

Д. Ю. ОВСЯННИКОВ

к.м.н., доцент кафедры
детских болезней РУДН,
Москва

Ингаляционная терапия у новорожденных детей

Ингаляционная терапия (аэрозоль-терапия), играющая важную роль в лечении различных заболеваний легких у детей, таких, как бронхиальная астма, бронхиты, муковисцидоз, в последние годы широко используется и у новорожденных детей, прежде всего на фоне проведения у них респираторной поддержки для лечения бронхолегочной дисплазии (БЛД).

А

эрозоли – это дисперсные системы, состоящие из газовой среды, в которой взвешены твердые или жидкие частицы. Аэрозоли являются наиболее оптимальным способом введения лекарственных средств в дыхательные пути, что обусловлено быстрым поступлением вещества непосредственно в бронхиальное дерево, его местной активностью, снижением частоты и выраженности системных побочных эффектов.

СПОСОБЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Средства для доставки лекарственных препаратов в респираторный тракт (ингаляторы) подразделяют на паровые, ультразвуковые, порошковые, компрессионные и карманные дозирующие (используемые в том числе со спейсерами). Первые три метода ингаляционной терапии не зарекомендовали себя с положительной стороны, так как только 0,5% дозы лекарственного препарата вместо 15% необходимых адекватно достигают нижних отделов респираторного тракта. Для ингаляций у новорожденных предпочтение отдается компрессионным небу-

лайзерам, хотя на ранних этапах не менее эффективен может быть дозирующий ингалятор, подключенный в дыхательный контур через спейсер.

Компрессионные (струйные) небулайзеры (от лат. *nebula* – туман, облако) (КН) – ингаляторы, которые генерируют аэрозольное облако, состоящее из микрочастиц ингалируемого раствора. Работа КН основана на том, что воздух из компресса проходит через узкое отверстие (Вентури) в камеру небулайзера. В результате низкого давления жидкость засасывается из резервуара в камеру и разбивается на мелкие частицы (первичный аэрозоль), из которых затем при встрече с заслонкой образуются ингалируемые ультрамелкие частицы (вторичный аэрозоль). В зависимости от технических характеристик КН подразделяются на:

- конвенционные (обычные), наиболее широко используемые, с постоянным выходом аэрозоля (Бореал, Дельфин, Омрон, Pari Boy); небулайзеры, активируемые вдохом (Pari LC Plus, Venstream);
- дозиметрические небулайзеры, синхронизированные с дыханием (Halolite).

Ингаляции у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), проводятся через подключение КН в дыхательный контур. Рандомизированные исследования показали, что кратковременное введение лекарственных препаратов через небулайзер, подсоединенный к Y-образному коннектору и интубационной трубке, в небольшой мере влияет на аккумуляцию CO_2 , что не является клинически значимым (1).

Важной характеристикой КН, которую необходимо учитывать при их выборе и выборе режима ингаляций, является размер частиц генерируемого аэрозоля. Частицы размером более 10 мкм осаждаются в ротоглотке, 5-10 мкм – в ротоглотке, гортани и трахее, 2-5 мкм – в нижних дыхательных путях, 0,5-2 мкм – в альвеолах, менее 0,5 мкм – не осаждаются в легких. Таким образом, для терапии заболеваний новорожденных необходимы ингаляторы, генерирующие аэрозоль с частицами 0,5-5 мкм. Размер частиц может регулироваться как различными режимами (насадками) в 1 небулайзере, так и различаться в разных небулайзерах.

Преимуществами КН перед другими средствами доставки являются отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, возможность проведения высокодозной терапии у тяжелых больных, возможность включения в контур ИВЛ, отсутствие фреона, генерация высокодисперсного аэрозоля.

К клиническим преимуществам небулайзерной терапии относятся уверенность в том, что пациент получает адекватную дозу препарата, неинвазивность, непревзойденно быстрое купирование приступов затрудненного дыхания, возможность использования при жизнеугрожающих симптомах, возможность использования в госпитальных и амбулаторных условиях (в последнем случае уменьшается вероятность госпитализации), уменьшение риска системного действия препарата.

Недостатками КН могут быть шум при использовании, возможность

микробной контаминации, значительная продолжительность ингаляции, которая определяется скоростью подачи газа и объемом ингалируемого раствора (нецелесообразно использование менее или более 2 мл). Стандартные КН при скорости подачи газа 6-8 л/мин. доставляют 2 мл раствора за 5-10 мин.

Правила использования КН:

1) младенцам ингаляции проводятся в положении лежа на руках у матери или в кроватке, при этом желательнее использовать переходник, удерживающий маску вертикально (предусмотрен комплект КН Cirrus™, HOT TOP, Pari Boy);

2) перед ингаляцией необходимо проверить срок годности препарата, помыть руки;

3) использовать в качестве растворителя стерильный физиологический раствор, для заправки ингаляционного раствора – стерильные шприцы и иглы;

4) рекомендуемый объем наполнения небулайзера – 2 мл, это сокращает время ингаляции;

5) для ингаляции используется маска (при ингаляции стероидов маска должна максимально прилегать к лицу для ограничения контакта лекарств с глазами, возможна ингаляция в кислородную палатку);

6) продолжать ингаляцию до тех пор, пока в камере небулайзера остается жидкость, так как концентрация препарата в конце ингаляции выше;

7) после ингаляции стероидов необходимо обработать водой рот, попить воды, умыться лицо.

После ингаляции небулайзер промывают чистой, по возможности, стерильной водой, высушивают. Частое промывание небулайзера необходимо для предотвращения кристаллизации препаратов и бактериального загрязнения. Проводится дезинфекция. При использовании небулайзера несколькими пациентами необходимо стерилизовать небулайзер после каждого пациента.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Препараты для ингаляционной терапии, применяемые у новорожденных, включают в себя следующие

Таблица. Лекарственные средства ингаляционной терапии у новорожденных

Группа	Препарат	Дозировка
β_2 -агонист	Сальбутамол, раствор для ингаляций, 2,5 мг/2,5 мл	0,1-0,5 мг/кг каждые 6 часов через небулайзер
	Сальбутамол, дозированный аэрозольный ингалятор, 1 доза – 100 мкг	По 1 ингаляции каждые 6-8 часов в день через спейсер (аэроочамбер)
М-холинолитик	Ипратропия бромид (Атровент), раствор для ингаляций, 250 мкг/1мл	75-175 мкг каждые 6-8 часов через небулайзер
	Ипратропия бромид (Атровент), дозированный аэрозольный ингалятор, 1 доза – 20 мкг	По 1 дозе каждые 6-8 часов через спейсер (аэроочамбер)
β_2 -агонист + М-холинолитик	Беродуал , раствор для ингаляций, в 1 мл (20 кап.) – фенотерола гидробромида 500 мкг, ипратропия бромида 250 мкг	50 мкг фенотерола гидробромида, 25 мкг ипратропия бромида на 1 кг массы тела (1 капля на кг) каждые 6-8 часов через небулайзер
	Беродуал Н , дозированный аэрозольный ингалятор, в 1 дозе – фенотерола гидробромида 50 мкг, ипратропия бромида 21 мкг	По 1 дозе каждые 6-8 часов через спейсер (аэроочамбер)
Ингаляционный глюкокортикостероид	Будесонид (Пульмикорт), раствор для ингаляций, небулы по 2 мл, в 1 мл – 500 мкг или 250 мкг	400 мкг/сут в 1-2 введения через небулайзер
	Беклометазон, дозированный аэрозольный ингалятор, в 1 дозе – 50 мкг	По 1 дозе каждые 12 часов через спейсер (аэроочамбер)
	Флутиказон (Фликсотид) дозированный аэрозольный ингалятор, в 1 дозе – 50 мкг	По 2 дозы каждые 12 часов через спейсер (аэроочамбер)

щие группы препаратов:

- солевые (физиологический NaCl) и щелочные растворы (бикарбонат натрия);
- муколитики (амброксол, ацетилцистеин);
- бронхолитики (β_2 -агонисты – сальбутамол; М-холинолитики – ипратропиум бромид; комплексный препарат – Беродуал);
- глюкокортикостероиды (беклометазон, будесонид, флутиказон).

Ингаляции, в основу которых входит бикарбонат натрия, в настоящее время используются у новорожденных в периоде реконвалесценции после перенесенной пневмонии.

Физиологический раствор NaCl является основой всех жидкостных ингаляций, сам обладает муколитическим действием.

Муколитики для ингаляций у новорожденных используются давно, хотя доказательств их эффективности при этом способе доставки не получено.

На основании результатов рандомизированных исследований только две группы лекарственных препаратов и их комбинации должны применяться у новорожденных детей при проведении ингаляционной терапии через КН с целью уменьшения их системного побочного действия: бронхолитики и ингаляционные кортикостероиды (ИКС).

В КН как у новорожденных, так и у детей более старшего возраста не используются нестерильные рас-

творы, включая щелочные, антигистаминные препараты, зуфиллин, преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон для парентерального введения, травяные сборы, эфирные масла. В таблице представлены основные сведения о дозах ингаляционных лекарственных препаратов, рекомендуемых к применению у новорожденных.

БРОНХОЛИТИКИ

Ингалируемые β_2 -агонисты и М-холинолитики, обладая синергичным действием, могут у детей с БЛД временно улучшать функцию легких и газов крови при назначении в первые 14 дней жизни (2). Результаты рандомизированного исследования, проведенного В. Yuskel с соавт. (1990), позволяют предположить, что ингалируемые бронходилататоры помогают у недоношенных детей, если они используются при наличии симптомов бронхиальной обструкции, но не имеют никаких преимуществ при рутинном использовании (3). Рандомизированное исследование по сравнению действия сальбутамола и ипратропиума бромида у вентилятор-зависимых младенцев с БЛД еще в 1987 г. показало их одинаковую эффективность как бронходилататоров, авторы предлагали использовать данные препараты для снятия приступов бронхообструкции у новорожденных на ИВЛ (4).

Отечественное рандомизированное исследование эффективности

Беродуала у детей с БЛД показало, что у детей с БЛД в неонатальном периоде отмечен положительный эффект после ингаляционного введения (через интубационную трубку на фоне ИВЛ или через небулайзер) сальбутамола и Беродуала. После ингаляции регистрировали достоверное увеличение PaO_2 крови, легочного комплайенса, снижение частоты дыхания и проявлений бронхообструкции, быстрое улучшение бронхиальной проходимости (уже через 15 минут после ингаляции). В целом комплексный препарат Беродуал был более эффективным, кроме того, на фоне его применения наблюдалось снижение симптомов гипервозбудимости со стороны нервной системы, реже развивалась тахикардия. Бронходилатирующее действие эуфиллина по сравнению с ингаляционной терапией было выражено меньше, развивалось значительно позднее (через 8 часов), сопровождалось частым развитием побочных эффектов (тахикардия, гипервозбудимость) (5). Существует доказанное подтверждение, что данные препараты имеют полезные кратковременные эффекты и эффективны также у вентиллятор-зависимых недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом (6).

Побочные эффекты β_2 -агонистов следующие: гипокалиемия, гипергликемия, тахикардия, сердечная аритмия, артериальная гипертензия, тремор. В связи со способностью сальбутамола вызывать гипокалиемию данный препарат может использоваться для лечения гиперкалиемии. Побочные эффекты М-холинолитиков включают в себя тахикардию, снижение моторики кишечника, секреторной функции легких, тремор.

Предпочтение включения именно Беродуала в комплекс лечения БЛД обусловлено влиянием М-холинолитика

ипратропия бромидом, входящего в состав Беродуала, на единственный обратимый компонент бронхообструкции при данном заболевании – отек слизистой оболочки, большим, по сравнению с β_2 -агонистами, влиянием на бронхи среднего и крупного калибра и меньшим влиянием на ЦНС.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Метаанализ восьми рандомизированных исследований недоношенных новорожденных детей с низкой массой тела в первые 14 дней жизни, получавших беклометазон с целью профилактики БЛД, не нашел достаточно объективных положительных эффектов. Вместе с тем назначение данного ИКС уменьшало потребность в системных кортикостероидах, что может предполагать осязаемую долгосрочную пользу (7).

Другой анализ пяти рандомизированных исследований, сравнивавших эффективность назначения ИКС и системных стероидов, на такой же когорте недоношенных младенцев с весом менее 1500 г и возрастом менее 32 недель гестации, кислородзависимых после 14 дней жизни, пришел к следующим выводам:

- 1) нет доказательств того, что ИКС имеют преимущество перед системным назначением препаратов глюкокортикостероидов при управлении вентилируемыми детьми;
- 2) ИКС могут вызывать и системные побочные эффекты, хотя реже, чем системное применение глюкокортикостероидов;
- 3) отдаленные неврологические последствия неонатального применения ИКС не изучены;
- 4) рутинного профилактического применения ИКС не должно быть;
- 5) кортикостероиды для лечения ХЗЛ обычно следует рассматривать с 2-недельного возраста (8).

Обычно ИКС назначают на 3 дня–2 недели, возможно дольше. Возмо-

жен переход с системных стероидов на ИКС. Для ингаляций ИКС при БЛД предпочтителен альвеолярный небулайзер. При одновременном назначении ингаляций бронхолитиков и ИКС ингаляция последними проводится через 10-20 минут после ингаляции бронхолитика при хорошей переносимости ингаляции и симптомах бронхообструкции. В противном случае возможна одновременная ингаляция ИКС и бронхолитиками.

Кроме БЛД, ИКС находят применение при других вариантах хронических заболеваний легких (синдроме Вильсона–Микити, хронической легочной недостаточности недоношенных), постинтубационном ларинготрахеите, хотя рандомизированных исследований об их использовании при этих заболеваниях нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ингаляционная терапия с помощью КН зарекомендовала себя как высокоэффективная у новорожденных детей на фоне проведения у них респираторной поддержки для лечения бронхолегочной дисплазии. На основании результатов рандомизированных исследований только две группы лекарственных препаратов и их комбинации должны применяться у новорожденных детей при ее проведении: бронхолитики и ингаляционные кортикостероиды. В отношении первой группы препаратов получены свидетельства их высокой эффективности и безопасности у новорожденных детей.

Препаратом выбора среди бронхолитиков у новорожденных детей является Беродуал. Применение Беродуала сопровождается нормализацией газового состава крови, быстрым улучшением бронхиальной проходимости и механики дыхания, при этом побочные эффекты выражены минимально. 

Литература

1. Lugo R.A., Keenan J., Salyer J.M. Accumulation of CO₂ in reservoir devices during simulated neonatal mechanical ventilation // *Pediatr. Pulmonol.* 2000; V. 30, №6: 470-475.
2. Ng G.Y.T., da Silva O., Ohlsson A. Bronchodilation for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 23, CD003214.
3. Yuksel B., Greenough A., Maconachie I. Effective bronchodilator therapy by a simple spacer device in preterm infants in the first two years of life // *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 782-785.
4. Wilkie R.A., Bryan M.H. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease // *J. Pediatr.* 1987; V. 111, № 2: 278-282.
5. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: Гэотар-Мед, 2004. С. 177-190.
6. Lee H., Arnon S., Silverman M. Bronchodilator aerosol administered by metered dose inhaler and spacer in subacute neonatal respiratory distress syndrome // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 1994; V. 70, № 3: 218-222.
7. Shah S.S., Ohlsson A., Halliday H., Shah V.S. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants // *Cochrane review in The Cochrane Library* 2003, Issue 3.
8. Shah V.S., Ohlsson A., Halliday H.L., Dunn M.S. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates // *Cochrane review in The Cochrane Library* 2003, Issue 3.



Беродуал® Н

фенотерол 50 мкг + ипратропия бромид 20 мкг

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной обструкции различной этиологии

Быстрое и длительное действие за счет двух компонентов, влияющих на два независимых механизма бронхообструкции

Расширенный спектр применения, включающий бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), либо их сочетание у одного больного

Безопасный клинический профиль за счет снижения дозы симпатомиметика

**Включен
в федеральный
перечень ДЛО**

Номер и дата регистрационного удостоверения
П № 013312/01 от 01.10.2007.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»: 119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр.1
Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
info@mos.boehringer-ingenlheim.com

 Boehringer
Ingelheim