

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	9
Список сокращений и условных обозначений	10
Глава 1. История ингаляционной терапии (С.Н. Авдеев)	13
Источники ингаляционной терапии	13
Керамические ингаляторы (XIX в.)	14
Первые атомайзеры и небулайзеры (вторая половина XIX в.)	16
Противоастматические сигареты и порошки	17
Ручные небулайзеры, ранние электрические и компрессорные небулайзеры (1930–1940 гг.)	19
Первые дозированные порошковые и аэрозольные ингаляторы (1940–1950 гг.)	20
Успехи в аэрозольной медицине: теоретические модели	22
Непрямая оценка легочной депозиции	24
Методы измерения частиц	24
Сцинтиграфия	26
Фармакокинетические и фармакодинамические исследования	27
Монреальский протокол 1987 г.	27
Заключение	28
Список литературы	29
Глава 2. Основные принципы аэрозольной медицины (С.Н. Авдеев)	33
Введение	33
Физические основы аэрозольной медицины	33
Факторы, определяющие эффективность использования ингаляционных устройств	38
Выбор ингаляционного устройства	42
Список литературы	44
Глава 3. Небулайзеры (С.Н. Авдеев)	49
Введение	49
Устройство и принцип действия небулайзеров	50
Факторы, влияющие на эффективность функционирования небулайзеров	59
Показания к применению небулайзеров	62
Инновации в небулайзерной терапии	64
Принципы обработки и дезинфекции небулайзеров	66
Список литературы	69
Глава 4. Дозированные аэрозольные ингаляторы (С.Н. Авдеев)	73
Введение	73
Основные свойства	73
Достоинства и недостатки	74

Бесфреоновые дозированные аэрозольные ингаляторы	77
Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом	78
Комбинация дозированных аэрозольных ингаляторов со спейсерами	79
Технология ко-суспензий (co-suspension)	82
Список литературы	84
Глава 5. Экстремелкодисперсные дозированные аэрозольные ингаляторы (В.В. Архипов)	88
Введение	88
Размер частиц и уровень депозиции	88
Бесфреоновые аэрозоли	89
Проблема терапии малых дыхательных путей	93
Экстремелкодисперсные аэрозоли	94
Проблемы, связанные с применением экстремелкодисперсных аэрозолей	96
Заключение	99
Список литературы	99
Глава 6. Дозированные порошковые ингаляторы (С.Н. Авдеев)	103
Введение	103
История развития дозированных порошковых ингаляторов	103
Типы дозированных порошковых ингаляторов	104
Дозированные порошковые ингаляторы для однократного использования	108
Функционирование дозированных порошковых ингаляторов	108
Инспираторное сопротивление дозированных порошковых ингаляторов	110
Депозиция препарата при использовании дозированных порошковых ингаляторов	116
Вариабельность дозы препарата	117
Предпочтение пациента	117
Список литературы	118
Глава 7. Основные характеристики современных дозированных порошковых ингаляторов (С.Н. Авдеев, В.В. Архипов)	124
Введение	124
Турбухалер (Turbuhaler)	124
Мультидиск	125
Аэролайзер (Aerolizer)	126
Хандихалер (Handihaler)	127
Изихейлер (Easyhaler)	127
Твистхейлер (Twisthaler)	128
Бризхалер (Breezhaler)	129
Эллипта (Ellipta)	130
Дженуэйр (Genuair)	130

Спиромакс (Spiromax)	131
Некстхалер (NEXThaler)	132
Список литературы	133
Глава 8. Ингалятор Респимат (Respimat) (С.Н. Авдеев, В.В. Архипов)	138
Введение	138
Основные характеристики	138
Мнение пациента об ингаляторе Респимат	141
Респимат и скорость инспираторного потока	142
Выводы	145
Список литературы	145
Глава 9. Принципы адекватного выполнения ингаляции (В.В. Архипов, Н.Б. Лазарева)	149
Введение	149
Как препараты попадают в дыхательные пути	150
Требования к ингаляции через дозированные аэрозольные ингаляторы	153
Требования к ингаляции через порошковые ингаляторы	154
Особенности капсульных дозированных порошковых ингаляторов	158
Выбор ингалятора	159
Список литературы	160
Глава 10. Проблемные аспекты доставки препаратов в дыхательные пути (В.В. Архипов)	164
Доставка препаратов в дыхательные пути у детей	164
Неадекватная скорость вдоха	169
Список литературы	172
Глава 11. Клиническая фармакология агонистов β_2-адренорецепторов (В.В. Архипов)	175
Классификация	175
Механизм действия и фармакодинамика	176
Фармакокинетика	181
Взаимодействия	181
Нежелательные лекарственные реакции	181
Применение при беременности и лактации	182
Список литературы	182
Глава 12. Клиническая фармакология антихолинергических препаратов (В.В. Архипов)	186
Введение	186
Механизм действия блокаторов м-холинергических рецепторов	187
М-холинорецепторы и селективность препаратов	189
Продолжительность действия	192

Начало эффекта	193
Фармакокинетика	194
Нежелательные эффекты	194
Особенности некоторых антихолинергиков	195
Список литературы	201
Глава 13. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикоидов (В.В. Архипов)	208
Введение	208
Геномные эффекты глюкокортикоидов	208
Соотношение доза—эффект	212
Внегеномные эффекты глюкокортикоидов	213
Время наступления эффекта	214
Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов	215
Терапевтическое действие ингаляционных глюкокортикоидов у больных астмой и хронической обструктивной болезнью легких	215
Абсорбция ингаляционных глюкокортикоидов с поверхности bronхов, их биодоступность и период полувыведения	217
Объем распределения ингаляционных глюкокортикоидов	221
Связь с белками плазмы	221
Эстерификация	222
Нежелательные лекарственные реакции ингаляционных глюкокортикоидов	222
Ингаляционные глюкокортикоиды и риск развития пневмонии	223
Особенности некоторых ингаляционных глюкокортикоидов	225
Список литературы	231
Глава 14. Небулайзерная терапия бронходилататорами при обструктивных заболеваниях легких (С.Н. Авдеев)	239
Введение	239
Небулайзерная терапия при обострении бронхиальной астмы	240
Небулайзерная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких	243
Заключение	249
Список литературы	250
Глава 15. Небулайзерная терапия глюкокортикоидами: место в лечении заболеваний дыхательных путей (С.Н. Авдеев)	254
Введение	254
Выбор оптимального устройства доставки	255
Особенности применения небулизированного будесонида при стабильном течении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких	257

Небулизированный будесонид при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких	262
Побочные эффекты небулизированных глюкокортикоидов	275
Список литературы	277
Глава 16. Ингаляционная мукоактивная терапия (С.Ю. Чикина)	281
Введение	281
N-ацетилцистеин	282
Амброксол	285
Дорназа альфа	287
Гипертонический раствор натрия хлорида	290
Заключение	294
Список литературы	295
Глава 17. Аэрозольные антибиотики при инфекциях нижних дыхательных путей (С.Н. Авдеев)	300
Предпосылки для использования аэрозольной антибиотикотерапии	300
Выбор антибиотиков для аэрозольной антибиотикотерапии	301
Побочные эффекты аэрозольных антибиотиков	304
Легальные аспекты терапии аэрозольными антибиотиками	305
Вентилятор-ассоциированная пневмония	305
Ингаляционная антибактериальная терапия при бронхоэктазах	309
Ингаляционная терапия антибиотиками у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	321
Аэрозольные антибиотики в посттрансплантационный период	323
Список литературы	324
Глава 18. Ингаляционная терапия муковисцидоза (Е.Л. Амелина, С.А. Красовский)	333
Введение	333
Муколитическая ингаляционная терапия	334
Ингаляционная антибактериальная терапия	337
Заключение	339
Список литературы	340
Глава 19. Небулайзерная терапия илопростом при легочной гипертензии (С.Н. Авдеев)	345
Введение	345
Ингаляционный илопрост: основные свойства	346
Неконтролируемые исследования по изучению илопроста у больных легочной артериальной гипертензией	347
Использование илопроста при легочной артериальной гипертензии в качестве монотерапии	349

Использование илопроста при легочной артериальной гипертензии в виде комбинированной терапии	352
Долгосрочные исследования, посвященные илопросту, у пациентов с легочной артериальной гипертензией	353
Илопрост при легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких	355
Илопрост при легочной гипертензии у больных легочным фиброзом	356
Илопрост при легочной гипертензии у больных саркоидозом	358
Заключение	359
Список литературы	359
Глава 20. Ингаляционная терапия во время искусственной вентиляции легких (С.Н. Авдеев)	362
Введение	362
Дозированные аэрозольные ингаляторы	362
Небулайзеры	364
Оптимальная техника аэрозольной терапии во время искусственной вентиляции легких	367
Эффективность бронходилататоров во время искусственной вентиляции легких	372
Список литературы	374
Глава 21. Ингаляционная терапия во время неинвазивной вентиляции легких (С.Н. Авдеев)	377
Роль неинвазивной вентиляции легких в современной терапии	377
Общие принципы аэрозольной терапии во время респираторной поддержки	378
Особенности неинвазивной вентиляции легких	381
Доклинические исследования	383
Клинические исследования	386
Методы оптимизации и безопасности аэрозольной терапии во время неинвазивной вентиляции легких	389
Заключение	390
Список литературы	390

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ МУКОВИСЦИДОЗА

Е.Л. Амелина, С.А. Красовский

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз — это моногенное заболевание, главным патогенетическим фактором которого является повышение вязкости секрета экзокринных желез. Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине МВ, определяя ее прогноз у 95% больных [1].

В результате дефекта работы белка трансмембранного регулятора МВ CFTR нарушается транспорт ионов хлора через клеточную мембрану, увеличиваются абсорбция ионов натрия и поступление в клетку воды, что вызывает дегидратацию слизи на поверхности бронхиального эпителия. Вырабатываемый в бронхах секрет обезвоживается и становится более густым и вязким, тогда как уровень очистки (клиренса) на поверхности реснитчатого эпителия резко снижается. Обезвоженный бронхиальный секрет — благоприятная среда для патогенных бактерий, которые инфицируют респираторную систему больных с раннего возраста [2].

Присоединение респираторной инфекции запускает порочный круг «бронхиальная обструкция — респираторная инфекция — нейтрофильное воспаление — бронхиальная обструкция» и прогрессирующее гнойное поражение легких определяет тяжесть состояния большинства пациентов. Основными возбудителями инфекции легких у больных МВ, являются *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [3, 4]. В первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка. Хроническое инфицирование ДП *Pseudomonas aeruginosa* приводит к ухудшению клинического состояния больного, снижению респираторной функции, повышает риск смерти от МВ [5, 6].

Характерной особенностью инфекционно-воспалительного процесса в легких больных МВ является его непрерывно-рецидивирующее течение на фоне стойких изменений бронхиальной стенки с формированием

множественных БЭ [7]. Накопление вязкого инфицированного секрета усиливает бронхиальную обструкцию и воспалительную реакцию, ведет к дальнейшему повреждению ДП и неуклонному ухудшению респираторной функции. Бронхиальная обструкция — главное функциональное проявление болезни легких при МВ. Снижение бронхиальной проходимости вызвано утолщением слизистой оболочки в результате активного нейтрофильного воспаления, скоплением гнойного и вязкого бронхиального секрета, также у многих пациентов имеет место бронхоспазм.

Бронхиальную обструкцию при МВ можно снизить с помощью бронходилататоров и муколитиков в сочетании с приемами кинезитерапии, а также активной антибактериальной терапии. Препараты всех этих групп имеют ингаляционную форму и включены в программу базисной терапии МВ. Ингаляционная терапия обеспечивает доставку лекарственных препаратов непосредственно в просвет бронхов, создавая в бронхиальном секрете высокие концентрации препарата при низком их уровне в сыворотке крови [8–10], что позволяет назначать ингаляционную терапию длительно, значительно снижая риск системного токсического воздействия.

МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Муколитики — обязательная, патофизиологически обусловленная составляющая лечения МВ, обеспечивающая разжижение патологически вязкой мокроты больного и очищение бронхиального дерева. При МВ оправдано сочетанное применение различных групп муколитических препаратов, особенно при тяжелом течении заболевания.

Дорназа альфа — препарат, созданный специально для муколитической терапии МВ. Это генно-инженерный муколитик ДНКаза, который фрагментирует длинные цепи ДНК, высвобождающиеся из разрушенных ядер нейтрофилов, накапливающиеся в бронхиальном секрете, и таким образом улучшает реологические свойства мокроты [11]. Высокая концентрация ДНК, в основном нейтрофильной, является одним из основных факторов вязкости патологического инфицированного секрета бронхов. Дорназа альфа вызывает гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных, что значительно снижает ее вязко-эластические свойства и улучшает МЦК. Доза — 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы — 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) 1 раз в сутки. С 1992 г. в мире проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности этого реком-

бинантного фермента у больных МВ [12–14]. Показано, что длительное лечение дорназой альфа (от 2 до 4 лет) снижает частоту обострений бронхолегочного процесса, значительно замедляет регресс $ОФВ_1$ у больных МВ, а также улучшает нутритивный статус. В группе взрослых больных аналогичные результаты были получены Hodson [15]: снижение частоты обострения на 28% при однократной ингаляции в сутки и на 37% при двукратной ингаляции в сутки. Противовоспалительное действие дорназы альфа доказано снижением концентрации нейтрофильной эластазы и IL-8 в мокроте, отмечено также уменьшение процентного содержания нейтрофилов, концентрации нейтрофильной эластазы и IL-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Опосредованное антибактериальное действие дорназы альфа связано с повреждающим воздействием на биофильм мукоидной синегнойной палочки [16]. Из побочных эффектов терапии дорназой альфа отмечены фарингит, ларингит, ринорея, бронхоспазм и гипертермия. Побочные эффекты имеют преходящий характер и редко требуют отмены лечения [14].

Ингаляции 7% раствором натрия хлорида повышают концентрацию соли в бронхиальном секрете, что благодаря осмотическому эффекту приводит к его активному увлажнению и улучшению функции мукоцилиарного транспорта, снижает частоту обострений бронхолегочного процесса и риск инфицирования [17]. По данным проведенных исследований, ингаляционное введение гипертонического раствора приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта и функции легких больных по сравнению с контрольной группой. Отмечая положительную динамику $ОФВ_1$ у пациентов, получавших лечение гипертоническим раствором, авторы указывают на высокую вариабельность результатов и значительную (до 30%) частоту побочных эффектов в виде кашля и бронхоспазма [18–20].

Добавление 0,1% раствора гиалуроновой кислоты (Гианеб[®]) обеспечивает защиту слизистой оболочки ДП от раздражающего действия соли в высокой концентрации, а также увеличивает увлажняющие свойства раствора [21].

Сухой порошок маннитола для ингаляций также обладает осмотическим действием и задерживает жидкость в секрете, покрывающем слизистую оболочку бронхов. После ингаляций маннитол остается на поверхности ДП и создает осмотический градиент, способствующий продвижению воды в просвет ДП [22]. Изначально сухой порошок маннитола использовался в качестве диагностического теста по определению бронхиальной гиперреактивности при БА. Австралийские ученые

доказали, что маннитол также усиливает МЦК у пациентов с астмой и у здоровых людей [23, 24].

Способность маннитола улучшать дренаж ДП привела к его использованию в качестве терапевтического средства для лечения больных МВ [25]. Международные исследования по оценке эффекта от ингаляции сухого порошка маннитола на функцию легких при МВ показали устойчивый клинический эффект [26, 27]. Перед началом терапии больные МВ проходят тест на переносимость маннитола с постепенным увеличением дозы от 40 до 400 мг. Рекомендуется также ингаляция бронходилататоров перед применением маннитола из-за риска возникновения бронхоспазма [28].

Эффективность муколитической терапии во многом зависит от качества проводимой кинезитерапии. Кинезитерапия — комплекс мероприятий, направленных на мобилизацию и эвакуацию мокроты из бронхиального дерева. Традиционные методики — перкуSSIONный массаж и постуральный дренаж — много лет являлись основой дренажных процедур при МВ [29, 30]. Однако с возрастом пациентов растет их потребность в независимости, в том числе возможности проводить кинезитерапию без посторонней помощи. В связи с этим разработаны методики самостоятельных упражнений: аутогенный дренаж, цикл активного дыхания, хаффинг. Используется также флаттер, усиливающий вибрацию бронхиальной стенки, и PEP-система (positive expiratory pressure) для создания положительного давления на выдохе и предотвращения экспираторного коллапса. Существуют работы, показывающие преимущество последней методики (PEP-система) перед традиционными методиками [31] и флаттер-терапией [32] по критерию стабилизации респираторной функции.

Ингаляционные муколитики, применяемые при лечении острых и хронических бронхитов (N-ацетилцистеин, амброксол и их аналоги), назначаются и при лечении МВ. Действие N-ацетилцистеина связано со способностью его сульфгидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполаризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи. При ингаляционном введении он способствует снижению вязкости секрета. Мультицентровые исследования по применению ингаляционного N-ацетилцистеина не проводились, препарат в рекомендации европейского консенсуса не включен. Однако в моноцентровом исследовании с участием 253 пациентов выявлены хорошая переносимость препарата и достоверное снижение деградации респираторной функции в основной группе [33]. Отмечен не только муколитический эффект N-ацетил-

цистеина: его применение значительно улучшило проникновение молекул-носителей гена *CFTR* сквозь мокроту к клеткам бронхиального эпителия больных МВ [34].

Амброксол при лечении МВ используется как муколитическое средство и как стимулятор синтеза сурфактанта [35]. Результаты контролируемых исследований об эффективности препарата у больных МВ в настоящее время не опубликовано.

ИНГАЛЯЦИОННАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Ингаляционная антибактериальная терапия назначается как самостоятельно, так и в дополнение к парентеральной антибактериальной терапии и терапии, назначаемой внутрь, при МВ для достижения более высокой концентрации препаратов в бронхиальном секрете. Тактика ингаляционной антибактериальной терапии при МВ описана в консенсусах [36] и ряде литературных обзоров [37–40]. Разработаны специальные ингаляционные формы (растворы и порошки для ингаляций) для тобрамицина, коллистиметата натрия, Азтреонама лизина[®], амикацина, фосфомицина, левофлоксацина, ципрофлоксацина.

В России в настоящее время широко используются ингаляционные формы тобрамицина и коллистиметата натрия. Для ингаляции антибиотиков в форме раствора рекомендуется использовать компрессорные ингаляторы, а также электронные небулайзеры, распыляющие жидкости методом просеивания через мельчайшие отверстия в металлической мембране [mesh (сито)-технология] [41]. Для тобрамицина и коллистиметата натрия разработана и зарегистрирована также порошковая ингаляционная форма.

Тобрамицин эффективен в отношении синегнойной палочки и других грамотрицательных бактерий, за исключением штаммов *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* spp., также он действует на штаммы *Enterococcus* и *Staphylococcus*. Раствор тобрамицина для ингаляций хорошо переносится, в клинических исследованиях не отмечено нефротоксичности и значительной ототоксичности, однако слабый или умеренный преходящий шум в ушах возникал чаще у пациентов, получавших раствор тобрамицина для ингаляций, чем в группе плацебо [42]. Применение раствора тобрамицина для ингаляций рекомендовано национальными и международными руководствами по лечению инфекции легких, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Терапия в дозе 300 мг дважды в сутки курсами по 4 нед с 4-недельными перерывами рекомендуется пациентам с МВ, у которых имеет место хроническая инфекция

ДП, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*. Результаты РКИ показали, что у таких пациентов регулярные ингаляции тобрамицина приводят к увеличению ОФВ_1 , массы тела, снижению частоты госпитализаций и парентерального применения других антисинегнойных антибиотиков, временной нетрудоспособности и улучшению качества жизни. Результаты ретроспективного анализа большой группы пациентов с МВ, включенных в американский регистр, выявили, что ингаляционная терапия тобрамицином приводит также к снижению смертности больных [43–46].

Тобрамицин в сухом порошке для ингаляций состоит из частиц, содержащих действующее вещество (ПульмоСферы). ПульмоСферы упакованы в капсулы и распыляются из активируемого дыханием портативного порошкового ингалятора. Каждая капсула с сухим порошком тобрамицина содержит 28 мг активного вещества. Время, необходимое для ингаляции одной дозы (4 капсулы), составляет 6 мин, что на 14 мин меньше, чем для ингаляции раствора [47–51]. Порошковый тобрамицин и раствор тобрамицина для ингаляций имеют сходную фармакокинетику, что было доказано в многоцентровом рандомизированном открытом когортном исследовании. [52]. Простота использования, сокращение времени на лечение и минимальный уход за устройством доставки препарата увеличивают приверженность больных к лечению. К сдерживающим факторам для эффективного использования порошкового ингалятора можно отнести зависимость от инспираторного потока пациента, в связи с чем назначение данного вида ингаляторов имеет ряд ограничений у детей (назначается согласно инструкции после 6 лет) и у ослабленных пациентов [49, 53].

Колистиметат натрия в ингаляциях применяется у больных МВ для лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, более 20 лет, однако контролируемых исследований мало. Исследование 40 пациентов с МВ показало, что ингаляция коллистиметата натрия уменьшает симптоматику и замедляет деградацию показателей респираторной функции. В сочетании с приемом ципрофлоксацина внутрь ингаляционный коллистиметат натрия приводил к эффективной эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* на 24 мес у более чем 80% пациентов с МВ, получавших эрадикационную терапию [54]. При сравнении коллистиметата натрия с тобрамицином в форме раствора для ингаляций последний показал большую эффективность по улучшению респираторной функции, хотя все препараты достоверно уменьшали степень инфицирования мокроты *Pseudomonas aeruginosa* [55, 56]. Больные МВ в целом хорошо переносят коллистиметат натрия, однако возможна бронхоконстрикция, особенно

у больных астмой или гиперреактивностью ДП [57, 58]. В 2013 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого исследования по безопасности применения новой формы колистиметата натрия в виде порошка, применяемого через порошковый ингалятор [59].

Следует отметить ингаляционный азтреонам (Азтреонама лизин[®]) — это не зарегистрированная в России, но применяемая в единичных случаях лекарственная форма для ингаляционной терапии синегнойной инфекции у больных МВ. Азтреонам — синтетический антибиотик монобактамного ряда (моноциклический β -лактам), активный в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, устойчивый к действию большинства β -лактамаз. Азтреонам лизин[®] безопасен при ингаляции, в то время как азтреонама с L-аргинином, используемый для внутривенного введения, может вызывать воспаление ДП при длительной ингаляционной терапии [60]. В двойном слепом рандомизированном исследовании азтреонама в дозе 75 мг 3 раза в сутки в лечении больных МВ сравнивался с плацебо. Выявлено значительное улучшение клинических симптомов, функциональных показателей (ОФВ₁) и степени инфицированности ДП *Pseudomonas aeruginosa*. Количество нежелательных явлений было сопоставимо в обеих группах [61]. Доказана также безопасность и эффективность ингаляционного азтреонама при 18-месячном применении у детей с МВ [62]. Назначение троекратной ингаляции препарата в течение дня может снизить комплаенс, однако объем препарата составляет 1 мл, и время ингаляции через электронный небулайзер eFlow составляет ~1 мин, значительно меньшее время, чем привычные ингаляции 4–5 мл препарата через компрессорный ингалятор.

Ежедневная муколитическая и антибактериальная ингаляционная терапия больного МВ строится следующим образом: процедуры начинаются с ингаляции бронходилататора, если это показано, затем — ингаляции муколитика, затем через 10–15 мин — кинезитерапия и откашливание, после паузы — ингаляция антибиотика. Этот комплекс ингаляций и упражнений следует проводить не менее 2 раз в сутки в составе постоянной базисной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ингаляционная муколитическая и антибактериальная терапия занимает существенное место в ежедневной терапии больных муковисцидозом, имеет доказательную базу и улучшает прогноз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dodge J.A. A millennial view of cystic fibrosis // *Dev. Period Med.* 2015. Vol. 19, N 1. P. 9–13.
2. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачёва М.В., Крылова Н.А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России // *Пульмонология.* 2017. Т. 27, № 2. С. 298–301.
3. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом // *Журн. микробиол.* 2010. № 1. С. 15–20.
4. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Microbes and outcomes in cystic fibrosis // *Clin. Microbiol. Rev.* 2011. Vol. 24. P. S1–S70.
5. Al-Aloul M., Crawley J., Winstanley C., Hart C.A. et al. Increased morbidity associated with chronic infection by an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain in CF patients // *Thorax.* 2004. Vol. 59. P. 334–336.
6. Pressler T., Bohmova C., Conway S. et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report // *J. Cyst. Fibros.* 2011. Vol. 10, suppl. 2. P. S75–S78.
7. Hilliard T.N., Regime N., Shute J.K. et al. Airway remodeling in children with cystic fibrosis // *Thorax.* 2007. Vol. 62, N 12. P. 1074–1080.
8. Smith A.L., Ramsey B.W., Hedges D.L. et al. Safety of aerosol tobramycin administration for 3 month to patients with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 1989. Vol. 7. P. 265–271.
9. Le Conte P., Potel G., Peltier P. et al. Lung distribution and pharmacokinetics of aerosoled tobramycin // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. Vol. 147. P. 1279–1282.
10. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Толстова В.Д. и др. Особенности бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе — этиопатогенез и терапия // *РМЖ.* 2007. Т. 15, № 4. С. 1–6.
11. Волков И.К. Возможности использования дорназы альфа (пульмозим) в детской пульмонологии // *Пульмонология.* 2004. № 4. С. 113–117.
12. Amelina E., Cherniak A., Voznesenskiy N. et al. The effect of daily inhaled DNase in adult patients with cystic fibrosis // *Neth. J. Med.* 1999. Vol. 54, suppl. s81. P. 228.
13. Dentice R., Elkins M. Timing of Dornase alfa Inhalation for Cystic Fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group. May 2011. doi: 10.1002/14651858.CD007923.pub2.
14. McKenzie S.G., Chowdhury S., Strandvik B., Hodson M.E. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 2007. Vol. 42, N 10. P. 928–937.
15. Hodson M.E., Shah P.L. DNase trials in cystic fibrosis // *Eur. Respir. J.* 1995. Vol. 8. P. 1786–1791.

16. Капранов Н.И., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А. и др. Клиническое значение рекомбинантной человеческой ДНКазы (Пульмозим) в комплексной терапии больных муковисцидозом // Рос. педиатр. журн. 2001. № 3. С. 26–31.
17. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354, N 3. P. 241–250.
18. Elkins M.R., Robinson M., Rose B. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis // N. Engl. J. Med. 2006. 354, N 3. P. 229–240. doi: 10.1056/NEJMoa043900.
19. Rosenfeld M., Davis S., Runback L. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: short-term tolerability, adherence, and safety // *Pediatr. Pulmonol.* 2011. Vol. 46, N 7. P. 666–671.
20. Dellon E.P., Donaldson S.H., Johnson R., Davis S.D. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 2008. Vol. 43, N 11. P. 1100–1106.
21. Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. Ингаляция комбинированного препарата 7% гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1% гиалуроновой кислоты в составе комплексной терапии больных муковисцидозом: результаты российского наблюдательного исследования // *Пульмонология.* 2018. Т. 28, № 4. С. 436–445.
22. Clunes M.T., Boucher R.C. Front-runners for pharmacotherapeutic correction of the airway ion transport defect in cystic fibrosis // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008. Vol. 8, N 3. P. 292–299.
23. Anderson S.D., Brannan J., Spring J. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol. 156. P. 758–765.
24. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D. et al. Inhalation of dry powder mannitol increases mucociliary clearance // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P. 2449–2454.
25. Jaques A., Daviskas E., Turton J. A. et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis // *Chest.* 2008. Vol. 133, N 6. P. 1388–1396.
26. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 38, N 5. P. 1071–1080.
27. Amelina E., Flume P., Krasko V. et al. Phase 3 randomised controlled study of the efficacy and safety of inhaled mannitol in adults with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* 2018. Vol. 17. P. S25.
28. Горинова Ю.В., Красовский С.А., Симонова О.И., Амелина Е.Л. Ингаляционный маннитол — новый муколитический препарат для лечения муковисцидоза // *Пульмонология.* 2016. Т. 26, № 6. С. 760–765.
29. Desmond K.J., Schwenk W.F., Thomas E. et al. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis // *J. Pediatr.* 1983. Vol. 103. P. 538–542.

30. Reisman J.J., Rivington-Law B., Corey M. et al. Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis // *J. Pediatr.* 1988. Vol. 113. P. 632–636.
31. McIlwaine P.M., Wong L.T., Peacock D. et al. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis // *J. Pediatr.* 1997. Vol. 131. P. 570–574.
32. McIlwaine P.M., Wong L.T., Peacock D. et al. Long-term comparative trial of positive expiratory pressure versus oscillating positive expiratory pressure (flutter) physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis // *J. Pediatr.* 2001. Vol. 138. P. 845–850.
33. Laguna T.A., McNamara J., Zhang L., Demirel N. The effect of long term use of inhaled N-acetylcysteine on cystic fibrosis lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195. Abstr. A6142.
34. Suk J.S., Boylan N.J., Trehan K., Tang B.C. et al. N-acetylcysteine enhances cystic fibrosis sputum penetration and airway gene transfer by highly compacted DNA nanoparticles // *Mol. Ther.* 2011. Vol. 19, N 11. P. 1981–1989.
35. Ratjen F., Wonne R., Posselt H.G. et al. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis // *Eur. J. Pediatr.* 1985. Vol. 144. P. 374–378.
36. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия» // *Педиатрия.* 2014. Т. 93, № 4.
37. Campbell P.W. III, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis // *Chest.* 1999. Vol. 116. P. 775–788.
38. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A., Mueller G. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. P. 680–689.
39. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. Review. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: best practice guidelines // *J. Cyst. Fibros.* 2014. Vol. 13. P. 23–42.
40. Doring G., Flume P., Heijerman H., Elborn J.S. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies // *J. Cyst. Fibros.* 2012. Vol. 11. P. 461–479.
41. Heijerman H.G., Westerman E., Conway S.P., Touw D.J. et al.; and the Consensus Working Group. Inhaled medication and inhalation devices for lung diseases in patients with cystic fibrosis: a European consensus // *J. Cyst. Fibros.* 2009. Vol. 8, N 5. P. 295–315.
42. Ramsey B.W., Pepe M., Quan J., Otto K. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340, N 1. P. 23–30.
43. Sawicki G.S., Signorovitch J.E., Zhang J., Latremouille-Viau D. et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation

- solution // *Pediatr. Pulmonol.* 2012. Vol. 47, N 1. P. 44–52. doi: 10.1002/ppul.21521.
44. Parkins M.D., Elborn J.S. Tobramycin Inhalation Powder: a novel drug delivery system for treating chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis // *Expert Rev. Respir. Med.* 2011. Vol. 5, N 5. P. 609–622.
 45. Mazurek H., Chiron R., Varoli G. et al. Efficacy on lung function and safety of multiple courses of tobramycin 300mg/4mL nebulizer solution (Bramitob®) in patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: results from a 48-week follow-on phase // *J. Cyst. Fibr0s.* 2012. Vol. 11. P. S74.
 46. Gibson R.L., Emerson J., Mayer-Hamblett N., Burns J.L. et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 2007. Vol. 42. P. 610–623.
 47. Geller D.E., Weers J., Heurding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2011. Vol. 24, N 4. P. 175–182.
 48. Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial // *J. Cyst. Fibros.* 2011. Vol. 10, N 1. P. 54–61.
 49. Konstan M.W., Geller D.E., Minic P. et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial // *Pediatr. Pulmonol.* 2011. Vol. 46, N 3. P. 230–238.
 50. Tiddens H.A.W.M., Standaert T.E., Challoner P. et al. Effect of dry powder inhaler resistance on the inspiratory flow rates and volumes of cystic fibrosis patients of six years and older // *J. Aerosol Med.* 2006. Vol. 19, N 4. P. 456–465.
 51. Geller D.E., Konstan M.W., Smith J. et al. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety // *Pediatr. Pulmonol.* 2007. Vol. 42, N 4. P. 307–313.
 52. Chuchalin A., Amelina E., Bianco F. Tobramycin for inhalation in cystic fibrosis: beyond respiratory improvements // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 22, N 6. P. 526–532. doi: 10.1016/j.pupt.2009.06.001.
 53. Geller D.E., Weers J., Heurding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2011. Vol. 24, N 4. P. 175–182.
 54. Jensen T., Pedersen S.S., Garne S. et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection // *J. Antimicrob. Chemother.* 1987. Vol. 19. P. 831–838.
 55. Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R.W. A randomized clinical trial of nebulized tobramycin or colistin in cystic fibrosis // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20. P. 658–664.
 56. Adeboyeke D., Scott S., Hodson M.E. Open follow-up study of tobramycin nebulizer solution and colistin in patients with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* 2006. Vol. 5. P. 261–263.

57. Alothman G.A., Ho B., Alsaadi M.M., Ho S.L. et al. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis // *Chest*. 2005. Vol. 127. P. 522–529.
58. Cunningham S., Prasad A., Collyer L., Carr S. et al. Bronchoconstriction following nebulized colistin in cystic fibrosis // *Arch. Dis. Child*. 2001. Vol. 84. P. 432–433.
59. Schuster A., Haliburn C., Doring G. et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study // *Thorax*. 2013. Vol. 68. P. 344–350.
60. McCoy K.S., Quittner A.L., Oermann C.M., Gibson R.L. et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis // *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 2008. Vol. 178. P. 921–928.
61. Retsch-Bogart G.Z., Quittner A., Montgomery A.B. et al. Phase 3 trial (AIR-CF1) measuring improvement in respiratory symptoms in patients with cystic fibrosis following treatment with aztreonam lysine for inhalation // *Pediatr. Pulmonol*. 2007. Vol. 42, suppl. 30. P. 310.
62. Oermann C.M., Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L. et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol*. 2010. Vol. 45. P. 1121–1134.