения заболевания данной степени тяжести. Затем начальную дозу препарата следует постепенно снижать до минимальной эффективной дозы. *Взрослые и дети старше 12 лет:* Одна ингаляция СЕРЕТИДА 50 мкг/100 мкг или 50 мкг/250 мкг или 50 мкг/500 мкг 2 раза в сутки.

*Дети в возрасте 4 лет и старше:* Одна ингаляция СЕРЕТИДА 50 мкг/100 мкг 2 раза в сутки. Данных о применении препарата у детей младше 4 лет нет.

**СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР** (Astra). Порошок для ингаляций содержит в одной дозе будесонида 160 мкг и формотерола fumarata дигидрата 4,5 мкг. Это соответствует доставке такого же количества будесонида и формотерола, как и в соответствующих монопрепаратах в Турбухалерах, т.е. будесонида 200 мкг/ингаляция и формотерола 6 мкг/ингаляция (отмеренные дозы).

#### **Режим дозирования:**

Начальную дозу определяют на основании дозы будесонида, которая рекомендуется для лечения заболевания данной степени тяжести.

*Взрослым и подросткам (12 лет и старше)* СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР 160/4,5 мкг/доза обычно назначают по 1-2 ингаляции 2 раза в сутки. После достижения оптимального контроля симптомов БА возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема препарата 1 раз в сутки.

### III. МУКОЛИТИКИ

Ингаляционное введение муколитиков применяется относительно редко. Общепринятым считается их пероральное назначение при обострении ХОБ. Ингаляционное применение растворов амброксола через небулайзер показано при наличии большого количества вязкой мокроты у больных ХОБ в фазе обострения. У больных БА следует иметь в виду возможность бронхоспастических реакций на введение препарата. Ингаляции муколитиков должна предшествовать ингаляция бронхолитика.

АМБРОБЕНЕ (Merckle), Амброгексал (Hexal), ЛАЗОЛВАН (Boehringer Ingelheim). Раствор для приема внутрь и ингаляций содержит в 1 мл (20 кап) 7,5 мг амброксола. Рекомендуемая доза: 2-3 ингаляции в день по 2-3 мл раствора.

#### **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ.**

При оценке эффективности проводимой ингаляции необходимо учитывать дисперсность создаваемого аэрозоля или сухого вещества (пудры), дебит ингалируемого вещества (количество вещества в 1 мин), создаваемый поток аэрозоля или сухого вещества и расстояние от генератора до пациента (оно должно быть минимальным, так как при использовании трубок образуется конденсат и снижается концентрация ингалируемого вещества). Следует также учитывать, что дозировка лекарств при ингаляции возможна только в ограниченных пределах, так как доступ к органу обеспечивается косвенный - через аэрозоль. Важными факторами, влияющими на эффективность ингаляционной терапии являются выраженность обструкции бронхов и

правильность выполнения техники ингаляции.

**Дисперсность аэрозоля.** Частицы диаметром более 10 мкм полностью оседают в глотке и во рту, диаметром 7 мкм - на 60% в глотке и во рту. Оптимальным для оседания в терминальных отделах бронхиального дерева является размер частиц аэрозоля в диапазоне от 1 до 5 мкм (т.н. респирательная фракция). При приобретении ингалятора важно знать параметры подаваемых им частиц аэрозоля и процент респирательной фракции.

**Влияние особенностей дыхательных путей.** Проникновение аэрозоля в нижние дыхательные пути у каждого больного, в связи с особенностями строения глотки, может различаться в несколько раз (у здоровых добровольцев эти различия при прочих равных условиях достигают 400%). В местах ателектазов, дистелектазов, бронхоэктазов, эмфиземы аэрозольные частицы, естественно, не оседают в связи с плохой вентиляцией этих отделов. Обструкция дыхательных путей, в зависимости от степени выраженности, может в несколько раз уменьшить проникновение аэрозоля в нижние дыхательные пути.

Следующие факторы имеют значение при проведении небулайзерной терапии.

**Длительность ингаляции.** Эффективность ингаляции находится в прямой зависимости от ее продолжительности. Лимитирующим фактором может быть лишь контактность пациента и его способность к сотрудничеству. Так, при необходимости ингаляцию изотоническим раствором натрия хлорида можно проводить много часов подряд. При наличии обструкции дыхательных путей ингаляциями лекарств, не обладающих бронхолитическим действием, возможны лишь после снятия бронхоспазма предварительной ингаляцией бронходилататоров. При дозировании лекарственных веществ следует понимать, что концентрация их увеличивается в течение ингаляции. Около 50% лекарственного вещества "утекает", не достигая дыхательных путей.

**Растворители.** Крайне важно, чтобы растворители лекарственных веществ, используемые при ингаляционной терапии, были физиологичными, особенно для больных с бронхиальной астмой. Растворы для ингаляций должны быть изотоническими, не холодными и нейтральными по pH. Изотонический раствор натрия хлорида является наиболее приемлемым растворителем. Необходимо избегать ингаляций лекарств на дистиллированной воде, так как она может вызвать бронхоконстрикцию при гиперреактивности бронхов. Гипертонические растворы также могут привести к бронхоспазму у пациентов с повышенной чувствительностью рецепторов бронхиального дерева. Однако бронхоконстрикция при ингаляции гипертонических (3-4%) растворов соли больным БА наблюдается реже, она менее продолжительна и менее выражена, чем при ингаляции дистиллированной воды. Это позволяет применять гипертонические растворы для ингаляций с учетом их действия на густую мокроту и стимулирующего влияния на мукоцилиарный клиренс (т.н. метод индукции мокроты).

Аэрозоль с большой плотностью раствора или крупными частицами должен быть нагретым. Длительная или массивная ингаляция холодного аэрозоля может вызвать бронхоспазм при наличии гиперреактивности бронхов. Аэрозоль с мелкими каплями не требует нагревания, так как частицы его нагреваются до достижения глубоких отделов бронхиального дерева и не могут вызвать холодового бронхоспазма. Таким образом, при использовании современных ингаляторов, подающих аэрозоль с частицами менее 5 мкм, обычно не требуется его подогрева.

### **ДЫХАТЕЛЬНЫЙ МАНЕВР В ПЕРИОД ИНГАЛЯЦИИ**

Правильное выполнение техники ингаляции имеет решающее значение для эффективности ингаляционной терапии у больных ХОЗЛ, поскольку при всех типах бронхиальной обструкции место оседания медикаментов смещается в сторону проксимальных отделов бронхиального дерева. Лишь медленный вдох при этом позволяет частицам аэрозоля достигнуть пораженных участков бронхиального дерева. Чем быстрее пациент делает вдох, тем большая часть аэрозоля задерживается во рту, глотке и крупных дыхательных путях, а также хуже проникает в пораженные участки бронхиального дерева. Задержка дыхания на высоте вдоха также является значимым моментом для повышения депозиции аэрозоля в глубоких отделах дыхательных путей. Отсюда следуют рекомендации по дыхательному маневру в период ингаляции, которые обязательно должны быть донесены врачом до пациента при назначении ингаляционной терапии.

При использовании небулайзеров в течение всей процедуры пациент должен выполнять максимально глубокие медленные вдохи, но не вызывающие явления гипервентиляции, с кратковременной задержкой дыхания и спокойные выдохи через рот или нос (если этого требует конструкция прибора). Дыхательный маневр должен быть таким, чтобы больной не испытывал сильной усталости и дискомфорта. Фирмой "PARI" выпускаются специальные приспособления для повышения эффективности ингаляции: насадка к распылителю компрессорного ингалятора, позволяющая получить во время выдоха положительное давление в дыхательных путях пациента от 10 до 20 см вод. ст. (контролируется манометром) по отношению к атмосферному, и небулайзеры с масками аналогичного действия для маленьких детей. Эти приспособления способствуют лучшей аэрации пораженных отделов и препятствуют спадению мелких дыхательных путей во время выдоха, тем самым улучшая эвакуацию мокроты из них.

### **Правила использования ДИ:**

- снять колпачок; встряхнуть ингалятор;
- сделать спокойный полный выдох;
- сесть ровно, ингалятор охватить губами, расположив его строго вертикально;
- произвести максимально глубокий медленный вдох, одновременно нажимая на дно баллончика (крайне важно четко скоординировать старт ингаляции с **началом** вдоха);
- вынуть ингалятор изо рта и задержать дыхание на высоте вдоха на 5-10 с;
- произвести спокойный выдох, желательны через сомкнутые губы.

При необходимости повторной ингаляции того же препарата (например, в случае его назначения по 2 вдоха х n раз в день) процедура повторяется через 1-2 мин. По окончании ингаляции следует прополоскать рот.

Подавляющее число **ошибок при использовании ДИ** заключается в нечеткой координации старта ингаляции с началом

вдоха, быстрым и коротким вдохом и отсутствием задержки дыхания на высоте вдоха. Нередко также пациенты производят ингаляцию двух доз препарата за один дыхательный маневр.

При использовании **ДИ со спейсером** старт ингаляции (нажатие на дно баллончика) производится **непосредственно** перед началом вдоха. При этом, а также при использовании порошковых ингаляторов, отпадает необходимость согласования вдоха со стартом ингаляции. В остальных рекомендациях по выполнению дыхательного маневра соответствуют вышеизложенным. Приведение в действие порошковых ингаляторов (прокалывание капсулы с порошком) производится перед началом ингаляции в соответствии с прилагаемой к конкретному ингалятору (спинхалер, дискхалер, мультидиск, турбухалер и т.д.) инструкцией. Спейсер позволяет также производить ингаляцию одной дозы препарата в несколько дыхательных маневров, что особенно важно у тяжелых больных, не способных совершить глубокий вдох и задержку дыхания. При этом после окончания вдоха через спейсер производится выдох в сторону и затем повторный вдох через спейсер.

## ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Бронхиальная астма - хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с участием разнообразных клеточных элементов, медиаторов аллергии и воспаления, сопровождающееся у предрасположенных лиц гиперреактивностью и вариабельной обструкцией бронхов, что проявляется приступом удушья, появлением рецидивирующих эпизодов свистящих хрипов, кашля или затруднения дыхания, особенно ночью и/или ранним утром. При этом бронхиальная обструкция является полностью или частично обратимой либо спонтанно, либо под воздействием лечения.

**Степень тяжести** заболевания определяется по следующим показателям:

- количество дневных симптомов в день и в неделю;
- количество ночных симптомов в неделю;
- частота обострений; выраженность нарушений физической активности и сна;
- кратность применения (потребность)  $\beta_2$ -агонистов короткого действия;
- функциональные показатели: значение пиковой скорости выдоха (ПСВ) (или ОФВ<sub>1</sub>) и ее процентное соотношение с должным или наилучшим значением; суточные колебания (вариабельность) ПСВ.

Классификация БА по степени тяжести (астма вне обострения) заболевания, предполагающая выделение легкого эпизодического, легкого персистирующего течения, средней тяжести и тяжелого течения является важной, поскольку определяет тактику ведения больного (таблица 2).

Контроль эффективности проводимого лечения должен осуществляться на основе мониторинга бронхиальной проходимости с помощью пикфлоуметра (определение ПСВ).

**Цель лечения** - в максимально короткие сроки (от нескольких дней до недели) купировать обострение заболевания с последующим проведением эффективной профилактики обострений, обеспечивающей высокие показатели качества жизни.

У пациентов с *легким и среднетяжелым* течением заболевания целью лечения является **достижение контроля астмы**: минимальное (в идеале отсутствие) число хронических симптомов астмы, включая ночные симптомы; минимальная потребность в  $\beta_2$ -агонистах, применяющихся "по требованию"; отсутствие ограничения активности, включая физическую нагрузку; нормальное (близкое к норме) значение ПСВ, суточные колебания ПСВ < 20%.

У пациентов с *тяжелым* течением БА целью лечения является **достижение наилучших возможных результатов**: наименьшее число симптомов и ограничения активности; наименьшая потребность в  $\beta_2$ -агонистах, применяющихся "по требованию"; наилучшие значения ПСВ; наименьшие суточные колебания ПСВ; наименьшее число побочных эффектов медикаментозной терапии (основная задача - снижение потребности в системных глюкокортикостероидах).

**Таблица 2.** Длительное лечение астмы: поэтапный подход к лечению

**Клинические симптомы (астма вне обострения!) до начала лечения:**

<ul style="list-style-type: none"> <li>* Эпизодические кратковременные симптомы реже 1 раза в неделю</li> <li>* Ночные симптомы астмы не чаще 2 раз в месяц</li> <li>* Обострения недлительные (от нескольких часов до нескольких дней)</li> <li>* Отсутствие симптомов и нормальная функция легких между обострениями</li> <li>* Нормальные величины ПСВ или ОФВ1 (&gt; 80% от должного, вариабельность &lt; 20 %).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Симптомы астмы более 1 раза в неделю, но не более 1 раз в день</li> <li>* Ночные симптомы астмы чаще 2 раз в месяц</li> <li>* Обострения могут нарушать физическую активность и сон</li> <li>* Легкие персистирующие симптомы</li> <li>* ПСВ или ОФВ1 &gt; 80% от должного, вариабельность 20-30 %.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Ежедневные симптомы</li> <li>* Ночные симптомы &gt; 1 раза в неделю</li> <li>* Обострения нарушают работоспособность, физическую активность и сон</li> <li>* Ежедневный прием b2-агонистов короткого действия</li> <li>* ПСВ или ОФВ1: 60-80% от должного, вариабельность не менее 30 %.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Постоянно выраженные симптомы</li> <li>* Частые ночные симптомы</li> <li>* Частые обострения</li> <li>* Физическая активность значительно ограничена за счет астмы</li> <li>* ПСВ или ОФВ1 &lt; 60% от должного, вариабельность &gt; 30 %.</li> </ul>
<b>Ступень 1: Легкое эпизодическое течение</b>	<b>Ступень 2: Легкое персистирующее течение</b>	<b>Ступень 3: Течение средней тяжести</b>	<b>Ступень 4: Тяжелое течение</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Исключение контакта с провоцирующими агентами</li> <li>* Ингаляционные b2-агонисты короткого действия или натрия кромогликат перед физической нагрузкой или предстоящим воздействием аллергена</li> <li>* Противовоспалительная терапия может назначаться, как правило, в периоды обострений</li> <li>* Ингаляционные b2-агонисты короткого действия "по требованию" не более 3 раз в неделю.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Ингаляционные противовоспалительные средства ежедневно: натрия недокромил или натрия кромогликат (дети начинают с натрия кромогликата)</li> <li>* Или (если не достигнут контроль): любой ингаляционный стероид в стандартной дозе (беклометазона дипропионат или будесонид 100-400 мкг 2 раза в день, флутиказона пропионат 50-200 мкг 2 раза в день или флунизолид 250-500 мкг 2 раза в день)</li> <li>* Ингаляционные b2-агонисты короткого действия или альтернативные препараты "по требованию" не чаще 3-4 раз в сутки.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Увеличение суточной дозы противовоспалительных средств: любой ингаляционный стероид в высокой дозе (беклометазона дипропионат, будесонид или флунизолид до 2,0 мг в сут. в несколько приемов, флутиказона пропионат 0,4-1,0 мг в несколько приемов)</li> <li>* Или: ингаляционные стероиды в стандартной дозе в комбинации с ингаляционными пролонгированными b2-агонистами (сальметерол 50 мкг 2 раза в день или 12 мкг формотерола 2 раза в день людям старше 18 лет)</li> <li>* Бронходилататоры пролонгированного действия, в особенности для контроля ночных симптомов (перорально пролонгированные теофиллины, b2-агонисты). Возможно применение ингаляционных холинолитиков</li> <li>* Ингаляционные b2-агонисты короткого действия "по требованию" не чаще 3-4 раз в сутки.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Пероральные кортикостероиды, принимаемые ежедневно или по альтернирующей схеме; возможно применение альтернативных препаратов для уменьшения дозы стероидов</li> <li>* Регулярный прием высоких доз ингаляционных стероидов</li> <li>* Бронходилататоры пролонгированного действия, в особенности для контроля ночных симптомов (перорально пролонгированные теофиллины, пероральные и ингаляционные b2-агонисты</li> <li>* Возможно применение ингаляционных холинолитиков</li> <li>* Ингаляционные b2-агонисты короткого действия "по требованию" не чаще 3-4 раз в сутки</li> </ul>

Основой **базисной терапии** персистирующих форм БА (воздействие на основу болезни - хроническое персистирующее воспаление в дыхательных путях) являются противовоспалительные препараты (кромоны и ГКС). Они предназначены для длительной (3 мес и более) терапии. Терапевтический эффект их регулярного применения развивается спустя 2 недели и больше. Они не обладают прямым бронхорасширяющим действием и не эффективны для прекращения уже развившегося приступа удушья. Ингаляция этих препаратов (особенно порошковых форм) могут вызывать бронхоспазм. При исходной обструкции бронхов проявляется сложность "доставки" препарата на периферию. Во всех этих случаях ингаляции базисного препарата должна предшествовать ингаляция короткодействующего b2- агониста (за 15 мин).

В настоящее время принята ступенчатая схема лечения бронхиальной астмы (таблица 2). Объем терапии (ступень) соответствует тяжести течения заболевания. В случае если стабильного состояния не удастся добиться на текущей ступени увеличивают объем терапии ("шаг вверх"). По достижении и сохранении стабильных результатов в течение 3 месяцев можно снизить интенсивность терапии для установления минимальной степени медикаментозного воздействия, необходимого для поддержания контроля заболевания ("шаг вниз").

При легком эпизодическом течении БА (1 ступень) длительная базисная терапия не показана. Решающее значение имеет устранение контакта с аллергенами и др. провоцирующими факторами. Для купирования симптомов БА, а также профилактически используются короткодействующие b2-агонисты. Альтернативой этим препаратам могут быть комбинированные Дитек и Интал-Plus. При ухудшении состояния больных БА возможно проведение коротких курсов лечения кромонами. *Если ингаляция b2-агониста необходима более 1 раза в день, должно быть проведено профилактическое лечение БА согласно ступенчатой терапии.*

При легком персистирующем течении БА (2 ступень) показано длительное назначение базисных препаратов. Начинать

лечение можно с кромонов и, при их недостаточной эффективности, назначать иГКС (т.н. терапия "step up"), либо сразу с иГКС с последующим снижением их дозы и постепенным переходом на кромоны (т.н. терапия "step down"). Выбор лечебной тактики определяется конкретной клинической ситуацией, а также готовностью пациента к сотрудничеству. Показано, что использование подхода "step down" при проведении базисной противовоспалительной терапии у больных БА является наиболее предпочтительным, вследствие большей эффективности, быстрого наступления лечебного эффекта и, как следствие, повышения комплаенса. Данное положение не подлежит сомнению при лечении больных БА среднетяжелого и тяжелого течения (3 и 4 ступени). Однако у больных БА легкого течения, особенно детей и лиц молодого возраста возможно начало терапии с кромонов ввиду их большей безопасности, при условии правильной оценки тяжести состояния пациентов.

Длительное использование ингаляций кромогликата натрия позволяет уменьшить частоту обострений БА и снизить дозу принимаемых бронходилататоров. Частота приема зависит от эффективности проводимого лечения и обычно составляет 3-4 раза в день (по 20 мг порошка) с постепенной отменой. Успешность применения кромогликата у детей является более выраженной, чем у взрослых пациентов, однако у детей до 4 лет из-за сложности применения аэрозольных и порошковых форм ответ на данное лечение может быть недостаточным. Во всех подобных случаях в качестве альтернативного средства рекомендуется применять раствор препарата через небулайзер. Кромогликат малоэффективен в лечении астмы физического усилия, однако небольшие дозы препарата могут быть ингалированы за полчаса до предполагаемой физической нагрузки.

Фармакологическая активность недокромила натрия близка к таковой у кромогликата натрия, но, как считается, он обладает рядом преимуществ. Недокромил натрия обладает более широким спектром защитного действия, блокирует как раннюю, так и (в отличие от кромогликата) позднюю астматическую реакцию. Поэтому он оказывает терапевтический эффект в ряде случаев, резистентных к действию кромогликата. Недокромил-натрий обладает противокашлевым эффектом, что позволяет использовать его при неатопической форме астмы, связанной с непосредственным действием пневмораздражителей, при нейрогенной астме. Препарат лучше переносится больными, специальные приспособления для ингаляции (синхронер) позволяют использовать его при астме у детей дошкольного возраста.

Одной из загадок применения кромонов является отсутствие достаточной предсказуемости в результатах. При наличии очевидных показаний к применению, препарат может оказаться неэффективным, а в других случаях оказывает существенный эффект, несмотря на менее убедительные предпосылки к использованию. В связи с этим целесообразно проведение 4-6-недельного курса лечения с оценкой эффективности через 2-3 недели. В случае недостаточной эффективности возможна либо взаимозамена этих препаратов, либо подключение иГКС. Следует отметить, что в международных рандомизированных исследованиях преимущества недокромила натрия перед кромогликатом не доказаны. В конечном итоге выбор конкретного препарата определяется его переносимостью, эффективностью и индивидуальными предпочтениями врача и пациента.

В настоящее время эффективность комбинированных препаратов на основе кромонов и b2-агонистов (Дитек, Интал Plus) подвергнута сомнению, поскольку малая доза кромогликата натрия (1 мг) не позволяет обеспечить значимый противовоспалительный эффект. Поэтому монотерапия этими препаратами не показана даже при БА легкого персистирующего течения, как не показано и регулярное назначение короткодействующих b-агонистов. Они могут назначаться в составе комплексной терапии БА в режиме "по требованию" вместо других b2-агонистов при индивидуальных предпочтениях пациента. При назначении этих фиксированных комбинаций врач должен учитывать их более высокую стоимость, в сравнении с обычными короткодействующими b2-агонистами.

Лечение больных БА средней тяжести и тяжелого течения (3 и 4 ступени) предполагает обязательное назначение иГКС, как наиболее эффективных средств базисной терапии. К сожалению, бытующее неправильное отождествление иГКС и системных ГКС является причиной "стероидофобии" как со стороны больных, так и со стороны врачей. Вплоть до настоящего времени определяющим является принцип как можно более длительного воздержания от проведения гормонотерапии, по крайней мере, от приема таблетированных препаратов. Вместе с тем, анализ случаев смерти от астмы, указывает на их связь с "поздним" назначением гормональной терапии, когда лечение "отстает" от развития заболевания и проводится недостаточно энергично. Важным эффектом стероидных препаратов помимо подавления воспаления в дыхательных путях и клинических проявлений БА является их тормозящее влияние на процессы ремоделирования (необратимой перестройки) дыхательных путей. Это имеет большое значение для уменьшения инвалидизации и повышения качества жизни больных БА. Следует разъяснить больным, что риск системных побочных эффектов, характерный для таблетированных ГКС, выражен в минимальной степени даже при длительном применении высоких доз иГКС.

Наиболее эффективным подходом к базисному лечению больных БА на 3 и 4 ступенях является принцип терапии "step down". При этом у больных БА среднетяжелого течения в периоды ухудшения назначаются высокие (до максимальных) дозы иГКС с последующим их постепенным снижением до минимально достаточных. При тяжелом течении БА в периоды ухудшения увеличивается дозировка системных стероидов с последующей ее минимизацией, а иГКС назначаются в максимальных дозах на длительный период. Пациенты должны четко представлять, что для достижения устойчивого эффекта иГКС следует использовать регулярно и длительно. Уменьшение симптомов астмы при назначении (или увеличении дозировки) стероидов обычно происходит не ранее 5-7 дня терапии. Доза ингалируемых средств может быть уменьшена, когда симптомы астмы находятся под контролем на протяжении нескольких недель (общепринятый срок пересмотра объема терапии - 3 месяца).

Важной задачей лечения БА на 4 ступени наряду с достижением наилучших возможных для пациента результатов является снижение потребности в системных стероидах. При этом рекомендуется сочетать высокие дозы иГКС с минимальными индивидуально подобранными дозами системных ГКС, вводимых перорально, а также сочетать с различными группами пролонгированных бронхолитиков.

Следует учитывать ситуацию, связанную с появлением на отечественном рынке иГКС производства разных фирм. Врачу приходится сталкиваться с ситуацией, когда препараты с одинаковым активным началом по разному переносятся одним и тем же больным, как по выраженности лечебного, так и побочного эффектов. Часто недостаточный лечебный эффект удается повысить путем замены одного препарата на другой. Эквивалентные дозы различных иГКС систематизированы в таблице 3. Поскольку тактика применения иГКС рассчитана на месяцы лечения индивидуальный подбор препаратов при совместном участии врача и больного имеет большое значение для успеха терапии.



Таблица 3. Эквивалентные дозы ингаляционных ГКС (в мкг)\*

Название	Низкие	Средние	Высокие
Беклометазон	100-500	600-1000	1000-2000
Будесонид	100-500	500-800	800-1600
Флунизолид	250-1000	1000-2000	2000 и более
Флутиказон	50-250	250-500	500-1000 и более

**\* ПРИМЕЧАНИЕ.** Понятие эквивалентность доз иГКС в достаточной мере относительно, так как "доставка" препарата в глубокие отделы бронхиального дерева зависит от многих факторов: лекарственная форма (ДИ, порошок, ингаляция через небулайзер), использование вспомогательных устройств (спейсеры и т.п.), правильность техники ингаляции, способность пациента правильно выполнить дыхательный маневр, выраженность обструктивных нарушений, бронхоспастические реакции при ингаляции и т.д. Даже при правильном маневре дыхания (ингаляция во время глубокого вдоха с последующей задержкой дыхания на определенное время) внутрь бронхов проникает лишь 30-35% медикамента, при ином маневре дыхания (подача вещества до вдоха) - лишь около 15%, а при выраженной обструкции бронхов - не более 5%.

Как уже отмечалось, наиболее предпочтительными иГКС с точки зрения эффективности и безопасности являются препараты на основе флутиказона пропионата и будесонида. Однако следует учитывать их более высокую стоимость. Исключением являются относительно недорогие БУДЕСНИД ФОРТЕ, МИТЕ (Polfa) и БЕНАКОРТ (Пульмомед). Последний обладает преимуществом, поскольку выпускается в форме порошка. При высоком риске системных побочных эффектов, а также у детей предпочтение, видимо, следует отдавать более дорогому ФЛИКСОТИДУ (GlaxoWellcome), имеющему минимальную системную биодоступность. Важным преимуществом препарата для применения в педиатрической практике является наличие ингаляторов с различными дозировками (от 25 до 500 мкг). Это позволяет более гибко производить дозирование иГКС.

При назначении препаратов на основе наиболее популярного бекламетазона дипропионата предпочтение следует отдавать высокодозовым ингаляторам (БЕКЛАЗОН, БЕКЛОДЖЕТ, БЕКЛОКОРТ ФОРТЕ, БЕКЛОМЕТ-250, БЕКЛОФОРТЕ). Это позволит сократить число ингаляций, что немаловажно для многих пациентов, а также является экономически более эффективным. Низкодозовые ингаляторы применяются при необходимости назначения низких доз иГКС, в период их снижения и постепенной отмены. Наиболее "мягким" с точки зрения переносимости является АЛЬДЕЦИН (Schering-Plough). Положительной чертой ИНГАКОРТА (Boehringer Ingelheim) является возможность его приобретения в комплекте со спейсером при относительно невысокой цене. Однако подобным преимуществом обладает и БЕКЛОДЖЕТ (Prespharm).

При необходимости применения высоких доз иГКС в форме ДИ целесообразно использовать высокообъемные спейсеры, увеличивающие проникновение препарата в воздухоносные пути и одновременно уменьшающие его оседание в ротоглотке. Детям младшего возраста препараты вводятся с помощью аэрозольного ингалятора через спейсер с лицевой маской (например "Бибихалер").

Местные побочные эффекты иГКС, как правило, профилактируются путем полоскания рта после ингаляции, либо взаимозаменяемой препаратов. Умеренные дозы иГКС не вызывают супрессии коры надпочечников, а также не влияют на метаболизм костной ткани, однако при назначении их детям рекомендуется контролировать рост ребенка. Максимальные дозы иГКС ассоциированы с подавлением функции коры надпочечников, поэтому пациенты, получающие высокие дозы стероидов, должны иметь стероидную карту и нуждаются в кортикостероидном прикрытии во время эпизода стресса. Системная терапия таблетированными препаратами может быть также необходима во время инфекций или при возрастании бронхоконстрикции, когда необходимы высокие дозы, а доступ ингалируемого лекарственного средства в мелкие бронхи снижен.

У больных, длительное время получавших системные стероиды, может быть предпринята попытка перевода на ингаляционные формы препарата, однако эта замена должна быть постепенной с поэтапной отменой системной терапии. В редких случаях при переводе пациентов с системных ГКС на ингаляционную терапию могут проявляться состояния, сопровождающиеся гиперэозинофилией, а также могут проявляться аллергические реакции (в т.ч. аллергический ринит, экзема), которые раньше были подавлены системными препаратами. В подобных ситуациях рекомендуется проводить симптоматическое лечение антигистаминными и/или противоаллергическими средствами для местного применения, в т.ч. ГКС для местного применения.

Бронходилататоры являются средствами **симптоматической терапии БА**, поскольку существенно не влияют на активность воспаления в бронхах. Как уже упоминалось, наиболее эффективными и наиболее популярными у больных БА препаратами для купирования острых симптомов астмы являются короткодействующие b2-агонисты. В настоящее время их принято назначать больным БА в режиме "по требованию", а не для регулярного приема. Что касается выбора b2-адреномиметика короткого действия, при нынешнем соотношении цен на фармацевтическом рынке можно рекомендовать сальбутамол, не уступающий фенотеролу по бронхолитической активности.

При назначении больным БА короткодействующих b2-агонистов, как и других бронходилататоров, следует помнить ряд ключевых положений. Временное облегчение состояния на фоне применения бронхолитиков создает у больного ложную видимость благополучия и возможности самостоятельного управления ходом заболевания. Это может явиться причиной злоупотреблений за счет многократного превышения оптимальной дозы и, как следствие, вести к развитию толерантности к ним, увеличению бронхиальной гиперреактивности, нарастанию обструктивных нарушений и повышению частоты и тяжести обострений БА. Поэтому применение бронхолитиков **не должно подменять** назначение средств базисной противоастматической терапии. В противном случае они будут "маскировать" развитие и прогрессирование воспалительного процесса. Частое применение бронхолитиков свидетельствует о неудовлетворительном контроле заболевания. Не случайно **соотношение: применяемые средства базисной терапии / бронхолитики** является важнейшей характеристикой качества лечения БА. При правильном лечении БА потребности в короткодействующих b2-агонистах, применяемых в режиме "по требованию", быть не должно (или она минимальна).

Альтернативными бронхолитиками у больных БА являются ингаляционные холинолитики, применяемые, однако, значительно реже. Отдельно хотелось бы остановиться на **общих показаниях для преимущественного применения холинолитиков при БА:**

- являются средством выбора при преобладании признаков бронхита, служащего клиническим эквивалентом астмы, в первую очередь, у пожилых людей, в т.ч. "поздняя астма" (важно использовать препараты совместно с муколитическими и отхаркивающими средствами);
- при "кашлевой астме" (кашель как эквивалент приступа астмы), при бронхиальной обструкции, провоцируемой физической нагрузкой, холодом, вдыханием пыли, газов;
- при бронхообструктивном синдроме с выраженной бронхореей ("влажная астма");
- у больных БА с противопоказаниями к назначению  $\beta_2$ -адреностимуляторов (например, БА в сочетании с заболеваниями ССС); холинолитики более эффективны для профилактики, чем для "снятия" уже развившегося бронхоспазма;
- при психогенной астме и особенностях гормонального фона (предменструальная астма, сочетание астмы с тиреотоксикозом) применение комплекса холинолитических и успокаивающих средств имеет преимущество по сравнению с  $\beta$ -адреномimetиками;
- как антидот при ошибочном назначении больному  $\beta$ -блокаторов (при этом  $\beta$ -адреномimetики действуют на уже заблокированные рецепторы и поэтому не снимают спазм).

Пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты в последнее время находят все более широкое применение в схемах базисной терапии БА. При совместном назначении с ИГКС они демонстрируют высокую эффективность в обеспечении длительного контроля над симптомами БА, в том числе профилактики ночных приступов, а также эффективны при астме "физического усилия". Добавление пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов к проводимой кортикостероидной терапии БА позволяет существенно уменьшить дозу последних, обеспечив при этом даже более эффективный контроль заболевания. В этой связи комбинированное применение ИГКС с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами на сегодняшний день считается "**золотым стандартом**" лечения персистирующих форм БА. Эти препараты рекомендуют назначать уже со 2 ступени терапии. Назначение пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов может быть альтернативой увеличению дозировки ИГКС при недостаточном контроле заболевания.

Особо нужно подчеркнуть, что эти препараты не должны использоваться "по требованию", и для дополнительного контроля симптомов на фоне этой терапии должны назначаться  $\beta_2$ -агонисты короткого действия.

Учитывая высокую эффективность пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов, нельзя забывать, что их назначение не замещает терапию кортикостероидами. Данное положение должно быть обязательно донесено до больных. В этой связи наиболее перспективным является назначение фиксированных комбинаций (Серетид и Симбикорт). Помимо экономических преимуществ и уменьшения числа ингаляторов применение этих препаратов не позволит пациенту отказаться от ИГКС. В будущем, видимо, можно прогнозировать более широкое распространение именно комбинированных (на основе ИГКС и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов) препаратов. На сегодняшний день лимитирующим фактором к их широкому применению является высокая цена.

При назначении длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов следует учесть, что по эффективности и безопасности сальметерол и формотерол сравнимы, и выбор препарата зависит только от предпочтений врача и пациента, а также стоимости. Относительно недорогим вариантом терапии является сочетание ИГКС БЕКЛОДЖЕТА (Prespharm) с пролонгированным  $\beta_2$ -агонистом САЛЬМЕТЕРОМ (Dr. Reddy's Laboratories). По своей эффективности он не уступает более дорогим вариантам сочетанной терапии. В то же время в ряде случаев САЛЬМЕТЕР хуже переносится больными в сравнении с СЕРЕВЕНТОМ (GlaxoWellcome).

### **Тактика лечения больных с обострениями БА**

Для выбора лечебной тактики важное значение имеет правильная оценка тяжести обострения БА (таблица 4).

**Таблица 4.** Классификация обострений бронхиальной астмы по степени тяжести

Признаки	Легкая	Средней тяжести	Тяжелая	Жизнеугрожающее обострение
Физическая активность	Сохранена	Ограничена	Резко снижена или отсутствует	Резко снижена или отсутствует
Экспираторная одышка	При ходьбе	При разговоре	В покое	В покое
Разговорная речь	Сохранена	Больной произносит отдельные фразы	Больной произносит отдельные слова	Отсутствует
Сознание	Больной может быть возбужден	Больной, как правило, возбужден	Больной возбужден	Заторможенность, спутанность сознания, может быть кома
Частота дыхания	Повышена	Повышена	Повышена (более 30 в 1 мин)	Повышена или замедлена
Участие вспомогательной мускулатуры в дыхании, втяжение яремной ямки	Обычно нет	Часто	Всегда	Парадоксальное торакоабдоминальное дыхание
Свистящие хрипы	В конце выдоха	Громкие, в течение всего выдоха	Громкие, в течение всего выдоха и вдоха	Отсутствуют, дыхание поверхностное, "немое" легкое
Пульс, раз в мин	Менее 100	100-120	Более 120	Брадикардия
ПОС, % к должн. или лучшим индивидуальным значениям	Более 80	50-80	Менее 50	Менее 33
PO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	Более 80	60-80	Менее 60	Менее 60, цианоз
PCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	Менее 45	Менее 45	Более 45	Более 45
SaO <sub>2</sub> , %	Более 95	91-95	Менее 90	Менее 90

**Примечание.** При наличии хотя бы одного критерия более тяжелого обострения состояние больных может быть оценено как более тяжелое; тяжелое обострение (*acute severe asthma*) соответствует термину "астматический статус 1-й стадии, жизнеугрожающее обострение (*life threaten asthma*) - термину "астматический статус 2-й стадии", наличие комы - термину "астматический статус 3-й стадии", которые распространены в отечественной литературе.

В качестве средств первого ряда для лечения обострения БА используются б<sub>2</sub>-адреномиметики короткого действия. Препаратом выбора при этом считается сальбутамол. Ингаляция осуществляется через небулайзер (по 2,5 либо 5 мг - в зависимости от тяжести) или дозированный ингалятор с большим спейсером. В случае отсутствия эффекта повторное введение этих средств возможно с интервалом 20 мин трижды в течение 1 ч. Окончательное суждение о тяжести обострения у больного можно сделать после оценки эффективности б<sub>2</sub>-адреноагонистов. При легких обострениях БА этих мероприятий, с последующей коррекцией (назначением) базисной терапии достаточно и госпитализация не требуется.

При обострении **средней тяжести** введение б<sub>2</sub>-агонистов через небулайзер (трижды в течение первого часа) дополняют назначением системных стероидов и оксигенотерапией. При хорошем ответе на терапию через 1 ч больной может быть оставлен дома. Он должен продолжать ингаляции б<sub>2</sub>-агонистов (через ДИ со спейсером или небулайзер) и принимать системные ГКС в течение 7-14 дней с последующей коррекцией базисной терапии. Если в течение часа проводимого лечения эффект неполный или отсутствует больному показана госпитализация. К небулайзерной терапии добавляют ингаляции ипратропиума бромидом (АТРОВЕНТА), либо используют БЕРОДУАЛ (по 20-60 капель - в зависимости от тяжести), что предпочтительнее. Продолжают проводить системную стероидную терапию, кислородотерапию, при отсутствии противопоказаний используют в/в введения эуфиллина.

При **тяжелом и жизнеугрожающем обострении** БА больные подлежат немедленной госпитализации в специализированное отделение или переводу в отделение реанимации. Мероприятия первой помощи включают введение БЕРОДУАЛА через небулайзер (по 40-60 кап), раннее назначение высоких доз системных стероидов и кислородотерапию. При отсутствии эффекта осуществляют внутривенную инфузию эуфиллина (если больной ранее не получал теофиллины длительного действия) или инъекции тербуталина (Бриканила). В последующем продолжают введение системных (в/в или per os) ГКС каждые 2 ч, проводят ингаляции бронхолитиков через небулайзер и кислорода (каждые 20 мин в течение 2-3 часов), инфузионную терапию с эуфиллином, коррекцию электролитных нарушений. При отсутствии эффекта терапии жизнеугрожающего обострения БА рассматривается вопрос о проведении ИВЛ.

После купирования обострения в стационаре необходимо продолжить лечение системными ГКС в течение 7-14 дней и осуществить подбор (коррекцию) базисной терапии БА.

В последние годы появились данные о возможности применения при лечении обострения БА высоких доз иГКС, вводимых с помощью компрессорного небулайзера. На отечественном фармацевтическом рынке иГКС в виде суспензии для небулайзерной терапии представлены ПУЛЬМИКОРТом (Astra). При нетяжелых обострениях БА они нередко могут быть альтернативой системным стероидам. Эффективность такого подхода подтверждена в педиатрической практике. Преимуществом является минимизация системных побочных эффектов, однако, следует учитывать более высокую стоимость лечения.

## ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

Хронический обструктивный бронхит - заболевание, характеризующееся хроническим диффузным воспалением бронхов, ведущее к прогрессирующему нарушению вентиляции по обструктивному типу и проявляющееся кашлем, одышкой и выделением мокроты, не связанными с поражением других систем и органов. **Основным признаком** заболевания является генерализованная медленно прогрессирующая необратимая бронхиальная обструкция с нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности. Необратимая бронхиальная обструкция характеризуется как распространенное сужение бронхов, наблюдающееся более года и не поддающееся лечению бронхорасширяющими средствами, а также кортикостероидами. Критерием прогрессирования обструкции бронхов является ежегодное снижение показателя ОФВ1 более чем на 50 мл в год. В зрелом возрасте в норме (у здоровых людей) отмечается ежегодное снижение ОФВ1 в пределах 30 мл в год.

Для выбора лечебной тактики и определения прогноза заболевания большое значение имеет классификация ХОБ по степени тяжести (таблица 5).

**Таблица 5.** Классификация хронического обструктивного бронхита по степени тяжести

Степень тяжести	Основные клинические признаки	Функциональные показатели
Легкая	Непостоянный кашель. Одышка лишь при интенсивной физической нагрузке или отсутствует.	ОФВ1 > 70% от должн. величин
Средняя	Постоянный кашель, наиболее выраженный по утрам; скудная мокрота. Одышка при умеренной физической нагрузке. Рассеянные сухие хрипы.	ОФВ1 - 50-69% от должн. величин. Транзиторные эпизоды гипоксии (после физической нагрузки). Признаки перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ.
Тяжелая	Постоянный кашель. Одышка при минимальной нагрузке или в покое. Цианоз; участие вспомогательной мускулатуры в дыхании. Дистанционные хрипы. Признаки правожелудочковой недостаточности.	ОФВ1 < 50% от должн. величин. Гипоксия, гиперкапния. Признаки легочного сердца на ЭКГ. Утомление дыхательной мускулатуры. Эритроцитоз. Рентгенологические признаки эмфиземы легких.

**Цель лечения ХОБ** - снижение темпов прогрессирования заболевания, ведущего к нарастанию бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности, уменьшение частоты и продолжительности обострений, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни. Контроль эффективности терапии осуществляется путем ежегодного мониторинга ОФВ1 (темпы снижения).

Следует помнить, что терапия не приводит к излечению ХОБ, а ослабляет его симптомы, подавляет потенциально летальные обострения и является попыткой замедлить прогрессирование заболевания. Данный фактор существенно снижает комплаенс, что требует кропотливой работы с больными и разъяснения реальных целей лечения. Единственным способом значимо улучшить прогноз заболевания является отказ от курения.

Основой базисной терапии ХОБ являются бронхолитические препараты, назначаемые ступенчато, в зависимости от степени тяжести заболевания (см. табл. 6). При этом предпочтение отдается применению именно ингаляционных форм бронхолитиков. Назначение базисной терапии на длительный срок является обязательным. Все остальные средства и методы должны применяться только в сочетании со средствами базисной терапии.

**Таблица 6.** Лечение больных ХОБ вне обострения (поддерживающая терапия)

Степень тяжести	Бронходилататоры	Антибактериальные средства	Муколитики, секретолитики	Кортикостероиды	Оксигенотерапия
Легкая	М-холинолитики <b>периодически</b>	Вакцинация при частых рецидивах	При явлениях мукостаза	Не требуются	Не требуется
Средняя	М-холинолитики <b>постоянно</b> , b2-агонисты <b>при необходимости</b> . Метилксантины (по показаниям)	Вакцинация при инфекционных рецидивах более 2 раз в год	При явлениях мукостаза	При неэффективности максимальн. доз бронхолитиков	Не требуется
Тяжелая	М-холинолитики + b2-агонисты <b>постоянно</b> , метилксантины, применение небулайзеров	Не требуются	При явлениях мукостаза	При неэффективности максимальн. доз бронхолитиков	Длительная малопоточная оксигенотерапия при PaO <sub>2</sub> ниже 60 мм рт. ст.

Препаратами первого ряда общепризнанны М-холинолитики. Они назначаются, начиная с 1 степени терапии ХОБ. Их ингаляционное назначение обязательно при всех степенях тяжести заболевания. Данное обстоятельство связано с тем, что парасимпатический тонус является единственным обратимым компонентом бронхообструкции при ХОБ. Во многих исследованиях показано, что холинолитики более эффективны для лечения ХОБ, чем  $\beta_2$ -агонисты.

При ХОБ легкой степени тяжести (1 степень) назначения антихолинэргических препаратов обычно бывает достаточно. Их назначают преимущественно в период ухудшения состояния. Длительность их применения не должна быть менее 3 недель. Показано, что назначение холинолитиков короткими курсами уже приводит к улучшению бронхиальной проходимости.

Начиная со 2 степени терапии (ХОБ средней степени тяжести) холинолитики применяют постоянно. Рекомендуется оценка эффективности препарата при 3-недельном его использовании, т.к. результаты острого бронходилатационного теста с холинолитиками бывают недостаточно информативными. Уменьшение выраженности клинической симптоматики и увеличение ОФВ1 на 15% и более за 3 недели характеризуют эффективность применения ипратропиума бромида. При недостаточной эффективности терапии возможно увеличение дозы ингаляционных холинолитиков. Однако в таких случаях не всегда удается достигнуть достаточного контроля бронхиальной обструкции при использовании монотерапии холинолитиками. У больных этой категории обычно эффективна комбинация холинолитиков с  $\beta_2$ -агонистами. В таких ситуациях предпочтение следует отдавать комбинированным препаратам (БЕРОДУАЛ, КОМБИВЕНТ). Уже на этой степени терапии рекомендуется использовать модификации способов доставки аэрозолей (спейсеры, небулайзеры). В последние годы стал накапливаться положительный опыт сочетанного применения холинолитиков с  $\beta_2$ -агонистами пролонгированного действия (например, с сальметеролом).

У больных ХОБ тяжелого течения (3 степень) при недостаточной эффективности максимально допустимых доз комбинаций М-холинолитиков с  $\beta_2$ -агонистами базисная бронхолитическая терапия дополняется пролонгированными метилксантинами (регос).

Поскольку биомаркерами воспаления при ХОБ являются нейтрофилы эффективность кортикостероидной терапии при этом заболевании, в отличие от БА, существенно ниже. Показанием для кортикостероидной терапии при ХОБ (3, реже 2 степень) является неэффективность максимальных доз средств базисной терапии (бронходилататоров). Эффективность кортикостероидов в качестве средств, уменьшающих выраженность бронхиальной обструкции у больных ХОБ, неодинакова, и в большинстве случаев они неэффективны. Лишь у 10-30% пациентов при их применении улучшается бронхиальная проходимость. На сегодняшний день невозможно предсказать, даст ли пациент ответ на долгосрочную терапию препаратами этой группы.

Для того, чтобы решить вопрос о целесообразности систематического применения кортикостероидов, следует провести пробную пероральную терапию: 20-30 мг/сутки из расчета 0,4-0,6 мг/кг (по преднизолону) в течение 3 недель. Нарастание ответа на бронхолитики в бронходилатационном тесте на 10% от должных величин ОФВ1 или увеличение ОФВ1 по крайней мере, на 200 мл за это время свидетельствуют о положительном влиянии кортикостероидов на бронхиальную проходимость и могут быть основанием для длительного их применения.

В ряде случаев при положительном ответе на тест-терапию кортикостероидами рекомендуют назначение ИГКС. Однако следует помнить, что ответ даже на высокие дозы ИГКС может отличаться от ответа на перорально вводимые препараты. В настоящее время при лечении ХОБ предпочтение отдается пероральному пути введения этих препаратов. При решении вопроса о проведении длительной стероидной терапии следует учитывать широкий спектр побочных эффектов, среди которых особое место принадлежит общей стероидной миопатии (в т.ч. и дыхательной мускулатуры). Применение стероидов может способствовать прогрессированию эмфиземы. Осложнением ингаляционного применения ГКС могут выступать грибковая и бактериальная суперинфекция дыхательных путей. Минимальный риск побочных эффектов имеет краткосрочное применение высоких доз системных стероидов с последующей отменой. Видимо, такой тактике в периоды обострения заболевания должно отдаваться предпочтение.

Таким образом, в настоящее время не существует общепринятой точки зрения на тактику применения системных и ингаляционных ГКС при ХОБ. В конечном счете практическому врачу приходится взвешивать ожидаемый эффект от их применения и риск побочных действий, в том числе влияние на прогноз.

При тяжелом течении ХОБ с целью коррекции дыхательной недостаточности (при  $PaO_2 < 60$  мм рт.ст,  $SaO_2 < 85\%$ ) является обязательным применение еще одного метода ингаляционной терапии - длительной (до 18 часов в сут) малопоточной оксигенотерапии как в стационарных условиях, так и на дому. Это единственный метод лечения, позволяющий значительно улучшить качество жизни таких больных. Для ее проведения используются концентраторы кислорода различных фирм. К сожалению, лимитирующим фактором для широкого применения этого эффективного метода лечения в амбулаторных условиях является высокая стоимость оборудования.

#### *Тактика лечения больных с обострениями ХОБ*

Основными принципами лечения обострения ХОБ (табл. 7) являются интенсификация бронходилатирующей терапии и назначение антибактериальных средств по показаниям. Интенсификация бронходилатирующей терапии достигается как увеличением доз, так и модификацией способов доставки препаратов: использование спейсеров, небулайзеров (предпочтительнее), а при тяжелой обструкции и внутривенное введение лекарственных препаратов. Расширяются показания к назначению системных кортикостероидов (регос или в/в). При тяжелом и среднетяжелом обострениях нередко требуется использование методов коррекции повышенной вязкости крови - гемодилюция. Проводится лечение декомпенсированного легочного сердца.

**Таблица 7.** Лечение обострения ХОБ

Степень тяжести ХОБ	Анти-бактериальные средства	Бронхо-дилататоры	Кортикостероиды	Гемодилюция	Муколитики	Оксигенотерапия
<b>Легкая</b>	При признаках инфекционного процесса	М-холинолитики (увеличение дозы) + b2-агонисты	Не требуются	Не требуется	Назначаются	Не требуется
<b>Средняя</b>	При признаках инфекционного процесса	М-холинолитики + b2-агонисты (небулайзер), метилксантины (возможно в/в)	При неэффективности максимальных доз бронхолитиков перорально или в/в	При повышении НЬ более 150 г/л, эритроцитаферез, дезагреганты	Назначаются	При снижении РаО <sub>2</sub> ниже 65 мм рт. ст., малопоточная через маску или носовой катетер.
<b>Тяжелая</b>	При признаках инфекционного процесса	М-холинолитики + b2-агонисты (небулайзеры или в/в), метилксантины (возможно в/в)	При неэффективности максимальных доз бронхолитиков, перорально или в/в	Эритроцитаферез, дезагреганты	Назначаются	Малопоточная через маску или носовой катетер.

Дозирование бронхолитиков производится с учетом тяжести состояния и риска побочных эффектов (мониторирование состояния ССС, уровня К<sup>+</sup> и пр.). Обычно рекомендуется их введение через небулайзер с интервалом 4-6 часов в течение 24-48 часов, до клинического улучшения: препараты сальбутамола по 2,5-5 мг, БЕРОТЕК по 1-1,5 мг, БРИКАНИЛ по 5-10 мг, АТРОВЕНТ по 500 мг или БЕРОДУАЛ по 2-4 мл (40-80 кап). При выраженной вязкости мокроты возможно ингаляционное применение муколитиков через небулайзер (ЛАЗОЛВАН, АМБРОБЕНЕ, АМБРОГЕКСАЛ) после предварительного введения бронхолитиков.

В случае неэффективности комплекса перечисленных мероприятий решается вопрос о необходимости применения ИВЛ. При этом небулайзер может быть включен в контур аппарата ИВЛ.

#### **ИНГАЛЯЦИОННАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**

К числу методов ингаляционной физиотерапии больных ХОЗЛ, хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике и относящихся к числу базисных, относятся галотерапия и галоингаляционная терапия. Научным обоснованием к их применению была спелеотерапия - лечение в условиях микроклимата соляных пещер. В галокамерах моделируются основные параметры микроклимата подземных пещер. Основным действующим лечебным фактором является сухой высокодисперсный аэрозоль хлорида натрия. При попадании респираторной фракции аэрозоля в терминальные отделы бронхиального дерева за счет осмотического эффекта происходит активация дренажной функции бронхов, увеличивается количество отделяемой мокроты. С одной стороны это способствует устранению одного из компонентов бронхообструкции (гипер-дискринического), а с другой - существенно повышается эффективность базисной медикаментозной терапии (ингалируемые лекарственные средства воздействуют непосредственно на очищенную слизистую бронхиального дерева). Выявлены также противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты сухого аэрозоля хлорида натрия. Все это способствует положительной динамике клинических показателей у больных ХОЗЛ и консолидации достигнутой ремиссии.

Галокамеры рассчитаны на проведение процедуры одновременно у 4-8 человек, количество процедур на курс - 12-16. Распыление аэрозоля хлорида натрия осуществляется с помощью галогенератора. Процедура продолжается в течение 45 мин и сопровождается прослушиванием музыки для дополнительной психорелаксации. Важное значение имеет использование галокомплексов последнего поколения (производство ЗАО "АЭРОМЕД", Россия), которые позволяют создавать и поддерживать на заданном уровне на протяжении всей процедуры необходимые параметры аэродисперсной среды (концентрация сухого аэрозоля NaCl, температура, влажность и пр.). Галокамеры оборудуются в стационарах и поликлиниках (требуют выделения специальных помещений). Галоингаляционная терапия - это полноценная реализация методики галотерапии в упрощенном и существенно более дешевом варианте. Проводится с помощью настольного галоингалятора "ГАЛОНЕБ" (производство ЗАО "АЭРОМЕД", Россия). Ингаляции сухого аэрозоля NaCl осуществляются через мундштук или (при сопутствующем рините) - через маску. Продолжительность процедуры 15 мин, количество процедур на курс 12-14. Возможно использование галоингалятора непосредственно у постели больного и в домашних условиях.

Методики галотерапии и галоингаляционной терапии являются реабилитационными. Курс лечения назначается только после купирования обострения ХОЗЛ, после стабилизации состояния больных. При отборе пациентов для проведения такого лечения следует учитывать наличие клинических признаков дискринии. К таким признакам относятся:

- постоянное затруднение отхождения мокроты повышенной вязкости в небольшом количестве;
- ухудшение клинического состояния, приступы затрудненного дыхания или удушья, с затрудненным отделением небольшого количества мокроты;
- наличие в анамнезе эпизодов отхождения большого количества мокроты, облегчавших состояние больного;
- малопродуктивный кашель приступообразного характера, сопровождавшийся дистантными хрипами;
- недостаточная клиническая эффективность бронхоспазмолитических и отхаркивающих средств;

- выслушивание сухих, преимущественно низкотоновых хрипов, изменявших свою локализацию и интенсивность после покашливания.

Важным условием эффективности методов ингаляционной физиотерапии является подбор больному адекватной базисной медикаментозной терапии.

Таким образом, применение различных методов ингаляционной терапии играет решающую роль на всех этапах лечения больных ХОЗЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г., Цой А.Н., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // Русский мед. журнал. - 2001. - Т. 9, №1. - С. 9-34.
2. Бронхиальная астма / под ред. Г.Б. Федосеева. - СПб : Мед. информ. агентство, 1996. - 464 с.
3. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия : Совместн. докл. Нац. ин-та "Сердце, Легкие, Кровь" и Всемир. Орг. здравоохранения : Пер. с англ. - [М.] : Всерос. науч. о-во пульмонологов, 1996. - XVIII, 165 с. - (Прил. к журн. Пульмонология).
4. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система) // Аллергология. - 1999. - прил. №1. - 40 с.
5. Емельянов А.В. Использование небулайзерной терапии для оказания неотложной помощи больным обструктивными заболеваниями легких : Пособие для врачей. - СПб. - 2001. - 32 с.
6. Орлов А.В. Техническое обеспечение ингаляционной терапии / Аллергология. - 1998. - № 2. - С. 51-55.
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М. : ОУПЕЕ-АстраФармСервис, 2000. - 1408 с.
8. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакодинамика стимуляторов  $\beta_2$ -адренергических рецепторов // Пульмонология. - 2001. - № 4. - С. 112-118.