

# Особенности использования небулайзеров в терапии хронических заболеваний легких

К.м.н. Н.П. Княжеская

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Неправильная техника ингаляций – частая проблема, приводящая к плохой доставке лекарства в дыхательные пути, снижающая контроль над болезнью и увеличивающая частоту обострений. В настоящее время в лечении заболеваний легких широко применяются небулайзеры, которые обеспечивают подачу лекарственных препаратов даже в тех ситуациях, когда ингаляционные системы не могут справиться с этой задачей. Примерами таких ситуаций могут быть обострение бронхиальной астмы (БА) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), возраст пациентов (дети или пожилые), а также особые формы препаратов, созданные именно для данного способа применения. К преимуществам небулайзерной терапии следует отнести отсутствие необходимости координации дыхания и поступления лекарства (у пациентов с плохой ингаляционной техникой, пожилых, маленьких детей, пациентов в тяжелом состоянии и т. д.); отсутствие газа-пропеллента; возможность непрерывной подачи лекарств и использования больших доз препарата. Лекарство быстро попадает в целевую группу дыхательных путей даже через суженные бронхи.

**Ключевые слова:** небулайзеры, ингаляционная терапия, ультразвуковые небулайзеры, струйные небулайзеры, виртуальные клапаны, меш-небулайзеры.

**Для цитирования:** Княжеская Н.П. Особенности использования небулайзеров в терапии хронических заболеваний легких // РМЖ. 2017. № 18. С. 1317–1320.

## ABSTRACT

Features of the use of nebulizers in the therapy of chronic lung diseases

Knazheskaya N.P.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Incorrect inhalation technique is a common problem, resulting in a poor delivery of the drug to the respiratory tract, reducing control of the disease and increasing the frequency of exacerbations. At present, nebulizers are widely used in the treatment of lung diseases, which provide medication even in situations where inhalation systems can not cope with this task. An example of such a situation may be an exacerbation of bronchial asthma (BA) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the age of the patients (children or the elderly), and the forms of drugs created specifically for this method of use. The advantages of nebulizer therapy include the lack of the need for coordination of breathing and drug intake (patients with poor inhalation techniques, elderly, young children, patients in serious condition, etc.); absence of propellant gas; the possibility of continuous supply of drugs and the use of large doses of the drug. The medicine quickly enters the target group of the airways, even through the narrowed bronchi.

**Key words:** nebulizers, inhalation therapy, ultrasonic nebulizers, jet nebulizers, virtual valves, mesh-nebulizers.

**For citation:** Knazheskaya N.P. Features of the use of nebulizers in the therapy of chronic lung diseases // RMJ. 2017. № 18. P. 1317–1320.

## История вопроса

С древнейших времен заболевания органов дыхания пытались лечить с помощью ингаляций. Для этого использовались специально приготовленные отвары лекарственных растений. Этот вид терапии известен еще с древних времен: первое ее описание приведено в текстах Аюрведы более 4 тыс. лет назад. В трудах Гиппократов также можно найти упоминания об ингаляциях ароматными дымами от сжигания различных растений. Присутствие эфирных масел в их составе приводило к облегчению дыхания и отделению мокроты. При острых респираторных заболеваниях до сих пор у населения популярны тепловлажные ингаляции, для чего используют как специальные паровые ингаляторы, так и домашние подручные средства. Эффективность и лечебные свойства подобных ингаляций при лечении заболеваний легких представляются весьма сомнительными, но сам принцип доставки препаратов непосредственно к пораженному органу является наиболее ценным и логичным. Поэтому в современной медицинской практике чаще применяют искусственные аэрозоли, которые

получают посредством создания дисперсионных смесей с жидкой или твердой фазой. Аэрозоли (от греч. *aero* – воздух и лат. *solucio* – раствор) – дисперсные системы, состоящие из газовой среды, в которой взвешены твердые или жидкие частицы. Преимуществами ингаляционной терапии являются: создание высокой концентрации лекарственного препарата в легких, отсутствие биотрансформации лекарственного препарата (связывания с белками крови, модификации в печени и др.) до начала его действия, снижение выраженности системного действия лекарства, уменьшение общей дозы препарата [1–3].

В настоящее время об ингаляционной технике известно достаточно много, в т. ч. размеры частиц лекарственных препаратов, необходимые для получения желаемого эффекта. И так, более крупные частицы осаждаются (и, соответственно, воздействуют) в ротоглотке, менее крупные – в глотке, гортани и трахее, частицы определенного, очень малого размера (от 1 до 5 мкм) – в бронхах, очень мелкие – в альвеолах (от 0,5 до 1 мкм), а частицы менее 0,5 мкм остаются взвешенными в воздухе, не осаждаются в органах дыхания и сво-

бодно выходят при выдохе. Поэтому для успешной терапии бронхолегочных заболеваний необходимы специальные устройства, позволяющие добиться необходимого размера частиц лекарственного аэрозоля. Одним из весьма удачных способов доставки препаратов в бронхи является небулайзерная терапия. Эффективность и безопасность ее применения научно обоснованы, а в ряде случаев использование небулайзеров является единственным способом доставки препарата к патологическому очагу. Термин «небулайзер» (от лат. *nebula* – туман, облачко) впервые был употреблен в 1874 г. для обозначения «инструмента, превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей». В 1859 г. в Париже был создан один из первых портативных «аэрозольных аппаратов». Первые небулайзеры использовали в качестве источника энергии струю пара и применялись для ингаляции паров смол и антисептиков у больных туберкулезом. Современные небулайзеры мало чем напоминают эти старинные устройства, однако они в полной мере соответствуют старому определению – служат для продукции аэрозоля из жидкого лекарственного препарата [4–7].

### Особенности небулайзерной терапии

Широкое применение такой терапии привело к созданию Европейским респираторным обществом Руководства по использованию небулайзеров (2001 г.), целью которого является обеспечение максимальной эффективности и безопасности данного вида лечения в клинической практике [8]. К объективным критериям, требующим назначения ингаляций при помощи небулайзеров, относят: снижение инспираторной жизненной емкости менее 10,5 мл/кг веса (например, менее 730 мл у больного массой 70 кг); инспираторный поток больного менее 30 л/мин; неспособность задержки дыхания более 4 с; кроме того, использование небулайзеров показано больным с двигательными расстройствами, нарушением уровня сознания [8, 9]. Небулайзер является также единственно возможным средством доставки аэрозольных препаратов у детей до 3 лет [10].

**Показаниями** для небулайзерной терапии являются: невозможность доставки лекарственного препарата в дыхательные пути никаким другим видом ингаляторов, необходимость использовать большие дозы препаратов (например, при тяжелой бронхиальной обструкции) или доставлять препарат в альвеолы (например, препараты сурфактанта при остром респираторном дистресс-синдроме), а также предпочтение пациента. К преимуществам небулайзерной терапии следует отнести отсутствие необходимости координации дыхания и поступления лекарства (у пациентов с плохой ингаляционной техникой, пожилых, маленьких детей, пациентов в тяжелом состоянии и т. д.); отсутствие газа-пропеллента; возможность непрерывной подачи лекарства и использования больших доз препарата. Лекарство быстро попадает в целевую группу дыхательных путей даже через суженные бронхи. Кроме того, небулайзеры являются единственным способом доставки некоторых лекарств. Так, например, для антибиотиков и муколитиков (отхаркивающих препаратов) дозированных ингаляторов просто не существует [11–13].

### Основные принципы работы небулайзеров

В зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, выделяют 3 основных типа небулайзеров: струйные – использующие струю газа (воздух или кислород); ультразвуковые, использующие энергию колебаний пьезокристалла, и мембранные (вибрационно-сет-

чатые), использующие технологию вибрирующего сита (*vibrating mesh technology (V.M.T.)*), как у небулайзера MicroAir U22 (OMRON Healthcare, Япония). В русскоязычной литературе они обычно называются электронно-сетчатыми или меш-небулайзерами. Мембранным небулайзерам удалось преодолеть недостатки струйных и ультразвуковых. Они бесшумны, компактны и не разрушают высокомолекулярные вещества.

**Ультразвуковые небулайзеры** для продукции аэрозоля используют энергию высокочастотных колебаний пьезокристалла. Сигнал высокой частоты (1–4 MHz) деформирует кристалл, и вибрация от него передается на поверхность раствора препарата, где происходит формирование «стоячих» волн [14]. При достаточной частоте ультразвукового сигнала на перекрестье этих волн происходит образование «микрфонтана», т. е. образование и высвобождение аэрозоля. Частицы аэрозоля сталкиваются с «заслонкой», более крупные возвращаются обратно в раствор, а более мелкие – ингалируются. К достоинствам ультразвуковых ингаляторов относятся скорость образования аэрозоля и бесшумность. Однако их применение ограничено рядом существенных недостатков: неэффективностью производства аэрозоля из суспензий и вязких растворов; большим остаточным объемом; повышением температуры лекарственного раствора во время небулайзации и возможностью разрушения структуры самого лекарственного препарата [10]. Современным представителем этого класса является ультразвуковой небулайзер OMRON U17. Принцип работы этого прибора состоит в передаче энергии ультразвуковых колебаний воде, находящейся в камере, через вибратор, расположенный на дне этой же камеры. Через воду, налитую в камеру, ультразвуковые колебания передаются медицинскому раствору, находящемуся в специальном резервуаре. Под действием ультразвуковых колебаний медицинский раствор выплескивается из резервуара (подобно воде в фонтане) и превращается в мелкодисперсный аэрозоль. Воздушный поток, создаваемый вентилятором, выносит распыленные частицы медицинского раствора за пределы резервуара. На большом удобном жидкокристаллическом экране небулайзера OMRON U17 отображаются: скорость воздушного потока (11 уровней), скорость распыления (10 уровней), время ингаляции и таймер обратного отсчета (на 30 мин). На дисплее также выводятся сообщения об ошибках, низком уровне воды в резервуаре, установке или отсутствии крышки вентилятора и резервуара.

**Струйные небулайзеры.** Принцип работы струйного (компрессорного) небулайзера основан на эффекте Бернулли. Воздух или кислород (рабочий газ) входит в камеру небулайзера через узкое отверстие (которое носит название Вентури). На выходе из этого отверстия давление падает, скорость газа значительно возрастает, что приводит к засасыванию в эту область пониженного давления жидкости через узкие каналы из резервуара камеры. При встрече жидкости с воздушным потоком под действием газовой струи она разбивается на мелкие частицы, размеры которых варьируют от 15 до 500  $\mu\text{m}$  – это так называемый «первичный» аэрозоль. В дальнейшем эти частицы сталкиваются с «заслонкой», в результате чего образуется «вторичный» аэрозоль – ультрамелкие частицы размером от 0,5 до 10  $\mu\text{m}$ , который далее ингалируется, а большая доля частиц «первичного» аэрозоля (около 99,5%) осаждается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля [15]. В последнее десятилетие данный вид небулайзеров выпускается с при-

менением технологии виртуальных клапанов (например, небулайзеры OMRON C28, C29, C24Kids, Япония), что упростило конструкцию и уход за небулайзерной камерой, а также снизило ее стоимость. В основе технологии виртуальных клапанов (virtual valve technology (V.V.T.)) лежит уникальное строение небулайзерной камеры и загубника со специальными отверстиями, которые во время ингаляции работают как клапаны. В соответствии с фазами вдоха и выдоха создаются направленные потоки воздуха и, как следствие, управляемый процесс ингаляции. Таким образом, создается оптимальный воздушный поток. Универсальность использования, широкий спектр лекарственных препаратов, простота и легкость подготовки и проведения ингаляции, исключение вероятности утери или деформации клапанов, экономичность, минимальные потери лекарства во время ингаляции, малый остаточный объем лекарства после ингаляции делают этот тип небулайзеров наиболее востребованным. Эти небулайзеры очень удобны для всех категорий пациентов, особенно для детей, ослабленных и пожилых людей.

Заслуживает отдельного внимания компрессорный небулайзер OMRON C300 – это современный медицинский прибор, разработанный в сотрудничестве с пульмонологами в целях повышения эффективности лечения астмы, хронического бронхита, а также респираторных заболеваний аллергической и другой этиологии. Его отличительные особенности: три режима распыления аэрозоля с простым переключением и изменением размера частиц делают возможным воздействие ингаляции на широкую область, включая нос и горло.

Небулайзер OMRON C300 оснащен инновационной небулайзерной камерой «три в одном» с 3 положениями, позволяющими проводить лечение верхних, средних и нижних дыхательных путей при помощи одного прибора. При изменении режима работы с 1-го по 3-й изменяется размер аэрозольных частиц, и лекарство может направляться в определенную область дыхательных путей. Эта уникальная особенность регулирования размера частиц при помощи поворота крышки небулайзерной камеры позволяет осуществлять целенаправленную доставку аэрозоля в нужный отдел дыхательных путей. Все предыдущие модели небулайзеров OMRON (имея средний аэродинамический размер частиц 3 мкм) осуществляли доставку аэрозоля преимущественно в нижние дыхательные пути (что, безусловно, актуально для лечения астмы, ХОБЛ, обструктивного бронхита). Один небулайзер OMRON C300 возможно использовать и при сочетанной патологии (например, астма и аллергический ринит), а также при ЛОР-заболеваниях. Данный прибор также поможет облегчить симптомы острых респираторных заболеваний.

Рекомендации Centre for Diseases Control and Prevention (CDC) предусматривают определенную процедуру обработки медицинских инструментов, в т. ч. и небулайзеров. Она должна включать 4 последовательных этапа: мытье, полоскание, дезинфекцию и сушку [16].

**Мембранные небулайзеры (mesh-небулайзеры).** Это поколение небулайзеров является сравнительно новым и имеет принципиально особое устройство работы: используется вибрирующая мембрана (или пластина) с множественными микроскопическими отверстиями (сито, сетка), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция, что приводит к генерации аэрозоля [16, 17]. В этих устройствах частицы «первичного» аэрозоля соответствуют размерам респираторных частиц

(чуть больше диаметра отверстий), поэтому не требуется использование заслонки. Эта технология предполагает использование небольших объемов наполнения и достижение более высоких значений легочной депозиции по сравнению с обычными струйными или ультразвуковыми небулайзерами. В отличие от традиционных ультразвуковых систем в мембранных небулайзерах энергия колебаний пьезокристалла направлена не на раствор или суспензию, а на вибрирующий элемент, поэтому не происходит согревания и разрушения структуры самого лекарственного вещества. Благодаря этому мембранные небулайзеры могут быть использованы для ингаляции протеинов, глюкокортикостероидов, антибиотиков, так называемых «вязких растворов». Различают 2 типа мембранных небулайзеров: использующие «пассивную» вибрацию мембраны и «активную» [17]. В активных устройствах происходит непосредственная вибрация пластины с микроотверстиями, а в пассивных колебания от пьезоэлектрического кристалла передаются при помощи рожка. В обоих случаях происходят как бы продавливание микрокапель во время каждого колебания через сетку с несколькими тысячами микроотверстий диаметром около 3 мкм и формирование аэрозольного облака.

В небулайзерах, использующих «активную» вибрацию мембраны, сама мембрана подвергается вибрации от пьезоэлектрического кристалла. Поры в мембране имеют коническую форму, при этом самая широкая часть пор находится в контакте с лекарственным препаратом. В небулайзерах данного типа деформация мембраны в сторону жидкого лекарственного вещества приводит к «насосыванию» жидкости в поры мембраны. Деформация мембраны в другую сторону приводит к выбрасыванию частиц аэрозоля в сторону дыхательных путей пациента [18].

В устройствах, в основе действия которых лежит «пассивная» вибрация мембраны, вибрации трансдьюсера (рожка) воздействуют на жидкое лекарственное вещество и проталкивают его через сито, которое колеблется с частотой рожка. В отличие от традиционных струйных или ультразвуковых небулайзеров аэрозоль, который образуется при прохождении жидкого лекарственного вещества через мембрану-сито, не подвергается обратной рециркуляции и может быть сразу доставлен в дыхательные пути больного. Принцип «пассивной» вибрации мембраны используется, например, в небулайзере OMRON U22 [19]. Важным преимуществом этого небулайзера является возможность использовать прибор под любым углом – даже в лежачем положении, что крайне удобно для детей и больных людей, которые могут получить помощь даже во время сна. В широко цитируемом исследовании *in vitro* Y. Yoshiyama et al. показали, что мембранный небулайзер OMRON U22 способен эффективно производить аэрозоль из суспензии будесонида, при этом выход аэрозоля составляет 70% от дозы препарата [20, 21].

### Препараты для небулайзерной терапии

Рабочая группа Европейского респираторного общества (ERS) по использованию небулайзеров выделяет три главные причины назначения ингаляционной терапии при помощи небулайзера [5, 8, 22]:

- необходимость применять большие дозы препаратов, в т. ч. бронхолитиков;
- необходимость ингалировать препарат, который не может быть назначен другим образом (например, дорназа альфа, некоторые антибиотики);

– неумение или невозможность пациента пользоваться другими ингаляционными устройствами или наличие острых ситуаций, когда сложно добиться кооперации с пациентом.

Следует помнить, что для ингаляций с помощью небулайзеров используются определенные формы лекарственных препаратов, специально предназначенные для этого вида терапии. Широкое применение в небулайзерной терапии при заболеваниях легких нашли следующие препараты [23–28]:

- **Бронхолитики:**
  - $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, фенотерол);
  - М-холинолитики (ипратропия бромид);
  - комбинации  $\beta_2$ -агонистов и М-холинолитиков (фенотерол / ипратропия бромид, сальбутамол / ипратропия бромид).
- **Препараты, изменяющие свойства мокроты, – муколитики и секретолитики:** амброксол для ингаляций, ацетилцистеин для ингаляций [29], дорназа альфа – для лечения пациентов с муковисцидозом.
- **Антибиотики** (тобрамицин, колестиметат натрия).
- **Комбинация муколитика и антибиотика** (тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат).
- **Ингалиционные глюкокортикостероиды** (суспензия будесонида, беклометазон суспензия).
- **Кромоны для небулайзерной терапии** (кромогликат натрия).

В настоящее время небулайзерная доставка препаратов рекомендована для ВИЧ-инфицированных пациентов [30] и пациентов с легочной гипертензией [31].

Наиболее частой ошибкой является назначение ингаляций препаратов, не имеющих местного (топического) действия, например, эуфиллина. Нередко можно услышать, что даже в условиях физиотерапевтических отделений больниц и поликлиник назначаются ингаляции эуфиллина. Это, безусловно, вызывает удивление, поскольку уже в первых фармакологических справочниках Машковского указано, что эуфиллин не предназначен для ингаляционного применения.

Зачастую пациентам назначают растворы системных гормонов (преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон) для ингаляций через небулайзер, а иногда даже растворяют таблетки. Следует помнить, что системные препараты, независимо от способа введения, обладают именно системным, а не топическим действием, поэтому назначение их в ингаляционной форме бессмысленно и небезопасно.

Через небулайзер категорически нельзя применять масляные растворы, т. к. при попадании частиц масла в легкие существует риск развития так называемых масляных пневмоний, которые не подвергаются обратному развитию. Различные масла используются для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, и для их ингаляций применяются специальные тепловлажные ингаляторы. Также не следует забывать, что ингаляции отваров трав, настои, настойки не предназначены для лечения бронхолегочных заболеваний.

### Заключение

Для успешной терапии бронхолегочных заболеваний необходимы специальные устройства, позволяющие добиться необходимого размера частиц лекарственного аэрозоля. С этой задачей справляются популярные на сегодняшний день как среди врачей, так и среди пациентов устройства – небулайзеры. Эффективность и безопасность

их применения научно обоснованы, а в ряде случаев использование небулайзеров является единственным способом доставки препарата к патологическому очагу. На современном рынке устройств для ингаляций представлены три вида небулайзеров: струйные, ультразвуковые и мембранные. Достоинством представителем своего класса устройств для ингаляционной терапии является продукция фирмы OMRON (Япония), производящей небулайзеры всех трех видов и позволяющей подобрать наиболее удобный и эффективный способ доставки аэрозоля при различных бронхолегочных заболеваниях у пациентов.

### Литература

1. БМЭ. М., 1959. Т. 11. С. 389–398 [ВМ]е. М., 1959. Т. 11. С. 389–398 (in Russian)].
2. Кученко М.А., Чучалин А.Г. Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике // PMJ. 2013. № 29. С. 1440–1445 [Kucenko M.A., Chuchalin A.G. Nebulazery i ingaljacionnaja terapija v pul'monologicheskoj praktike // RMZh. 2013. № 29. S. 1440–1445 (in Russian)].
3. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // PMJ. 2002. Т. 10. № 5. С. 255–261 [Avdeev S.N. Ustrojstva dostavki ingaljacionnyh preparatov, ispol'zuemye pri terapii zabolevanij dyhatel'nyh putej // RMZh. 2002. T. 10. № 5. S. 255–261 (in Russian)].
4. Tashkin D.P. Dosing strategies for aerosol delivery to the airways // Respir Care. 1991. Vol. 36. P. 977–988.
5. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // Eur Respir J. 2011. Vol. 37. P. 1308–1331.
6. O'Callaghan C., Barry P.W. The science of nebulised drug delivery // Thorax. 1997. Vol. 52 (Suppl 2). P. 31–44.
7. Denyer J. The Adaptive Aerosol Delivery (AAD) Technology: Past, Present and Future // J Aerosol Med. 2010. Vol. 32. P. 1–10.
8. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers // Eur Respir J. 2001. Vol. 18. P. 228–242.
9. O'Donohue A. and the National Association for Medical Direction of Respiratory Care (NAMDRC) Consensus Group // Chest. 1996. Vol. 109. P. 14–20.
10. Авдеев С.Н. Современные возможности небулайзерной терапии: принципы работы и новые технические решения // PMJ. 2013. № 19. С. 945 [Avdeev S.N. Sovremennye vozmozhnosti nebulajzernoj terapii: principy raboty i novye tehnickieskie reshenija // RMZh. 2013. №19. S. 945 (in Russian)].
11. Колосова Н.Г., Геппе Н.А. Терапия небулайзерами в педиатрической практике // PMJ. 2011. № 8. С. 514–518 [Kolosova N.G., Geppe N.A. Terapija nebulajzerami v pediatricheskoj praktike // RMZh. 2011. № 8. S. 514–518 (in Russian)].
12. O'Donohue A. and the National Association for Medical Direction of Respiratory Care (NAMDRC) Consensus Group // Chest. 1996. Vol. 109. P. 14–20.
13. Чучалин А.Г., Князевская Н.Л., Потапова М.О. Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных заболеваний легких // PMJ. 2006. № 14 (7). С. 521–526 [Chuchalin A.G., Knjazheskaja N.L., Potapova M.O. Mesto nebulajzerov v ingaljacionnoj terapii hronicheskij obstruktivnyh zabolevanij legkih // RMZh. 2006. № 14 (7). S. 521–526 (in Russian)].
14. Swarbrick J., Boylan J.C. Ultrasonic nebulisers. In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York: Marcel Dekker. 1997. P. 339–351.
15. Nikander K. Drug delivery systems // J Aerosol Med. 1994. Vol. 7 (Suppl 1). P. 19–24.
16. Rutala W.A., Weber D.J. Disinfection and sterilization in health care facilities: what clinicians need to know? // Clin Infect Dis. 2004. Vol. 39. P. 702–709.
17. Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol // Respir Care. 2002. Vol. 47. P. 1406–1418.
18. Vecellio L. The mesh nebulizer: a recent technical innovation for aerosol delivery // Breathe. 2006. Vol. 2. P. 253–260.
19. Newman S., Gee-Turner A. The OMRON MicroAir vibrating mesh technology nebuliser, a 21st century approach to inhalation therapy // J Appl Therap Research. 2005. Vol. 5. P. 429–433.
20. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей. Методическое пособие для врачей. М., 2008 [Avdeev S.N. Nebulajzernaja terapija suspenzijej Pul'mikorta: mesto v lechenii zabolevanij dyhatel'nyh putej. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. M., 2008 (in Russian)].
21. Yoshiyama Y., Yazaki T., Arai M. et al. The nebulization of budesonide suspensions by a newly designed mesh nebulizer. In: Dalby R.N., Byron P.R., Peart J. and Farr S.F., eds. Respiratory drug delivery VIII. Raleigh: Davis Horwood, 2002. P. 487–489.
22. Laube B.L., Janssens H.M., De Jongh F.H.C. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies ERS/ISAM TASK FORCE REPORT // Eur Respir J. 2011. Vol. 37. P. 1308–1331.
23. Douglas J.C., Rafferty P., Fergusson R.J. et al. Nebulised salbutamol without oxygen in acute severe asthma: how effective and how safe? // Thorax. 1985. Vol. 40. P. 180–183.
24. Reyckler G., Dupont C., Dubus J.C. pour le GAT (Groupe A rosolth rapie de la SPLF) et le GRAM (Groupe A rosols et Mucoviscidose de la Soci t Fran aise de la Mucoviscidose). Hygi ne du mat riel de n bulisation: enjeux, difficult s et propositions d'am lioration // Rev Mal Respir. 2007. Vol. 24. P. 1351–1361.
25. Webb A.K., Dodd M.E. Nebulised antibiotics for adults with cystic fibrosis // Thorax. 1997. Vol. 52 (Suppl 2). P. 69–71.
26. Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patient compliance, devices, and inhalation technique // Chest. 2000. Vol. 117. P. 542–550.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>