

DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-2-45-54

АЭРОЗОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

С. Н. АВДЕЕВ^{1,2}¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия²ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

К настоящему времени получены доказательства эффективности ингаляционной лекарственной терапии во время неинвазивной вентиляции легких (НВЛ). Доставка аэрозольных препаратов во время НВЛ зависит от многих факторов, таких как выбор ингаляционного устройства и маски, положение порта утечки и позиция устройства в контуре респиратора. Технологические инновации в области ингаляционной терапии привели к созданию новых устройств, способных оптимизировать легочную депозицию и уменьшить время ингаляционной терапии. По сравнению со стандартными струйными небулайзерами мембранные небулайзеры способны доставить в дыхательные пути пациента в 4 раза большую дозу лекарственного препарата. Необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных возможности проведения аэрозольной терапии во время высокопоточной кислородотерапии с помощью носовых канюль.

Ключевые слова: неинвазивная вентиляция легких, аэрозольная терапия, струйный небулайзер, мембранный небулайзер, хроническая обструктивная болезнь легких

Для цитирования: Авдеев С. Н. Аэрозольная терапия во время неинвазивной вентиляции легких // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 45-54. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-45-54

AEROSOL THERAPY DURING NON-INVASIVE VENTILATION

S. N. AVDEEV^{1,2}¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia²Pulmonology Research Institute, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Nowadays, the effectiveness of inhalation drug therapy during non-invasive ventilation (NIV) has been proved. The delivery of aerosol drugs during non-invasive ventilation depends on numerous factors, such as the choice of inhalation equipment and a mask, position of the leak port and position of the device in the respirator settings. Innovations in the field of inhalation therapy resulted in the development new devices able to optimize pulmonary deposition and reduce the time of inhalation therapy. Compared to standard jet nebulizers, mesh nebulizers can deliver the 4 fold higher dose of the drug to the patient's airways. Further research is needed in order to investigate the opportunities of aerosol therapy during high-flow oxygen therapy by means of nasal cannulae.

Key words: non-invasive ventilation, aerosol therapy, jet nebulizer, mesh nebulizer, chronic obstructive pulmonary disease

For citations: Avdeev S.N. Aerosol therapy during non-invasive ventilation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, Vol. 15, no. 2, P. 45-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-45-54

Роль неинвазивной вентиляции легких в современной терапии. В течение двух последних десятилетий мы являемся свидетелями бурного развития нового метода респираторной поддержки – неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) [8, 20]. НВЛ применяется как при развитии острой дыхательной недостаточности (ОДН) в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так и при терапии хронических респираторных заболеваний в стабильный период, в домашних условиях, например при хронической дыхательной недостаточности (ХДН) [1, 11, 30, 31]. Эффективность НВЛ хорошо подтверждена во многих исследованиях, и сегодня это метод терапии с наивысшим уровнем доказательности, который обеспечивает снижение летальности пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В то же время у больных с обструктивными заболеваниями легких ингаляционная терапия бронходилататорами является краеугольным камнем лечения обострения [28]. Примерно такая же ситуация наблюдается и при тяжелом обострении бронхиальной астмы – в программу лечения одновременно входят и НВЛ, и ингаляционная терапия бронходилататорами [27]. Кроме бронходилататоров, пациен-

там во время НВЛ могут быть назначены и другие аэрозольные препараты, например антибиотики и мукоактивные препараты. Эффективность такого подхода продемонстрирована при муковисцидозе и бронхоэктазах [22, 36].

С учетом возрастающего числа пациентов, получающих респираторную поддержку с помощью НВЛ в стационаре и в домашних условиях, а также с увеличением количества аэрозольных препаратов все чаще возникают вопросы о методах аэрозольной терапии во время проведения НВЛ. В исследовании, основанном на опросе 854 врачей-реаниматологов, было выявлено, что 427 из них (~ 50%) достаточно часто или рутинно используют аэрозольную терапию во время НВЛ [17]. В другом недавнем проспективном исследовании также было подтверждено частое использование ингаляционных препаратов во время НВЛ, однако аэрозольная терапия преимущественно проводилась в период между сеансами респираторной поддержки [16].

Кроме хорошо изученных и наиболее часто применяемых режимов НВЛ (CPAP, PS и др.), в последние годы появились новые неинвазивные методы респираторной поддержки, например высокопоточная кислородотерапия (ВПКТ) с помощью носовых

канюль, которая чаще всего используется у пациентов с гипоксемической ОДН [25], но уже находит свое место при гиперкапнической ОДН у больных с обструктивными заболеваниями легких [35, 37].

Чаще всего при обструктивных заболеваниях легких обсуждаются методы использования аэрозольной терапии бронходилататорами, а при паренхиматозных заболеваниях – ингаляционными антибиотиками и препаратами, корригирующими вентиляционно-перфузионный баланс.

В данной статье на основе доступных исследований *in vitro* и клинических исследований обсуждаются методы аэрозольной терапии во время НВЛ, а также ВПКТ.

Общие принципы аэрозольной терапии во время респираторной поддержки

Сегодня можно констатировать, что аэрозольная терапия во время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) опирается на многочисленные научные исследования, выполненные как *in vitro* (доклинические), так и *in vivo* (клинические исследования). Многие принципы аэрозольной терапии во время ИВЛ можно перенести и на аэрозольную терапию во время НВЛ [13, 14, 43]. Во время ИВЛ может быть использовано несколько типов ингаляционных устройств доставки: струйные, ультразвуковые и мембранные (mesh) небулайзеры, а также дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ). Струйные небулайзеры, несмотря на низкую стоимость и возможность их одноразового использования, имеют основной недостаток – требуют своего собственного потока воздушной смеси, который способен оказать влияние на параметры режима респираторной поддержки. Наиболее эффективным является струйный небулайзер, «встроенный» в систему респиратора [14]. Ультразвуковые и мембранные небулайзеры, несмотря на их более высокую стоимость, имеют то преимущество, что для их работы не требуется дополнительный поток и, следовательно, они не влияют на функционирование респиратора. Также необходимо помнить, что ультразвуковые небулайзеры нагревают раствор с лекарственным препаратом, что может привести к нарушению его фармакологических свойств. Такой эффект был, например, документирован при применении муколитического препарата дорназа альфа у больных с

муковисцидозом [29]. Достоинства и недостатки основных типов небулайзеров представлены в табл. 1.

Исследования *in vivo* показывают, что депозиция аэрозольного препарата при использовании различных небулайзеров может отличаться почти в 4 раза [26]. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что во время НВЛ депозиция аэрозоля существенно выше при использовании мембранного (mesh) небулайзера по сравнению со струйными [2,34]. При сравнении нескольких моделей небулайзеров во время НВЛ наиболее эффективными также были признаны мембранные небулайзеры (модели NIVO и Aeroneb Solo) [34]. В настоящее время появились небулайзерные системы, специально созданные для использования во время НВЛ [49]. Очень интересным решением является модель ороназальной маски со встроенным мембранным небулайзером (NIVO/Pro-X) [33]. Согласно результатам первых исследований, данная модель позволяет доставить в дыхательные пути пациента дозу аэрозольного препарата в 2–4 раза больше, чем при использовании обычного струйного небулайзера, но за более короткое время (на 30% быстрее) [33].

ДАИ также достаточно часто используются во время проведения НВЛ, в основном с помощью специальных ингаляционных камер (спейсеров), помещенных в инспираторный контур респиратора, чаще всего используются бронходилататоры и глюкокортикостероиды [16, 17].

Необходимо отметить, что средний размер ингаляционных частиц практически во всех известных устройствах доставки находится в диапазоне от 2 до 5 мкм. Но независимо от выбора устройства доставки, при прохождении аэрозольных частиц через контур респиратора большая часть этих частиц «теряется», т. е. в дыхательные пути пациента попадает лишь небольшая порция препарата, помещаемого в устройство доставки. Данные потери зависят от многих факторов, таких как остаточный объем небулайзера (количество препарата, остающегося в камере небулайзера после завершения сеанса ингаляции), что особенно важно для струйных небулайзеров; депозиция аэрозольных частиц в контуре респиратора (основная часть потерь) и потеря аэрозоля, генерируемого в фазу выдоха [43].

Таблица 1. Достоинства и недостатки трех типов небулайзеров

Table 1. Advantages and disadvantages of three types of nebulizers

Тип небулайзера	Достоинства	Недостатки
Струйный	Низкая стоимость, простая техника использования, индивидуальное использование (1 небулайзер на одного пациента) [†]	Длительное время ингаляции, большой остаточный объем, влияние на поток воздушной смеси в контуре респиратора [†]
Ультразвуковой	Высокий уровень выхода аэрозоля, простая техника использования, нет влияния на поток воздушной смеси в контуре респиратора	Высокая стоимость, повышение температуры раствора, возможное разрушение некоторых препаратов
Мембранный	Простая техника использования, низкий остаточный объем, высокая депозиция препаратов, высокий уровень выхода аэрозоля, нет влияния на поток воздушной смеси в контуре респиратора	Высокая стоимость, не применим для вязких растворов

Примечание: [†] – за исключением струйных небулайзеров, интегрированных в систему респиратора

Депозиция аэрозольных частиц в контуре респиратора практически полностью является следствием импакционного столкновения частиц со стенкой контура. Данный феномен зависит от массы (размера) частиц и их скорости (потока газа). В конечном итоге лишь 10–60% массы лекарственного препарата, помещенного в камеру небулайзера, может достичь дыхательных путей у вентилируемого пациента. Принципиальными факторами режима вентиляции, позволяющими снизить потерю массы аэрозоля при прохождении через контур, являются снижение инспираторного потока (минимизация импакционного столкновения частиц) и пролонгация инспираторного времени (минимизация потерь аэрозоля, генерируемого во время фазы выдоха) [33]. Однако в реальной клинической практике выполнение данных настроек режима вентиляции может быть не всегда возможно, так как они плохо переносятся пациентами и могут потребовать назначения седативных препаратов, что опять же не всегда возможно во время проведения НВЛ.

Выключение активного увлажнения воздушной смеси также приводит к повышению эффективности аэрозольной терапии, однако данный шаг повышает риск недостаточного увлажнения в случае длительной небулизации препаратов. С точки зрения терапевтической эффективности необходимо отметить, что бронходилататоры (β_2 -агонисты и антихолинэргики) имеют очень широкий терапевтический индекс. Так, даже небольшие дозы данных препаратов могут приводить к терапевтическому эффекту. При назначении сальбутамола с помощью ДАИ даже такие дозы, как 40 мкг, приводят к значительному бронходилатационному ответу [50]. И, наоборот, побочные эффекты развиваются только при использовании высоких доз данных препаратов, т. е. риск их передозировки относительно невелик [12]. Основные риски аэрозольной терапии во время респираторной поддержки связаны с нарушением работы респиратора вследствие депозиции аэрозольных частиц в контуре и/или в самом респираторе [43]. С целью защиты респиратора необходимо использовать фильтры, особенно в экспираторном контуре, если используется небулайзер. Также необходимо отметить, что по мере использования этих защитных фильтров происходит их обструкция частицами аэрозоля, следовательно, необходима регулярная замена фильтров. Основные шаги для достижения оптимальной техники доставки аэрозоля с помощью небулайзера во время проведения НВЛ представлены в табл. 2.

Особенности неинвазивной вентиляции легких

Непрерывная респираторная поддержка. Основным отличием НВЛ от ИВЛ, т. е. «инвазивной» респираторной поддержки, является интермиттирующий характер НВЛ. Кроме пациентов в самых тяжелых состояниях, где НВЛ продолжается без «перерывов», в большинстве случаев НВЛ проводится в виде сеансов в течение нескольких часов, которые сменяются сеансами «отдыха». Таким об-

разом, для большинства пациентов, получающих НВЛ, сохраняется возможность проведения аэрозольной терапии между сеансами респираторной поддержки (т. е. в то время, когда пациенты дышат самостоятельно) [38]. Возможности/преимущества проведения аэрозольной терапии во время сеанса НВЛ можно рассматривать с трех аспектов: 1) у некоторых, наиболее тяжелых пациентов невозможно осуществлять перерывы между сеансами НВЛ, т. е. респираторная поддержка проводится постоянно; в такой ситуации в исследованиях выполняется сравнение между ингаляционной лекарственной терапией и ингаляционной терапией плацебо; 2) дополнительный вклад каждого из двух методов, т. е. отсутствие положительного или отрицательного влияния респираторной поддержки на аэрозольную терапию, и наоборот, таким образом, в данной ситуации речь идет об эквивалентности эффектов аэрозольной терапии, которая проводится либо во время сеанса НВЛ, либо в перерыве между сеансами, во время спонтанного дыхания; 3) синергичный эффект двух методов, т. е. один метод усиливает эффект другого, т. е. эффективность аэрозольной терапии во время НВЛ выше таковой, которая проводится во время спонтанного дыхания пациента и выше, чем только проведение респираторной поддержки. Гипотеза о синергичном эффекте двух методов является вполне возможной с точки зрения физиологии. Так, транспорт аэрозольных препаратов зависит от регионарной легочной вентиляции, в плохо вентилируемых отделах депозиция препарата минимальна [19, 45]. В то же время НВЛ с положительным давлением способна привести к рекрутированию альвеол в зонах с плохой регионарной вентиляцией, доставка аэрозольных частиц в эти отделы возрастет. С другой стороны, терапия бронходилататорами приводит к сниже-

Таблица 2. Оптимальная техника доставки аэрозоля с помощью небулайзера во время проведения НВЛ

Table 2. The most optimal way of aerosol delivery by a nebulizer during NIV

- Оцените состояние пациента, особенно его статус гемодинамики, подгонку маски, ее переносимость и синхронизацию пациент–респиратор
- Минимизируйте утечку из-под маски и в контуре
- Введите в небулайзер лекарственный препарат и доведите объем наполнения до 1–4 мл (1 мл для мембранных и ультразвуковых небулайзеров)
- Поместите небулайзер в вертикальном положении между маской и портом выдоха в контуре
- Выберите умеренные уровни РЕЕР/CPAP (~ 5 см H₂O) и инспираторной поддержки давлением (10–15 см H₂O)
- Используйте увлажненный газ, если НВЛ проводится более 30 мин
- Отсоедините небулайзер от контура, промойте стерильной водой, высушите и поместите в безопасное место
- Мониторите побочные эффекты терапии
- Оцените клинический ответ на терапию

нию экспираторного сопротивления, что ведет к снижению постоянной времени респираторной системы и легочной гиперинфляции у пациентов с обструктивными заболеваниями, что улучшает эффективность НВЛ, например за счет снижения асинхронии пациент–респиратор [43].

Частичная респираторная поддержка. Еще одной особенностью НВЛ является преимущественное использование вспомогательных режимов, чаще всего регулируемых по давлению (pressure support, pressure controlled/assisted, CPAP...). Во время функционирования данных режимов потоки и объемы, а также длительность инспираторного времени очень сильно зависят от инспираторного усилия пациента. В результате данные факторы, которые оказывают значительное влияние на эффективность аэрозольной терапии (импакционное столкновение частиц в контуре, экспираторные потери), не могут контролироваться. Таким образом, релевантность результатов исследований, выполненных *in vitro* с использованием данных методов респираторной поддержки, достаточно спорная. Многие современные респираторы предлагают использование режимов, специально созданных для НВЛ, но их влияние на эффективность аэрозольной терапии не изучалось [13, 14].

Влияние маски и верхних дыхательных путей на доставку аэрозоля. Безусловно, основным различием между НВЛ и ИВЛ является интерфейс, соединяющий пациента с респиратором. В отличие от интубированного больного, где аэрозоль, проходя через интубационную трубку, сразу направляется в дыхательные пути, во время НВЛ, независимо от типа интерфейса, аэрозоль должен пройти через верхние дыхательные пути пациента. Таким образом, во время НВЛ аэрозоль теряется в контуре респиратора, как и во время ИВЛ [14]. Однако добавляется новое препятствие, где происходит потеря аэрозольного препарата – его депозиция в носовой полости и ротоглотке [21]. Верхние дыхательные пути являются природным неспецифическим фильтром, способным задерживать аэрозольные частицы внешней среды, что физиологически абсолютно необходимо. Но они также могут задерживать и медицинские аэрозоли. Данный аспект очень важен в случае использования исключительно назальных интерфейсов, как во время ВПКТ с помощью носовых канюль [18].

Доставка аэрозольных препаратов во время НВЛ также зависит от положения порта утечки и позиции устройства в контуре респиратора [6, 9]. Порты утечки, которые выполняют функцию пассивного порта выдоха, в так называемых Vi-level-респираторах для НВЛ обычно расположены либо в маске, либо в контуре. Как правило, расположение ингаляционного устройства, независимо от его типа, до порта утечки приводит к увеличению доставки аэрозольного препарата [2, 6, 10, 34, 49]. Позиция небулайзера по отношению к маске также может оказывать влияние на доставку аэрозоля. Так, рас-

положение небулайзера во фронтальной зоне было более эффективным по сравнению с его позицией внизу маски [46].

Совокупность данных особенностей диктует необходимость проведения исследований и *in vitro*, и *in vivo*, задачами которых являются доказательство возможности проведения аэрозольной терапии во время различных режимов НВЛ и выбор наиболее оптимальных характеристик такой терапии.

Доклинические исследования

Подавляющее большинство экспериментальных исследований, посвященных изучению аэрозольной терапии во время НВЛ, использовали портативные респираторы с одним контуром и, в первую очередь, изучали влияние позиции ингаляционного устройства в контуре относительно маски, респиратора и позиции порта утечки. В нескольких исследованиях было показано, что при позиции порта утечки ближе к пациенту, а ингаляционного устройства ближе к респиратору выход аэрозоля был относительно низким [9, 49]. В тех же исследованиях расположение ингаляционного устройства ближе к пациенту приводило к увеличению выхода аэрозоля [9, 49]. В сравнительных исследованиях выявлено, что наиболее высокий выход аэрозоля наблюдается при расположении ингаляционного устройства между портом утечки и маской [2, 34, 48] или даже непосредственно в маске (в специально сконструированных моделях маски) [6, 33]. Таким образом, на основе данных исследований *in vitro*, при использовании портативных респираторов с одним контуром рекомендовано расположение ингаляционного устройства между портом утечки и маской (рис.).

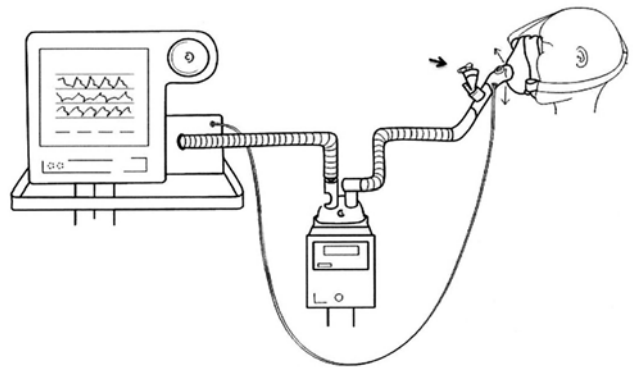


Рис. Место расположения небулайзера в контуре респиратора (между маской и портом утечки)

Fig. Position of nebulizer in the respirator settings (between the mask and leak port)

В то же время, как уже отмечалось, при использовании режимов, регулируемых по давлению в одно-контурных респираторах, потоки и объемы являются результатом очень комплексного взаимодействия между настройками респиратора (инспираторное и экспираторное давление) и респираторным усилием пациента [10, 13]. Таким образом, нет полной уверенности в том, что результаты, полученные в исследованиях *in vitro*, могут быть такими же в ре-

альных клинических условиях. С учетом тех же ограничений можно утверждать, что наиболее высокий выход аэрозоля наблюдается при использовании более высоких инспираторных давлений, а наиболее низкий – при применении более высоких экспираторных давлений [9, 10]. В глобальном плане, во всех доклинических исследованиях, изучавших эффективность аэрозольной терапии как с помощью струйных, мембранных небулайзеров, так и ДАИ, показано, что масса аэрозольного препарата, доставляемого на уровень интерфейса (маски) пациента, варьирует от 3 до 50% [2, 9, 10, 13, 34, 50]. Таким образом, в большинстве случаев можно рассматривать эффективность аэрозольной терапии бронходилататорами во время НВЛ как достаточную, т. е. способную привести к клиническим эффектам.

В нескольких экспериментальных исследованиях изучали возможность проведения аэрозольной терапии во время ВПКТ с помощью носовых канюль. В данных исследованиях чаще всего использовали педиатрические модели, т. е. те случаи, где назальные канюли переносятся пациентами намного лучше, чем назальные или лицевые маски. В четырех доклинических исследованиях на педиатрических моделях изучали выход аэрозоля при использовании неонатальных и детских назальных канюль [3, 5, 41, 47]. При потоке воздушной смеси около 3 л/мин и расположении небулайзера в контуре на уровне подогреваемого увлажнителя от 10 до 25% массы лекарственного препарата, помещенного в мембранный небулайзер, достигало уровня выхода из назальных канюль [3, 5]. Размер аэрозольных частиц на выходе из канюль составлял в среднем около 2 мкм, т. е. соответствовал всем требованиям к аэрозольной терапии. Данный выход аэрозоля бронходилататоров, возможно, является достаточным для обеспечения клинического эффекта терапии, однако депозиция аэрозольных частиц в носовой полости, которая значительно снижает выход аэрозоля в дыхательные пути, в данных работах не изучена. В одном из исследований на трехмерной модели анатомии носа новорожденных изучена важность носового фильтра в рамках лечения высокопоточным увлажненным кислородом [47]. При потоке газа 33 л/мин и расположении небулайзера выше подогреваемого увлажнителя только 1,3% от всей массы лекарственного препарата, помещенного в небулайзер, достигало носовых канюль. Подобные результаты были сходными при проведении аэрозольной терапии во время других методов респираторной поддержки (СРАР-терапии и НВЛ), поэтому могут быть использованы в практике лечения новорожденных.

В исследованиях, в которых использованы более высокие потоки воздушной смеси (до 10 л/мин), но опять же с педиатрическими контурами и дистальным расположением небулайзера (ближе к канюлям), показано, что на уровне канюль выход аэрозоля составляет всего 1% [3, 41]. Данные результаты сопоставимы с другими исследованиями

аэрозольной терапии в педиатрической практике, где при использовании обычных методов респираторной поддержки выход аэрозоля обычно не превышает 5% [23].

При использовании взрослых моделей ВПКТ результаты аэрозольной терапии выглядели более обнадеживающими. При расположении мембранного небулайзера дистальнее подогреваемого увлажнителя уровень выхода из носовых канюль частиц среднего размера достигал 26% от массы сальбутамола, помещенного в камеру небулайзера [43]. В тех же условиях около 7% массы препарата достигало легких, т. е. уровня ниже анатомической модели верхних дыхательных путей взрослого. Данный результат был ниже при использовании более высоких потоков воздушной смеси: 3,5 и 3% для 45 и 60 л/мин соответственно [43]. Все эти результаты получены в условиях симуляции дыхания пациента в состоянии покоя (дыхательный объем 500 мл, частота дыхания 15/мин, средний инспираторный поток 15 л/мин). Интересно, что при симуляции более интенсивной вентиляции (дыхательный объем 750 мл, частота дыхания 30/мин, средний инспираторный поток 45 л/мин) пропорция лекарственного препарата, доставляемого в легкие, возрастала: 5; 7; 10% от массы препарата, помещенного в небулайзер, для потоков воздушной смеси 60, 45 и 30 л/мин соответственно. Таким образом, у взрослых пациентов во время ВПКТ с помощью носовых канюль есть возможность доставки относительно значительного количества аэрозольного препарата, в том числе и в условиях респираторного дистресса. Эти данные, полученные *in vitro*, пока не подтверждены в клинических исследованиях, в отличие от исследований с НВЛ, где ряд подобных работ уже выполнен.

Клинические исследования

Здоровые добровольцы. В нескольких исследованиях с участием здоровых добровольцев изучена депозиция аэрозольных частиц в легких и в контуре респиратора во время проведения НВЛ как с использованием частиц с радиоактивной меткой во время сцинтиграфии, так и с применением фармакокинетических методов. В исследовании E. E. França et al. назначали аэрозольную терапию, меченную радиоактивным технецием, 13 здоровым добровольцам как во время спонтанного дыхания, так и во время НВЛ [24]. Легочная депозиция аэрозольных частиц во время НВЛ была приблизительно на 50% ниже во время НВЛ по сравнению со спонтанным дыханием. В другом перекрестном рандомизированном исследовании, проведенном J. G. Mascari et al., аэрозоль с радиоактивной меткой технецием назначали 13 здоровым добровольцам во время спонтанного дыхания, СРАР (10 см вод. ст.) и НВЛ (ПРАР/ЕРАР 15/5 см вод. ст.) [32]. Депозиция аэрозольного препарата в трахее и легких была сравнимой при всех трех условиях дыхания добровольцев. G. Reychelet et al. сравнили депозицию аэрозоля амикацином во время спонтанного дыхания и во время СРАР (система Boussignac) с помощью

определения концентрации препарата в моче [44]. Мочевая экскреция амикацина во время СРАР была приблизительно в 2,5 раза ниже, чем во время ингаляции при спонтанном дыхании. В исследовании S. Ehrmann также проводилась аэрозольная терапия амикацином у 6 здоровых добровольцев во время НВЛ через загубник [15]. После ингаляции амикацина в сыворотке крови выявляли его значительные концентрации, свидетельствующие о существенной легочной депозиции препарата (амикацин не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта), однако сывороточные концентрации амикацина при назначении ингаляционной дозы 60 мг/кг массы тела были в 2 раза ниже, чем при назначении внутривенной дозы 20 мг/кг массы тела.

И, наконец, в еще одном исследовании V. C. Galindo-Filho et al. назначали аэрозоль, меченный радиоактивным технецием, во время НВЛ 10 здоровым добровольцам с помощью струйного и мембранного небулайзеров [26]. Как и ожидалось, при использовании мембранного небулайзера остаточный объем был во много раз меньше, чем при использовании струйного (5,1% против 41,3% соответственно), а легочная депозиция – существенно выше (5,5% против 1,5% соответственно).

Данные исследования продемонстрировали, что назначение аэрозольной терапии во время НВЛ здоровым добровольцам приводит к меньшей, но все еще значительной доставке лекарственных препаратов в легкие, способной привести к заметному клиническому эффекту.

Обструктивные заболевания легких

В стабильном состоянии. S. N. Parkes et al. провели исследование «доза–эффект» у 10 пациентов с бронхиальной астмой вне обострения, которым во время спонтанного дыхания и во время СРАР (10 см вод. ст.) с помощью струйного небулайзера назначали дозы салбутамола от 0,25 до 1 мг [40]. Ответ на аэрозольную терапию оценивали с помощью спирографии. Прирост ОФВ₁ оказался сходным после ингаляции аэрозоля при всех условиях, однако депозиция препарата во время СРАР была ниже, чем во время спонтанного дыхания. Результаты данного исследования иллюстрируют широкий терапевтический интервал ингаляционных бронходилататоров.

В исследовании S. Nava et al. у 18 стабильных пациентов с ХОБЛ сравнивали эффективность аэрозольной терапии салбутамолом, назначаемым с помощью ДАИ, и спейсера, помещенного в контур респиратора НВЛ, с аэрозольной терапией во время спонтанного дыхания [39]. Авторы продемонстрировали сходный ответ на аэрозольную терапию при всех условиях назначения (прирост ОФВ₁ на 9,6 и 10,8% – при НВЛ и при спонтанном дыхании соответственно), т. е. использование бронходилататоров в виде ДАИ во время НВЛ приводит к существенному клиническому эффекту.

В исследовании B. Faugoux et al. включено 18 пациентов с муковисцидозом в стабильный период,

каждый больной получал аэрозольную терапию с радиоактивной меткой во время спонтанного дыхания и во время НВЛ [22]. По данным сцинтиграфии, легочная депозиция аэрозольных частиц во время НВЛ приблизительно на 30% была выше при ингаляции во время НВЛ, т. е. можно говорить как минимум об аддитивном эффекте аэрозольной терапии и НВЛ.

В период обострения. В рандомизированном исследовании C. V. Pollack et al. проводили сравнение доставки небулайзерной терапии салбутамолом у 60 больных с обострением бронхиальной астмы во время НВЛ (ПРАР/ЕРАР 10/5 см вод. ст.) и во время спонтанного дыхания, оказалось, что более быстрое повышение пикового экспираторного потока происходило у пациентов, получавших НВЛ [42]. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют в пользу аддитивного эффекта аэрозольной терапии и НВЛ.

D. C. Brandao et al. у 36 больных с обострением бронхиальной астмы провели сравнение эффективности аэрозольной терапии бронходилататорами, назначаемыми с помощью небулайзера во время спонтанного дыхания и во время НВЛ [7]. На фоне НВЛ прирост функциональных показателей после аэрозольной терапии оказался значительно выше, чем во время спонтанного дыхания, что опять свидетельствует в пользу аддитивного эффекта НВЛ и аэрозольной терапии.

В проспективном, рандомизированном, перекрестном исследовании, включавшем 30 пациентов с обострением ХОБЛ, потребовавшим проведения НВЛ, выполнено сравнение ингаляционной терапии салбутамолом с помощью двух методов доставки – струйного небулайзера и мембранного небулайзера [4]. НВЛ проводили с помощью одноконтурного bi-level-респиратора, небулайзеры помещали между маской и портом утечки. Оба вида устройства доставки привели к улучшению функциональных показателей, уменьшению выраженности одышки по шкале Борга, снижению частоты дыхания, однако терапия с использованием mesh-небулайзера приводила к достоверно большому эффекту по влиянию на одышку (уменьшение на 1,8 против 1,0 балла, $p = 0,0006$) и на форсированную жизненную емкость (прирост на 310 мл против 110 мл, $p = 0,04$). Таким образом, бронхолитическая терапия во время обострения ХОБЛ возможна и сопровождается дополнительными функциональными и клиническими эффектами, особенно при использовании mesh-небулайзера.

В отличие от исследований со здоровыми добровольцами и пациентами с обструктивными заболеваниями легких в стабильном состоянии, при обострении этих заболеваний наблюдается аддитивный или даже синергичный эффект аэрозольной терапии и НВЛ.

Результаты большинства проведенных исследований свидетельствуют о возможности проведения аэрозольной терапии во время НВЛ как с использо-

ванием небулайзеров, так и с помощью ДАИ. Также можно констатировать, что у пациентов в наиболее тяжелых состояниях, у которых невозможно прерывание неинвазивной респираторной поддержки, назначение бронходилататора в контур респиратора является клинически эффективным методом терапии. Аддитивный или синергичный эффект аэрозольной терапии и НВЛ не всегда подтверждался в проведенных исследованиях. Тем не менее у пациентов с обструктивными заболеваниями легких во время обострений можно предположить, что улучшение регионарной вентиляции и рекрутирование дыхательных путей и альвеол с помощью НВЛ могут улучшить эффективность аэрозольной терапии.

Методы оптимизации и безопасности аэрозольной терапии во время НВЛ

При использовании аэрозольной терапии бронходилататорами во время НВЛ в большинстве случаев удается достигнуть клинического эффекта терапии при соблюдении всех обсуждаемых выше правил назначения аэрозольных препаратов, независимо от выбора устройств доставки. Однако во время НВЛ гораздо меньше изучены способы назначения аэрозольной терапии другими препаратами (например, антибиотиками) [43]. С учетом меньшего выхода аэрозоля небулайзерной терапии во время НВЛ, чем во время спонтанного дыхания, показанного в ряде клинических исследований, необходимо рассмотреть методы оптимизации аэрозольной терапии: использование небулайзеров с наименьшим остаточным объемом (ультразвуковые или мембранные небулайзеры) и оптимальное расположение небулайзеров в контуре респиратора [13, 14]. Принципиальные риски аэрозольной терапии во время НВЛ связаны с обструкцией фильтров и их дисфункцией, однако последствия этих осложнений менее тяжелые, чем во время ИВЛ. В большинстве проведенных исследований, посвященных аэрозольной терапии во время НВЛ, не выявлено тяжелых нежелательных явлений. Положение фильтра для защиты экс-

пираторного блока респиратора является желательным, но данный фильтр должен меняться регулярно для предотвращения его обструкции [13, 14].

Как и при ИВЛ, во время НВЛ не рекомендовано использование струйных небулайзеров, если нет возможности использования системы небулайзерной терапии, интегрированной в респиратор, так как подача дополнительного потока в контур может привести к нарушению функционирования выбранного режима респиратора. Использование аэрозольной терапии с интерфейсами большого объема, которые применяются для улучшения комфорта пациентов (тотальные лицевые маски, шлемы), может привести к попаданию аэрозоля лекарственных препаратов в глаза пациентов, что также не может быть рекомендовано [43]. Даже при использовании обычных лицевых масок возможно развитие побочных эффектов терапии со стороны глаз.

Заключение

Проведение аэрозольной терапии во время НВЛ возможно и является эффективным и безопасным методом терапии. Проведенные доклинические и клинические исследования показали, что такая терапия обеспечивает доставку значительного количества лекарственного препарата в дыхательные пути пациентов. Достаточно хорошо подтверждена эффективность аэрозольной терапии бронходилататорами. С другой стороны, пока относительно мало данных о возможности аэрозольной терапии во время НВЛ аэрозольными препаратами других видов. Аддитивный эффект аэрозольной терапии и НВЛ пока лишь был продемонстрирован в основном у пациентов с обострением обструктивных заболеваний легких. Обнадеживающие результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что проведение аэрозольной терапии возможно и во время ВПКТ с помощью назальных канюль.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях // Пульмонология. - 2017. - Т. 27, № 2. - С. 232-249.
2. Abdelrahim M. E., Plant P., Chrystyn H. In-vitro characterisation of the nebulised dose during non-invasive ventilation // J. Pharm. Pharmacol. - 2010. - Vol. 62. - P. 966-972.
3. Ari A., Harwood R., Sheard M. et al. In-vitro comparison of heliox and oxygen in aerosol delivery using pediatric high flow nasal cannula // Pediatr. Pulmonol. - 2011. - Vol. 46. - P. 795-801.
4. Avdeev S., Nuralieva G., Aung Kyaw Soe, Fink J. Comparison of response to aerosol drug delivery with mesh and jet nebulizers during non-invasive ventilation (NIV) in acute exacerbation of COPD // Eur. Respir. J. - 2017. - Vol. 50 (suppl. 61): PA1894; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA1894.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients in hospital and at home. *Pulmonologiya*, 2017, vol. 27, no. 2, pp. 232-249. (In Russ.)
2. Abdelrahim M.E., Plant P., Chrystyn H. In-vitro characterisation of the nebulised dose during non-invasive ventilation. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2010, vol. 62, pp. 966-972.
3. Ari A., Harwood R., Sheard M. et al. In-vitro comparison of heliox and oxygen in aerosol delivery using pediatric high flow nasal cannula. *Pediatr. Pulmonol.*, 2011, vol. 46, pp. 795-801.
4. Avdeev S., Nuralieva G., Aung Kyaw Soe, Fink J. Comparison of response to aerosol drug delivery with mesh and jet nebulizers during non-invasive ventilation (NIV) in acute exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, (suppl. 61), PA1894; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA1894.

5. Bhashyam A. R., Wolf M. T., Marcinkowski A. L. et al. Aerosol delivery through nasal cannulas: An in-vitro study // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* - 2008. - Vol. 21. - P. 181-188.
6. Branconnier M. P., Hess D. R. Albuterol delivery during noninvasive ventilation // *Respir. Care.* - 2005. - Vol. 50. - P. 1649-1653.
7. Brandao D. C., Lima V. M., Galindo Filho V. et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma // *J. Asthma.* - 2009. - Vol. 46. - P. 356-361.
8. Cabrini L., Landoni G., Oriani A. et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 43. - P. 880-888.
9. Chatmongkolchart S., Schettino G. P., Dillman C. et al. In-vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position // *Crit. Care Med.* - 2002. - Vol. 30. - P. 2515-2519.
10. Dai B., Kang J., Sun L. F. et al. Influence of exhalation valve and nebulizer position on albuterol delivery during noninvasive positive pressure ventilation // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* - 2014. - Vol. 27. - P. 125-132.
11. Demoule A., Chevret S., Carlucci A. et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries // *Int. Care Med.* - 2016. - Vol. 42. - P. 82-92.
12. Dhand R., Duarte A. G., Jubran A. Dose-response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1996. - Vol. 154. - P. 388-393.
13. Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* - 2012. - Vol. 25. - P. 63-78.
14. Ehrmann S., Guillon A., Mercier E. et al. Administration d'aérosols médicamenteux au cours de la ventilation mécanique // *Réanimation.* - 2012. - Vol. 21. - P. 42-54.
15. Ehrmann S., Mercier E., Vecellio L. et al. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects // *Int. Care Med.* - 2008. - Vol. 34. - P. 755-762.
16. Ehrmann S., Roche-Campo F., Bodet-Contentin L. et al. Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: prospective observation of 2808 critically ill patients // *Int. Care Med.* - 2016. - Vol. 42. - P. 192-201.
17. Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferazza Papa G. F. et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey // *Int. Care Med.* - 2013. - Vol. 39. - P. 1048-1056.
18. El Taoum K. K., Jinxiang X., Kim J. et al. In-vitro evaluation of aerosols delivered via the nasal route // *Respir. Care.* - 2015. - Vol. 60. - P. 1015-1025.
19. Elman M., Goldstein I., Marquette C. H. et al. Influence of lung aeration on pulmonary concentration of nebulized and intravenous amikacin in ventilated piglets with severe bronchopneumonia // *Anesthesiology.* - 2002. - Vol. 97. - P. 199-206.
20. Esquinas A. M., Benhamou M. O., Glossop A. J., Mina B. Noninvasive mechanical ventilation in acute ventilatory failure: rationale and current applications // *Sleep Med. Clin.* - 2017. - Vol. 12. - P. 597-606.
21. Everard M. L., Hardy J. G., Milner A. D. Comparison of nebulized aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation // *Thorax.* - 1993. - Vol. 48. - P. 1045-1046.
22. Fauroux B., Itti E., Pigeot J. et al. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis: an experimental and clinical study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2000. - Vol. 162. - P. 2265-2271.
23. Fok T. F., Monkman S., Dolovich M. et al. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Pulmonol.* - 1996. - Vol. 21. - P. 301-309.
24. França E. E., Dornelas de Andrade A. F., Cabral G. et al. Nebulization associated with bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radioaerosol deposition // *Respir. Med.* - 2006. - Vol. 100. - P. 721-728.
25. Frat J. P., Thille A. W., Mercat A. et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure // *N. Engl. J. Med.* - 2015. - Vol. 372. - P. 2185-2196.
26. Galindo-Filho V. C., Ramos M. E., Rattes C. S., Barbosa A. K., Brandao D. C., Brandao S. C., Fink J. B., de Andrade A. D. Radioaerosol pulmonary deposition using mesh and jet nebulizers during noninvasive ventilation in healthy subjects // *Respir. Care.* - 2015. - Vol. 60. - P. 1238-1246.
27. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. www.ginasthma.org
5. Bhashyam A.R., Wolf M.T., Marcinkowski A.L. et al. Aerosol delivery through nasal cannulas: An in-vitro study. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.*, 2008, vol. 21, pp. 181-188.
6. Branconnier M.P., Hess D.R. Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir. Care*, 2005, vol. 50, pp. 1649-1653.
7. Brandao D.C., Lima V.M., Galindo Filho V. et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma. *J. Asthma*, 2009, vol. 46, pp. 356-361.
8. Cabrini L., Landoni G., Oriani A. et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 43, pp. 880-888.
9. Chatmongkolchart S., Schettino G.P., Dillman C. et al. In-vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit. Care Med.*, 2002, vol. 30, pp. 2515-2519.
10. Dai B., Kang J., Sun L.F. et al. Influence of exhalation valve and nebulizer position on albuterol delivery during noninvasive positive pressure ventilation. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.*, 2014, vol. 27, pp. 125-132.
11. Demoule A., Chevret S., Carlucci A. et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Int. Care Med.*, 2016, vol. 42, pp. 82-92.
12. Dhand R., Duarte A.G., Jubran A. Dose-response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, vol. 154, pp. 388-393.
13. Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.*, 2012, vol. 25, pp. 63-78.
14. Ehrmann S., Guillon A., Mercier E. et al. Administration d'aérosols médicamenteux au cours de la ventilation mécanique. *Réanimation*, 2012, vol. 21, pp. 42-54.
15. Ehrmann S., Mercier E., Vecellio L. et al. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects. *Int. Care Med.*, 2008, vol. 34, pp. 755-762.
16. Ehrmann S., Roche-Campo F., Bodet-Contentin L. et al. Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: prospective observation of 2808 critically ill patients. *Int. Care Med.*, 2016, vol. 42, pp. 192-201.
17. Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferazza Papa G.F. et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Int. Care Med.*, 2013, vol. 39, pp. 1048-1056.
18. El Taoum K.K., Jinxiang X., Kim J. et al. In-vitro evaluation of aerosols delivered via the nasal route. *Respir. Care*, 2015, vol. 60, pp. 1015-1025.
19. Elman M., Goldstein I., Marquette C.H. et al. Influence of lung aeration on pulmonary concentration of nebulized and intravenous amikacin in ventilated piglets with severe bronchopneumonia. *Anesthesiology*, 2002, vol. 97, pp. 199-206.
20. Esquinas A.M., Benhamou M.O., Glossop A.J., Mina B. Noninvasive mechanical ventilation in acute ventilatory failure: rationale and current applications. *Sleep Med. Clin.*, 2017, vol. 12, pp. 597-606.
21. Everard M.L., Hardy J.G., Milner A.D. Comparison of nebulized aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax*, 1993, vol. 48, pp. 1045-1046.
22. Fauroux B., Itti E., Pigeot J. et al. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis: an experimental and clinical study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, vol. 162, pp. 2265-2271.
23. Fok T.F., Monkman S., Dolovich M. et al. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.*, 1996, vol. 21, pp. 301-309.
24. França E.E., Dornelas de Andrade A.F., Cabral G. et al. Nebulization associated with bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radioaerosol deposition. *Respir. Med.*, 2006, vol. 100, pp. 721-728.
25. Frat J.P., Thille A.W., Mercat A. et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, pp. 2185-2196.
26. Galindo-Filho V.C., Ramos M.E., Rattes C.S., Barbosa A.K., Brandao D.C., Brandao S.C., Fink J.B., de Andrade A.D. Radioaerosol pulmonary deposition using mesh and jet nebulizers during noninvasive ventilation in healthy subjects. *Respir. Care*, 2015, vol. 60, pp. 1238-1246.
27. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. www.ginasthma.org

28. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. www.goldcopd.org
29. Heijerman H., Westerman E., Conway S., Touw D., Döring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus // *J. Cystic. Fibrosis.* - 2009. - Vol. 5. - P. 295-315.
30. Köhnlein T., Windisch W., Köhler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial // *Lancet Respir. Med.* - 2014. - Vol. 2. - P. 698-705.
31. Lim W. J., Mohammed Akram R., Carson K. V. et al. Noninvasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2012. - Vol. 12: CD004360.
32. Maccari J. G., Teixeira C., Savi A. et al. Nebulization during spontaneous breathing, CPAP, and bi-level positive-pressure ventilation: a randomized analysis of pulmonary radioaerosol deposition // *Respir. Care.* - 2014. - Vol. 59. - P. 479-484.
33. McPeck M. Improved aerosol drug delivery with an electronic mesh nebulizer during non-invasive ventilation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2012. - Vol. 185. - P. A3136.
34. Michotte J. B., Jossen E., Roeseler J., Liistro G., Reyhler G. In-vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: Analysis of inhaled and lost doses // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* - 2014. - Vol. 27. - P. 430-440.
35. Millar J., Lutton S., O'Connor P. The use of high-flow nasal oxygen therapy in the management of hypercarbic respiratory failure // *Ther. Adv. Respir. Dis.* - 2014. - Vol. 8. - P. 63-64.
36. Mogayzel P. J., Naureckas E. T., Robinson K. A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2013. - Vol. 187. - P. 680-689.
37. Morgan S. E., Mosakowski S., Solano P. et al. High-flow nasal cannula and aerosolized β -agonists for rescue therapy in children with bronchiolitis: A case series // *Respir. Care.* - 2015. - Vol. 60. - P. e161-e165.
38. Mukhopadhyay A., Dela Pena E., Wadden B. Effects of inhalational bronchodilator treatment during noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // *J. Crit. Care.* - 2009. - Vol. 24. - P. 474.e1-5.
39. Nava S., Karakurt S., Rampulla C. et al. Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled study // *Int. Care Med.* - 2001. - Vol. 27. - P. 1627-1635.
40. Parkes S. N., Bersten A. D. Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask // *Thorax.* - 1997. - Vol. 52. - P. 171-175.
41. Perry S. A., Kesser K. C., Geller D. E. et al. Influence of cannula size and flow rate on aerosol drug delivery through the VapoTherm humidified high-flow nasal cannula system // *Pediatr. Crit. Care Med.* - 2013. - Vol. 14. - P. 250-256.
42. Pollack C. V., Fleisch K. B., Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit // *Ann. Emerg. Med.* - 1995. - Vol. 26. - P. 552-557.
43. Réminiac F., Bodet-Contentin L., Vecellio L., Dequin P.-F., Ehrmann S. Aérosolthérapie au cours de l'assistance respiratoire non invasive // *Réanimation.* - 2016. - Vol. 25. - P. 11-20.
44. Reyhler G., Leal T., Roeseler J. et al. Effect of continuous positive airway pressure combined to nebulization on lung deposition measured by urinary excretion of amikacin // *Respir. Med.* - 2007. - Vol. 101. - P. 2051-2055.
45. Smaldone G. C., Messina M. S. Enhancement of particle deposition by flow-limiting segments in humans // *J. Appl. Physiol.* - 1985. - Vol. 59. - P. 509-514.
46. Smaldone G. C., Sangwan S., Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols // *J. Aerosol. Med.* - 2007. - Vol. 20 (suppl. 1). - P. S66-S75.
47. Sunbul F. S., Fink J. B., Harwood R. et al. Comparison of HFNC, bubble CPAP and SiPAP on aerosol delivery in neonates: An in-vitro study // *Pediatr. Pulmonol.* - 2015. - Vol. 50. - P. 1099-10106.
48. Sutherland Y., Ball L., Raimondo P., Caratto V., Sanguineti E., Costantino F., Ferretti M., Kacmarek R. M., Pelosi P. Effects of ventilator settings, nebulizer and exhalation port position on albuterol delivery during non-invasive ventilation: an in-vitro study // *BMC Pulmonary Med.* - 2017. - Vol. 17. - P. 9.
49. White C. C., Crotwell D. N., Shen S., Salyer J., Yung D., Zheng J., DiBlasi R. M. Bronchodilator delivery during simulated pediatric noninvasive ventilation // *Respir. Care.* - 2013. - Vol. 58. - P. 1459-1466.
28. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. www.goldcopd.org
29. Heijerman H., Westerman E., Conway S., Touw D., Döring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cystic. Fibrosis*, 2009, vol. 5, pp. 295-315.
30. Köhnlein T., Windisch W., Köhler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir. Med.*, 2014, vol. 2, pp. 698-705.
31. Lim W.J., Mohammed Akram R., Carson K.V. et al. Noninvasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, vol. 12, CD004360.
32. Maccari J.G., Teixeira C., Savi A. et al. Nebulization during spontaneous breathing, CPAP, and bi-level positive-pressure ventilation: a randomized analysis of pulmonary radioaerosol deposition. *Respir. Care*, 2014, vol. 59, pp. 479-484.
33. McPeck M. Improved aerosol drug delivery with an electronic mesh nebulizer during non-invasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 185, pp. A3136.
34. Michotte J.B., Jossen E., Roeseler J., Liistro G., Reyhler G. In-vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: Analysis of inhaled and lost doses. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.*, 2014, vol. 27, pp. 430-440.
35. Millar J., Lutton S., O'Connor P. The use of high-flow nasal oxygen therapy in the management of hypercarbic respiratory failure. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2014, vol. 8, pp. 63-64.
36. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 187, pp. 680-689.
37. Morgan S.E., Mosakowski S., Solano P. et al. High-flow nasal cannula and aerosolized β -agonists for rescue therapy in children with bronchiolitis: A case series. *Respir. Care*, 2015, vol. 60, pp. e161-e165.
38. Mukhopadhyay A., Dela Pena E., Wadden B. Effects of inhalational bronchodilator treatment during noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J. Crit. Care*, 2009, vol. 24, 474. e1-5.
39. Nava S., Karakurt S., Rampulla C. et al. Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled study. *Int. Care Med.*, 2001, vol. 27, pp. 1627-1635.
40. Parkes S.N., Bersten A.D. Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax*, 1997, vol. 52, pp. 171-175.
41. Perry S.A., Kesser K.C., Geller D.E. et al. Influence of cannula size and flow rate on aerosol drug delivery through the VapoTherm humidified high-flow nasal cannula system. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 14, pp. 250-256.
42. Pollack C.V., Fleisch K.B., Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Ann. Emerg. Med.*, 1995, vol. 26, pp. 552-557.
43. Réminiac F., Bodet-Contentin L., Vecellio L., Dequin P.F., Ehrmann S. Aérosolthérapie au cours de l'assistance respiratoire non invasive. *Réanimation*, 2016, vol. 25, pp. 11-20.
44. Reyhler G., Leal T., Roeseler J. et al. Effect of continuous positive airway pressure combined to nebulization on lung deposition measured by urinary excretion of amikacin. *Respir. Med.*, 2007, vol. 101, pp. 2051-2055.
45. Smaldone G.C., Messina M.S. Enhancement of particle deposition by flow-limiting segments in humans. *J. Appl. Physiol.*, 1985, vol. 59, pp. 509-514.
46. Smaldone G.C., Sangwan S., Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J. Aerosol. Med.*, 2007, vol. 20, (suppl. 1), pp. S66-S75.
47. Sunbul F.S., Fink J.B., Harwood R. et al. Comparison of HFNC, bubble CPAP and SiPAP on aerosol delivery in neonates: An in-vitro study. *Pediatr. Pulmonol.*, 2015, vol. 50, pp. 1099-10106.
48. Sutherland Y., Ball L., Raimondo P., Caratto V., Sanguineti E., Costantino F., Ferretti M., Kacmarek R.M., Pelosi P. Effects of ventilator settings, nebulizer and exhalation port position on albuterol delivery during non-invasive ventilation: an in-vitro study. *BMC Pulmonary Med.*, 2017, vol. 17, pp. 9.
49. White C.C., Crotwell D.N., Shen S., Salyer J., Yung D., Zheng J., DiBlasi R.M. Bronchodilator delivery during simulated pediatric noninvasive ventilation. *Respir. Care*, 2013, vol. 58, pp. 1459-1466.

50. Zainudin B. M., Biddiscombe M., Tolfree S. E. et al. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurized metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution // *Thorax*. - 1990. - Vol. 45. - P. 469-473.
50. Zainudin B.M., Biddiscombe M., Tolfree S.E. et al. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurized metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution. *Thorax*. 1990, vol. 45, pp. 469-473.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Авдеев Сергей Николаевич

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
РАН, заведующий кафедрой пульмонологии.
119048, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2, УКБ № 4.
Тел./факс: 8 (495) 708-35-76.
E-mail: serg_avdeev@list.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Sergey N. Avdeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of RAS, Head of Pulmonology Department.
UKB no. 4, 2, Build. 15, Dovatora St., Moscow, 119048
Phone/Fax: +7 (495) 708-35-76.
E-mail: serg_avdeev@list.ru