

Е.Л. Амелина¹, И.К. Ашерова², И.К. Волков³, Т.Е. Гембицкая⁴, Е.К. Гинтер⁵, Н.А. Ильенкова⁶,
Н.И. Капранов⁵, И.П. Каримова⁷, Н.Ю. Каширская⁵, Е.И. Кондратьева⁵, М.Н. Костылева⁸,
С.А. Красовский¹, Н.Б. Мерзлова⁹, Л.П. Назаренко¹⁰, Л.С. Намазова-Баранова^{3,11}, А.Ф. Неретина¹²,
В.С. Никонова⁵, А.В. Орлов¹³, С.С. Постников⁸, Т.А. Протасова¹⁴, С.Ю. Семькин⁵, Д.Ф. Сергиенко¹⁵,
О.И. Симонова^{3,11}, И.Д. Успенская¹⁶, М.Ю. Чернуха¹⁷, Л.А. Шабалова⁵, И.А. Шагинян¹⁷, В.Д. Шерман⁵

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

² Детская клиническая больница № 1, Ярославль, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

⁴ НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

⁶ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

⁷ Челябинская областная детская клиническая больница, Российская Федерация

⁸ Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

⁹ Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера, Российская Федерация

¹⁰ НИИ медицинской генетики, Томск, Российская Федерация

¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

¹² Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Российская Федерация

¹³ Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁴ Кемеровская областная клиническая больница, Российская Федерация

¹⁵ Астраханская государственная медицинская академия, Российская Федерация

¹⁶ Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии, Российская Федерация

¹⁷ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

Координаторы: Н.И. Капранов¹, Е.И. Кондратьева¹, Н.Ю. Каширская¹

Проект национального консенсуса* «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Ингаляционная терапия» (печатается с сокращениями)

Контактная информация:

Каширская Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: +7 (499) 320-60-90, e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Статья поступила: 25.11.2014 г., принята к печати: 26.12.2014 г.

Ингаляционный путь введения препаратов для лечения поражения легких при муковисцидозе обладает высокой эффективностью. В настоящем согласительном документе (консенсусе) представлены обобщенные данные по ингаляционному применению бронходилататоров, муколитиков, противовоспалительных препаратов, включая глюкокортикоиды, рекомендованных к применению у больных муковисцидозом всех возрастных категорий на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: муковисцидоз, ингаляционная терапия, бронходилататоры, муколитики, дорназа альфа, гипертонический раствор, глюкокортикоиды.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 95–101)

* Обсуждение текста консенсуса проходило в рамках XI Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее» 24–25 мая 2013 г. (Москва); заседаний научного совета экспертов Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» 14 февраля 2013 г., 24 апреля 2014 г. (Москва); Школы практического врача «Современные технологии диагностики и терапии при муковисцидозе» 15 мая 2014 г. (Москва); XIII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 21 октября 2014 (Москва).

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИЦИДОЗЕ

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое наследственное заболевание, которое передается по аутосомно-рецессивному типу и встречается преимущественно у лиц европеоидной расы. Без адекватного лечения это заболевание значительно сокращает продолжительность и качество жизни пациентов. Клинически МВ характеризуется поражением дыхательной системы, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, гепатобилиарными осложнениями, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике, а также снижением репродуктивной функции. Прогноз заболевания в подавляющем большинстве случаев определяется степенью выраженности поражения бронхолегочной системы.

Поражение легких развивается как следствие мутации гена *МВТР* (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости). Несмотря на то, что функция *МВТР* до конца не установлена, принято считать, что он является частью цАМФ-зависимого хлорного канала, который регулирует транспорт натрия и хлора через клеточную мембрану. Нарушение функции белка *МВТР* в эпителиальных клетках бронхиального дерева блокирует транспорт ионов хлора и увеличивает абсорбцию ионов натрия, приводит к снижению или полному прекращению секреции жидкости через апикальную мем-

брану эпителиальных клеток. В результате бронхиальный секрет обезвоживается и становится более густым и вязким. Это способствует снижению степени очистки (клиренса) реснитчатого эпителия. Повышенная осмолярность, вязкость секрета создают условия для присоединения и колонизации микроорганизмов, развития хронической бактериальной инфекции, гиперпродукции медиаторов воспаления, усугубления бронхиальной обструкции [1, 2].

В развитии «порочного круга» (обструкция — воспаление — инфекция — обструкция) важную роль играет диффузная обструкция бронхов мелкого калибра, которая возникает в результате обтурации просвета аномально густым и вязким секретом и активирует каскад реакций, стимулирующих повышение содержания провоспалительных белков в легких у больных МВ [3]. Асептическое воспаление в этих случаях предшествует инфекции.

В настоящее время известно, что ингаляционный путь введения препаратов для лечения поражения легких при МВ обладает высокой эффективностью [1, 4]. При МВ применяют ингаляции бронходилататоров, муколитиков, при необходимости — глюкокортикоиды и антибактериальные препараты. Выбор ингаляционного антибактериального средства определяется видом патогенного микроорганизма и рассматривается нами отдельно [1].

При МВ важно соблюдать последовательность этапов ингаляционной терапии, которую часто проводят в ком-

Ye.L. Amelina¹, I.K. Asherova², I.K. Volkov³, T.Ye. Gembitskaya⁴, Ye.K. Ginter⁵, N.A. Il'yenkova⁶, N.I. Kapranov⁵, I.P. Karimova⁷, N.Yu. Kashirskaya⁵, Ye.I. Kondrat'yeva⁵, M.N. Kostyleva⁸, S.A. Krasovsky¹, N.B. Merzlova⁹, L.P. Nazarenko¹⁰, L.S. Namazova-Baranova^{3, 11}, A.F. Neretina¹², V.S. Nikonova⁵, A.V. Orlov¹³, S.S. Postnikov⁸, T.A. Protasova¹⁴, S.Yu. Semykin⁵, D.F. Sergienko¹⁵, O.I. Simonova^{3, 11}, I.D. Uspenskaya¹⁶, M.Yu. Chernukha¹⁷, L.A. Shabalova⁵, I.A. Shaginyan¹⁷, V.D. Sherman⁵

Coordinators: N.I. Kapranov¹, Ye.I. Kondrat'yeva¹, N.Yu. Kashirskaya¹

¹ Pulmonology Research Institute, Moscow, Russian Federation

² Children's Clinical Hospital No.1, Yaroslavl, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

⁴ Pulmonology Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation

⁵ Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁶ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation

⁷ Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Russian Federation

⁸ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁹ E.A. Vagner Perm State Academy of Medicine, Russian Federation

¹⁰ Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation

¹¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

¹² N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Russian Federation

¹³ St. Olga Municipal Children's Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁴ Kemerovo Regional Clinical Hospital, Russian Federation

¹⁵ Astrakhan State Medical Academy, Russian Federation

¹⁶ Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Paediatric Gastroenterology, Russian Federation

¹⁷ N.F. Gamaleya Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

The National Consensus Project* «Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, and Therapy». Section «Inhalation Therapy» (Abridged)

The pulmonary drug administration for the treatment of a pulmonary affection in cystic fibrosis is highly effective. This consensus document summarizes data on inhalation intake of bronchodilators, mucolytics, anti-inflammatory drugs, including glucocorticoids, recommended for use in cystic fibrosis patients of all age groups in the territory of the Russian Federation.

Key words: cystic fibrosis, inhalation therapy, bronchodilators, mucolytics, dornase alfa, hypertonic saline, glucocorticoids.

(*Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2014; 13 (6): 95–101)

плексе с кинезитерапией [1, 5]: на первом этапе — ингаляции с бронхолитиками с целью максимально увеличить просвет бронхов для адекватной вентиляции легких и удаления мокроты из бронхиального дерева; на втором — ингаляции с муколитиками (они могут выполняться сразу после ингаляций бронхолитиков) для разжижения мокроты и более легкой эвакуации ее во время занятия; на третьем — кинезитерапия (комплекс дыхательных упражнений) с максимальным удалением мокроты из дыхательных путей; на четвертом — ингаляции с антибиотиком через компрессионный ингалятор или в форме порошка через специальное устройство (по показаниям); на пятом этапе возможна ингаляция глюкокортикоидов (по показаниям).

БРОНХОДИЛАТАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Хроническое воспаление неизбежно ведет к повреждению бронхолегочных структур. В ответ на воспаление стенки бронхов утолщаются, в них увеличивается число гладкомышечных клеток, причем в большей степени это выражено в периферических дыхательных путях [6]. Респираторная аллергия у больных МВ встречается в 48–60% случаев [6], а бронхиальная астма — у 1/3 больных [7].

Бронходилататоры у детей с МВ следует применять только по потребности. Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия являются препаратами выбора для купирования бронхоспазма при обострении астмы, обструктивном бронхите. Частая потребность в них (более 3–4 раз/сут) является признаком недостаточного контроля над заболеванием и диктует необходимость исключения бронхиальной астмы. Назначать β_2 -агонисты быстрого действия (сальбутамол, фенотерол) лучше через спейсер большого объема (у детей раннего возраста используется лицевая маска). При тяжелом приступе, остром бронхоспазме и в первые годы жизни предпочтение отдают небулайзерной терапии. Используют растворы β_2 -агонистов быстрого действия — сальбутамол, фенотерол, комбинированные препараты — β_2 -адреномиметики в сочетании с М-холиноблокаторами, которые позволяют усилить бронхорасширяющее действие и существенно уменьшить суммарную дозу β_2 -адреномиметиков (ипратропия бромида и фенотерола гидробромида; ипратропия бромида и сальбутамол сульфата) [8]. Препараты применяют для ингаляций в возрастных дозировках, добавляя 1,5–2,0 мл физиологического раствора (NaCl 0,9%). Эффективность антихолинергических препаратов ипратропия бромида при МВ не доказана. Действие при МВ тиотропия бромида — преимущественного блокатора M_3 -холинорецепторов — продолжает изучаться, но доказательная база по нему также отсутствует.

При сохраняющихся эпизодах затрудненного дыхания (одышки, удушья) в течение суток и пробуждениях в ночные и предутренние часы предпочтение отдают комбинированным препаратам, которые предназначены для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов [9]. Согласно предложению FDA (Food and Drug Administration, 2013), детям и подросткам, которые нуждаются в добавлении β_2 -агонистов длительного действия к терапии ингаляционными глюкокортикоидами, следует назначать только препараты с фиксированной комбинацией, содержащие и ингаляционный глюкокортикоид, и β_2 -агонист длительного действия для обеспечения compliance с применением обоих препаратов (аэрозольные дозированные или порошковые ингаляторы): например, беклометазон/формотерол, будесонид/формотерол, флутиказон/формотерол, флутиказон/салмете-

рол и мометазон/формотерол [9–11]. Рациональность таких комбинаций связана с комплементарностью действия компонентов. Глюкокортикоиды снижают десенситизацию и толерантность β_2 -рецепторов, повышают интенсивность их синтеза в слизистой оболочке дыхательных путей. Пролонгированные β_2 -агонисты стимулируют неактивный глюкокортикоидный рецептор, в результате чего он становится более чувствительным к стероидзависимой активации [12–14].

У детей раннего возраста используют комбинацию флутиказона и салметерола. У детей старше 12 лет может применяться комбинация будесонида и пролонгированного бронхолитика формотерола [9, 15, 16].

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

При тяжелой бронхиальной обструкции и бронхиальной астме на фоне МВ препаратами базисной терапии являются ингаляционные глюкокортикоиды. Их дозы зависят от возраста и тяжести течения заболевания; препараты могут использоваться длительно (Global Initiative For Asthma, GINA; www.ginasthma.com) [9]. Назначают такие препараты, как беклометазон, флутиказон пропионат, будесонид, флунизолид. Если симптомы обострения не купируются, доза гормона временно может быть удвоена. Побочное действие ингаляционных глюкокортикоидов, по сравнению с пероральными, минимально, оно может проявляться при длительном использовании в дозах более 1000–1500 мкг/сут [4, 15, 16].

Суспензия будесонида для небулайзерной терапии у детей — один из наиболее изученных препаратов [13–15]. В настоящее время опубликованы результаты более 15 рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности данного препарата у детей в возрасте от 3 мес до 18 лет при бронхиальной обструкции разной степени тяжести [13, 15, 17].

МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Повышение вязкости бронхиального секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического бронхолегочного воспалительного процесса у больных МВ. Большая часть изменений в легких может быть результатом воспаления, развивающегося вторично вследствие высвобождения нейтрофилами в дыхательных путях протеолитических ферментов. Жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, содержит большое число нейтрофилов и повышенную концентрацию свободной нейтрофильной эластазы, ДНК и интерлейкина 8 уже в раннем возрасте [1, 4, 7]. Препараты, обладающие муколитическим действием, разжижают секрет верхних и нижних дыхательных путей и тем самым снижают его вязкость. Целью муколитической терапии является нормализация вязкоэластических свойств секрета и оптимизация мукоцилиарного транспорта, который обеспечивает эвакуацию секрета из легких и придаточных пазух носа. Общим правилом муколитической терапии является достаточная гидратация больного и обязательное проведение кинезитерапии. Проведение муколитической терапии должно контролироваться врачом, особенно у детей младшего возраста, больных со сниженным кашлевым рефлексом и нарушениями экспекторации другого генеза, во избежание ухудшения функции внешнего дыхания. Одновременное применение препаратов, подавляющих кашель, противопоказано [1, 2].

Дорназа альфа — препарат для ингаляций — является очищенным раствором рекомбинантной человеческой

дезоксирибонуклеазы. Механизм его действия заключается в расщеплении молекул внеклеточной ДНК, которые накапливаются в бронхиальном секрете вследствие распада нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток и повышают его вязкость. Применение дорназы альфа снижает вязкость секрета верхних и нижних дыхательных путей, и ее назначают всем больным со смешанной и респираторной формой МВ независимо от показаний функции внешнего дыхания и возраста, в т.ч. пациентам без клинических проявлений болезни. Следует применять с осторожностью у тяжелых больных (форсированная жизненная емкость легких менее 40% от нормы) [1, 4, 18]. Одна доза препарата содержит 2,5 мг дорназы альфа, что соответствует содержанию 1 ампулы (2,5 мл неразведенного раствора, т.е. 2500 ЕД); принимается 1 раз/сут. У некоторых больных старше 21 года лучшего эффекта лечения можно добиться при применении суточной дозы препарата 2 раза/сут. Сообщается о возможности эндобронхиального введения препарата [18, 19]. Дорназу альфа также можно вводить при помощи джет-небулайзера/компрессора многоразового пользования, возможно применение меш-ингаляторов [20]. Дорназа альфа — фермент, который быстро разрушается и теряет свои свойства при несоблюдении инструкции по медицинскому применению. Важно помнить, что препарат представляет собой водный раствор без буферных свойств и не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера [4, 5, 18].

В многочисленных контролируемых исследованиях подчеркивается, что применение дорназы альфа улучшает функцию легких у больных МВ как в краткосрочных, так и длительных наблюдениях [21]. В некоторых исследованиях отмечено снижение частоты обострений и улучшение вентиляции легких [22, 23]. Длительное применение препарата ассоциировано со снижением скорости уменьшения ОФВ₁ [24]. Сообщается об успешном лечении синуситов у больных муковисцидозом при использовании дорназы альфа [25]. Следует подчеркнуть, что для препарата, наряду с муколитическими, также характерны противовоспалительные и антибактериальные свойства, которые обеспечиваются за счет снижения концентрации эластазы и интерлейкина 8 в мокроте, уменьшения процентного содержания нейтрофилов, снижения концентрации нейтрофильной эластазы и интерлейкина 8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, влияния на биофильм мукоидной синегнойной палочки, снижения содержания матричных металлопротеиназ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, т.е. уменьшения вклада деструктивного компонента легочной ткани при воспалении [23, 24]. Анализ данных 12 740 пациентов из регистра США (1996–2008 гг.), а также 2538 случаев смерти пациентов в течение 6 лет наблюдений позволил сделать вывод о том, что ингаляции с дорназой альфа сокращают смертность на 15% [26].

Развития существенных нежелательных явлений при лечении дорназой альфа не отмечено. Возможно появление фарингита, ларингита, ринореи, бронхоспазма и гипертермии. Обычно побочные эффекты имеют преходящий характер и редко требуют отмены терапии [1]. При крупномасштабном эпидемиологическом исследовании пациентов, включенных в регистр больных МВ и получавших лечение дорназой альфа, установлено, что потенциально серьезные нежелательные явления имели место у 26 (0,38%) больных из 6829, причем дети младшего возраста (младше 5 лет) переносили ингаляции с дорназой альфа так же хорошо, как и более старшие пациенты [21].

Таким образом, дорназа альфа — муколитический препарат, который действует на все три звена «порочного круга» МВ — обструкцию, инфекцию и воспаление. Препарат следует считать базовым муколитиком и назначать всем больным МВ сразу после постановки диагноза [1, 5, 24].

МУКОЛИТИКИ ДРУГИХ ГРУПП

N-ацетилцистеин применяют в клинической практике для снижения вязкости бронхиального и назального секрета. Действие ацетилцистеина связано со способностью его сульфгидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи.

Фармакокинетика препарата зависит от пути введения. При ингаляционном введении он способствует снижению вязкости секрета, при приеме внутрь эффект может быть незначительным из-за низкой биодоступности препарата. Несмотря на длительную практику применения ацетилцистеина, существуют предположения о его недостаточной эффективности, особенно при длительном применении, поскольку действие ацетилцистеина приводит к выборочной деполимеризации муцина и не затрагивает структуры ДНК и F-актина [1, 27, 28]. В последние годы применение препарата в качестве муколитического средства при МВ ограничено ввиду высокого риска развития нежелательных явлений и не рекомендуется за рубежом в качестве ингаляционной терапии при МВ [29].

В настоящее время при МВ используют ингаляции гипертонического раствора NaCl (7%). Повышение концентрации соли в бронхиальном секрете приводит к его активному увлажнению и улучшению функции мукоцилиарного транспорта [30]. Систематический обзор, посвященный этому вопросу, показывает, что, по данным краткосрочных исследований, ингаляционное введение гипертонического раствора приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта и функции легких у больных МВ по сравнению с контрольной группой [30, 31]. При таком подходе к лечению отмечается не только положительная динамика функции внешнего дыхания у пациентов, но и высокая вариабельность результатов и значительная (до 30%) частота развития нежелательных явлений в виде кашля и бронхоспазма. При появлении побочных эффектов рекомендуется применять бронходилататоры и снижать концентрацию раствора до 3–5% [1, 4]. В целом исследователи относят раствор к группе со значительной востребованностью и уровнем доказательности В (табл. 1).

Сухой порошок маннитола для ингаляций обладает осмотическим действием и задерживает жидкость в секрете, покрывающем слизистую оболочку бронхов. В небольшом числе исследований сообщается, что препарат улучшает функцию легких у некоторых больных МВ и применяется в том случае, если у больных не отмечается значимого эффекта от лечения дорназой альфа, и они плохо переносят гипертонический раствор. Перед применением маннитола рекомендуется предварительное использование бронходилататоров из-за риска развития бронхоспазма [1, 4, 32]. Клинические наблюдения, проведенные в последнее время, продемонстрировали клиническую эффективность и безопасность лекарственного средства, а в настоящее время препарат проходит процедуру регистрации на территории Российской Федерации.

Амброксол активизирует движение ресничек эпителия, восстанавливает мукоцилиарный транспорт, стимулирует образование бронхиального секрета пониженной вязкости за счет изменения структуры мукополисахаридов.

Таблица 1. Характеристика доказательности рекомендаций

Характеристика рекомендаций	Доказательность
A	Доказательства убедительны: есть веские доказательства в пользу применения данного метода. Рекомендация представляется хорошо доказанной
B	Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение. В поддержку данной рекомендации существуют удовлетворительные доказательства
C	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств
D	Достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного метода в определенной ситуации
I	Веские отрицательные доказательства: имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить данный метод из рекомендаций

Таблица 2. Возможности смешивания лекарственных средств при ингаляциях (*in vitro*) [34]

Препарат	Дорназа альфа	Тобрамицин для ингаляций (300 мг в ампулах по 3,0 и 4,0 мл)	Колистиметат натрия	Ипратропия бромид	Сальбутамол	Будесонид	Флутиказон	Кромоглициевая кислота	3–7% раствор NaCl
Дорназа альфа									
Тобрамицин для ингаляций (300 мг в ампулах по 3,0 и 4,0 мл)									
Колистиметат натрия									
Ипратропия бромид									
Сальбутамол									
Будесонид							*		
Флутиказон						*			
Кромоглициевая кислота									
3–7% раствор NaCl									

Примечание. * — Не рекомендуется смешивать с клинической точки зрения.

■ — Можно.

■ — Недостаточно данных, не рекомендуется.

■ — Не рекомендуется.

Стимулирует продукцию сурфактанта, повышая интенсивность его синтеза, секреции и затормаживая его распад, что препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов. У амброксола имеются противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Следует учитывать, что заметный клинический эффект при пероральном применении амброксола наблюдается не ранее чем через 4–6 сут применения [33]. У больных МВ препарат используют как муколитическое средство и в качестве стимулятора синтеза сурфактанта [1, 2]. Контролируемых исследований по эффективности амброксола у больных МВ не опубликовано, в связи с чем он не рекомендован за рубежом у данной популяции [29].

СООТВЕТСТВИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ КРИТЕРИЯМ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В многочисленных исследованиях показано, что наибольший муколитический эффект достигается при лече-

нии дорназой альфа (A) (см. табл. 1). В последние годы также была продемонстрирована высокая достоверность эффективности и безопасности использования маннитола и гипертонического раствора натрия хлорида (B). Зафиксирован бронхолитический эффект применения β-адреномиметиков на фоне обструкции при МВ (B). Для других муколитиков рекомендации с высоким уровнем доказательности отсутствуют [29].

СПОСОБЫ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время обсуждается возможность совместного введения препаратов при проведении ингаляций, что сократит время процедуры и увеличит комплаентность больных к лечению. В табл. 2 представлены данные, полученные авторами в собственных экспериментах *in vitro* и при анализе имеющихся литературных данных [34]. Идея выглядит очень заманчивой, однако использовать эти рекомендации в клинической практике пока преждевременно, поскольку исследований *in vivo* по большинству препаратов не проводилось.

Таблица 3. Вероятные побочные эффекты при проведении ингаляционной терапии

Вероятные побочные эффекты	ДАИ	ДАИ + спейсер	ДПИ	НИ
Неприятный вкус медикамента	+	±	+	-
Сухость во рту	+	+	+	-
Осиплость голоса	+	±	+	-
Грибковые поражения слизистой оболочки	+	±	+	-
Передозировка при неправильном использовании	+	+	+	-
Гипервентиляция	-	±	-	±

Примечание. ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ — дозированный порошковый ингалятор, НИ — небулайзерный ингалятор.

При назначении ингаляционных препаратов следует уделять внимание выбору средств доставки аэрозоля и технике проведения ингаляций, при этом необходимо учитывать вероятные побочные эффекты при применении тех или иных устройств (табл. 3).

Наиболее распространены дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные порошковые ингаляторы и небулайзеры. В зависимости от возраста пациента могут быть использованы различные способы ингаляционной терапии, улучшающие доставку препарата в легкие. Проблема синхронизации вдоха с моментом поступления лекарственного препарата — одна из самых важных при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов. Не все дети оказываются в состоянии правильно освоить этот дыхательный маневр, поэтому для оптимизации осаждения медикамента применяют распределяющее устройство — спейсер [35].

Спейсер — это специальная камера, которая служит промежуточным резервуаром для аэрозоля лекарства и облегчает применение ингаляторов. При этом лекарство из баллончика ингалятора сначала поступает в спейсер, а затем уже вдыхается пациентом. Спейсер может использоваться с маской или мундштуком.

К современным способам доставки лекарственных средств относится небулайзер, преобразующий жидкую форму медикамента (раствор, суспензия) в аэрозоль с помощью сжатого воздуха, подаваемого компрессором или пьезоэлементом [36]. При небулизации образуются частицы аэрозоля, содержащие молекулы медикамента. Важную роль в процессе ингаляции играют частицы менее 5 мкм — респирбельная фракция аэрозоля, которая осаждается в мелких бронхах и бронхиолах. У большинства небулайзеров респирбельная фракция составляет не менее 60% от произведенного аэрозоля [37, 38].

Для небулайзерной ингаляционной терапии допускается использование микстур медикаментов с учетом физико-химических свойств, совместимости препаратов и соответствующих рекомендаций производителей.

К основным преимуществам небулайзерных ингаляций можно отнести:

- дополнительное увлажнение слизистой оболочки дыхательных путей;
- возможность смешивать лекарственные препараты;
- простоту проведения процедуры — нет необходимости в координации дыхания;
- возможность комбинировать ингаляцию с физиотерапией.

Одним из важных факторов для достижения оптимальной периферической депозиции аэрозоля лекарственного средства при небулайзерной терапии и уменьшения его осаждения в ротоглотке является снижение скорости инспираторного потока. Этого можно достичь путем применения небулайзеров с опцией контроля мощности вдоха, ограничивающей мощность вдоха пациента до уровня не более 30 л/мин [39].

Применение низкочастотных компрессоров (6 л/мин) с небулайзерами с регулируемой подачей аэрозоля способствует снижению потерь препарата в окружающую среду и повышает эффективность терапии.

Небулайзерная ингаляция может проводиться в постоянном или интервальном режиме с использованием прерывателя воздушного потока. Это не только позволяет исключить потери медикамента в окружающую среду, но и дает возможность совместного применения ингаляции кинезитерапии или устройства осцилляционного положительного сопротивления на выдохе (флаттера).

Существуют небулайзерные устройства с повышенной (до 90%) долей респирбельной фракции, предназначенные для пациентов с малым объемом дыхательных путей. В некоторых случаях требуется доставка аэрозоля в верхние отделы респираторного тракта. При этом применяют распылители, в основном продуцирующие крупнодисперсный аэрозоль с размером частиц 8–12 мкм. Можно использовать специальный прибор с пульсирующей подачей аэрозоля для доставки медикамента в придаточные пазухи носа [25, 40, 41].

Небулайзерная терапия может проводиться как в стационаре, так и в домашних условиях (после обучения пациентов или их родителей); является предпочтительным методом ингаляционной терапии для детей раннего возраста. Одновременно с небулайзерной ингаляцией с целью улучшения мобилизации бронхиального секрета можно использовать устройство для создания положительного давления на выдохе (PEP-positive expiratory pressure) [1].

При применении различных приборов для доставки аэрозоля вопросы очистки и гигиены таких устройств имеют первостепенное значение для профилактики их контаминации и повторного инфицирования [42]. Устройства для аэрозольтерапии необходимо подвергать очистке, дезинфекции, стерилизации и просушиванию после каждого использования в соответствии с указаниями производителя медицинских изделий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Муковисцидоз. Под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. М.: МЕДПРАКТИКА-М. 2014. 672 с.
2. Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., Толстова В. Д., Радионович А. М., Богданова Т. А. Особенности бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе: этиопатогенез и терапия. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15 (4): 247–252.
3. Travis J. Structure, function, and control of neutrophil proteinases. *Am. J. Med.* 1988; 84: 37–41.
4. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis. 2011. URL: www.rbht.nhs.uk/childrencf
5. Воронкова А. Ю., Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Толстова В. Д. Комплексное лечение муковисцидоза у детей раннего возраста: клиническое значение дорназы альфа. Сб. статей и тезисов VIII Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль. 2007. С. 51–56.
6. Verhaeghe C., Delbecq K., de Leval L., Oury C., Bours V. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. *J. Cyst. Fibrosis*. 2007; 6 (4): 304–308.
7. Воронкова А. Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы-альфа (Пульмозим) в лечении детей, больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2004. 24 с.
8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XV. М.: Эхо. 2013. С. 230–240.
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. *Bethesda (MD): GINA*. 2010.
10. Cates C. J., Lasserson T. J., Jaeschke R., Schmidt S., Ferrer M. (ed.). Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2009; 3: CD006922. DOI: 10.1002/14651858.CD006922.pub2. PMID 19588410.
11. Food and Drug Administration (2010) FDA drug safety communication: New safety requirement for long-acting inhaled asthma medications called long-acting beta-agonists (LABAs). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm> (accessed May 2013).
12. Намазова Л. С., Огородова Л. М. Клинические рекомендации. Педиатрия. Бронхиальная астма. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. С. 36–81.
13. Геппе Н. А., Малахов А. Б. Бронхолитическая терапия обструктивного синдрома при заболеваниях органов дыхания у детей. *Consilium medicum (Педиатрия)*. 2011; 3: 29–34.
14. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 3-е изд., испр. и доп. М.: Атмосфера. 2008. 108 с.
15. Global Atlas of Asthma Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2013. Available from: <http://www.eaaci.org>
16. Namazova-Baranova L. S., Ogorodova L. M., Tomilova A. Y., Deyev I. A., Alekseyev A. A., Vishneva E. A., Gromov I. A., Evdokimova T. A., Kamaltynova E. M., Kolomeyets I. L., Torshkhoyeva R. M. Prevalence of asthma like symptoms and diagnosed asthma in the adolescent population. *Pediatric Pharmacology*. 2009; 6 (3): 5965.
17. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K. H., Custovic A., Gern J. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67: 976–997.
18. Волков И. К. Возможности использования дорназы альфа (Пульмозим) в детской пульмонологии. *Пульмонология*. 2004; 4: 113–117.
19. Fuchs H. J., Borowitz D. S., Christiansen D. H., Morris E. M., Nash M. L., Ramsey B. W. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642.
20. McCoy K., Hamilton S., Johnson C. Effects of 12-week administration of dornasealfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest*. 1996; 110: 889–895.
21. McKenzie S. G., Chowdhury S., Strandvik B., Hodson M. E. Dornase alpha is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (10): 928–937.
22. Jones A. P., Wallis C. E. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2010; 17 (3): CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127.pub2. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238314>
23. Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alpha inhalation for cystic fibrosis. *Cochr. Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group*. Published Online 11 May 2011. Assessed as up-to-date: 31 Mar 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD007923.pub2.
24. Симонова О. И., Лукина О. Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (2): 132–138.
25. Mainz J. G., Schiller I., Ritschel C., Mentzel H. J., Riethmuller J., Koitschev A., Schneider G., Beck J. F., Wiedemann B. Sinonasal inhalation of dornasealfa in CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38 (2): 220–227.
26. Sawicki G. S., Signorovitch J. E., Zhang J., Latremouille-Viau D., von Wartburg M., Wu E. Q., Shi L. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jan; 47 (1): 44–52
27. Grandjean E. M., Berthet P., Ruffman R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22: 209–221.
28. Henkel M. O., Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2007; 8: 24–29.
29. Smyth A. R., Bell S. C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P., Kashirskaya N., Munck A., Ratjen F., Schwarzenberg S. J., Sermet-Gaudelus I., Southern K. W., Taccetti G., Ullrich G., Wolfe S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibrosis*. 2014; 13 (Suppl. 1): 23–42.
30. Donaldson S. H., Bennett W. D., Zeman K. L., Knowles M. R., Tarran R., Boucher R. C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–250.
31. Wark P. A., McDonald V., Jones A. P. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2005 (3): CD001506. DOI: 10.1002/14651858.
32. Bilton D., Robinson P., Cooper P., Gallagher C. G., Kolbe J., Fox H., Jaques A., Chariton B. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1071–1080.
33. Schulz M., Haemmerlein A., Hinkel U., Weis G., Gillissen A. Safety and usage pattern of an over-the-counter ambroxol cough syrup: a community pharmacy-based cohort study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 44: 409–421.
34. Kamin W., Erdnuess F., Kraemer I. Review. Inhalation solutions-Which ones may be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers — update 2013. *J. Cyst. Fibrosis*. 2014; 13: 243–250.
35. Wildhaber J. H., Devadason S. G., Hayden M. J., James R., Dufty A. P., Fox R. A., Summers Q. A. Effects of electrostatic charge, flow delay and multiple actuations on the *in vitro* delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. *Thorax*. 1996; 51: 985–988.
36. Walz-Jung H., Kamin W., Kramer I. No differences? Aerosol characteristics of 9 jet nebulizers tested *in vitro*. ERS congress. *Munich*. 2014. Poster No 3570.
37. Pitance L., Reyhler G., Leal T., Liistro G., Monthatu J. et al. Aerosol delivery to the lung is more efficient using an extension with a standard jet nebulizer than an open-vent jet nebuliser. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2013; 26: 208–214.
38. Brand P., Meyer T., Haeusselmann S., Schulte M., Scheuch G., Bernhard T., Sommerauer B., Weber N., Griese M. Optimum peripheral drug deposition in patients with cystic fibrosis. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (1): 45–54.
39. Мещеряков В. В., Титова Е. Л., Сафонова Т. В., Блохина О. П. Эффективность ингаляционных бронхолитиков в зависимости от режима небулизации при бронхиальной астме у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2003; 1 (4): 69–70.
40. Ушакова С. Г., Белавина П. И., Симонова О. И., Карнеева О. В. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 5 (9): 72–75.
41. Zimakoff J., Yoiby N., Rosendal K., Guilbert J. P. Epidemiology of pseudomonas aeruginosae infection and the role of contamination of the environment in a cystic fibrosis clinic. *J. Hosp. Infect.* 1983; 4: 31–40.
42. Титова Е. Л., Мещеряков В. В., Закирова З. Г. Дезинфекция небулайзеров при ингаляционной терапии. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Сб. науч. трудов. Вып. 3. М. 2003. С. 92–93.*