

Сравнительная эффективность использования различных моделей небулайзеров при обострении хронической обструктивной болезни легких

Д.м.н. Н.А. Кузубова^{1,2}, к.м.н. Д.Б. Склярва^{1,2}

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Введенская больница», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить роль модели небулайзера в обеспечении эффективности и безопасности доставки лекарственного средства на примере комбинированного лекарственного препарата ипратропия бромид + фенотерол у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материал и методы: обследовано 16 больных в возрасте $56,31 \pm 8,19$ года с ХОБЛ в фазе обострения. В первый день 1-й группе (8 человек) проводилась ингаляция через небулайзер OMRON C24, 2-й группе (8 человек) — через небулайзер со сходными техническими характеристиками. На следующий день 1-я группа получала ингаляцию через другой компрессорный небулайзер, 2-я группа — через небулайзер OMRON C24. Оценивались длительность ингаляции, величина остаточного объема лекарственного препарата в камере небулайзера, субъективные ощущения. Через 10 мин и через 3 ч после ингаляции у пациентов осуществлялся забор венозной крови для последующего фармакокинетического исследования. Через 1 ч после исследования повторно проводилась спирометрия.

Результаты исследования: длительность ингаляции у пациентов при использовании небулайзера OMRON C24 составила в среднем 9,29 мин, остаточный объем — 0,56 мл. При использовании небулайзера со сходными техническими данными — 11,58 мин и 0,72 мл соответственно. У пациентов, использовавших небулайзер OMRON C24, отмечалась тенденция к увеличению спирометрических показателей. По результатам исследования содержание фенотерола в плазме крови через 10 мин после ингаляции через небулайзер OMRON C24 было обнаружено у 3 пациентов ($11 \pm 1,73$ нг/мл) и у 1 пациента после ингаляции через небулайзер со сходными техническими параметрами (12 нг/мл). В плазме крови, полученной через 3 ч после окончания ингаляции, фенотерол определялся у 1 пациента, использовавшего небулайзер OMRON C24 (8 нг/мл), и у 3 пациентов, использовавших другой небулайзер ($10 \pm 2,64$ нг/мл). Можно предположить, что доза фенотерола через небулайзер OMRON C 24 практически полностью попала в легкие, а не восалась через желудочно-кишечный тракт.

Заключение: марка используемого небулайзера оказывает влияние на изменение спирометрических показателей, субъективные ощущения пациента и показатели жизненно важных функций.

Ключевые слова: небулайзер, ХОБЛ, обострение, фенотерол, фармакокинетика, спирометрия, остаточный объем.

Для цитирования: Кузубова Н.А., Склярва Д.Б. Сравнительная эффективность использования различных моделей небулайзеров при обострении хронической обструктивной болезни легких. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;2(1):13–17.

ABSTRACT

Comparative efficacy of different nebuliser models in acute chronic obstructive pulmonary disease

N.A. Kuzubova^{1,2}, D.B. Sklyarov^{1,2}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

²Vvedenskaya City Clinical Hospital, St. Petersburg

Aim: to determine the role of the nebuliser model in the efficacy and safety of drug delivery using the example of the combined drug ipratropium bromide + fenoterol in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Patients and Methods: 16 patients at the age of 56.31 ± 8.19 years with COPD in the acute phase were examined. On the first day the 1st group (8 people) was inhaled through OMRON C24 nebuliser, while the 2nd group (8 people) was inhaled through a nebuliser with similar technical characteristics. The next day the 1st group received inhalation through another compressor nebuliser, the 2nd group received inhalation through OMRON C24 nebuliser. The duration of inhalation, the size of the residual drug volume in the nebulizer chamber and subjective feelings were assessed. After 10 min and 3 h after inhalation, the patients were taken venous blood for further pharmacokinetic examination. Spirometry was performed repeatedly 1 h after the study.

Results: inhalation duration in patients using OMRON C24 nebuliser averaged 9.29 min, residual volume — 0.56 ml. When using the nebulizer with similar technical data — 11.58 min and 0.72 ml, respectively. Patients, using OMRON C24 nebuliser, had a tendency to increase spirometric indicators. According to the results of the study, the content of fenoterol in blood plasma was found in 3 patients (11 ± 1.73 ng/ml) after inhalation through OMRON C24 nebuliser and in 1 patient after inhalation through nebuliser with similar technical parameters (12 ng/ml). In plasma obtained 3 hours after inhalation, fenoterol was determined in 1 patient using OMRON C24 nebuliser (8 ng/ml) and in 3 patients using another nebuliser (10 ± 2.64 ng/ml). It can be assumed that the dose of fenoterol through the OMRON C 24 nebuliser was almost completely absorbed into the lungs and not sucked through the gastrointestinal tract.

Conclusion: the brand of nebulizer used influences the change of spirometric parameters, subjective sensations of the patient and parameters of vital functions.

Keywords: nebuliser, COPD, exacerbation, fenoterol, pharmacokinetics, spirometry, residual volume.

For citation: Kuzubova N.A., Sklyarov D.B. Comparative efficacy of different nebuliser models in acute chronic obstructive pulmonary disease. RMJ. Medical Review. 2019;2(1):13–17.

Существует большое количество средств доставки аэрозолей лекарственных веществ и газов в дыхательные пути (ДП): дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), небулайзеры. Правильный выбор способа доставки лекарственного препарата во многом определяет успех ингаляционной терапии [1].

Достоинствами ДАИ являются удобство, быстрота выполнения процедуры, низкая стоимость, содержание до нескольких сотен доз препарата в ингаляторе. Однако при использовании ДАИ необходимо четко соблюдать координацию вдоха и ингаляции, что трудновыполнимо для некоторых пациентов. Кроме того, высокая скорость потока образующегося аэрозоля приводит к оседанию его большей части в ротоглотке [2, 3].

Преимущество применения ДПИ: частицы лекарства ингалируются постепенно, за счет вдоха пациента, исчезает проблема координации вдоха и ингаляции. Они компактны, удобны и просты в использовании. Недостатки ДПИ: потеря части дозы препарата в ингаляторе, орофарингеальная депозиция, редко — ирритативный эффект порошка с появлением кашля и бронхоспазма. Минусом ДПИ является прямая зависимость доставки препарата от величины инспираторного потока, что затрудняет использование ДПИ при обострениях заболевания и у пациентов с тяжелой степенью бронхообструкции [2, 3].

К преимуществам небулайзерной терапии относятся: возможность ингаляции высоких доз лекарственных средств, отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, простота техники ингаляции, отсутствие пропеллентов, раздражающих дыхательные пути, возможность использования системы при тяжелых состояниях, у пожилых пациентов и детей, при двигательных расстройствах и нарушениях сознания, возможность включения в контур подачи кислорода и искусственной вентиляции легких [4–6].

Использование небулайзеров входит в стандарты лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как в состоянии ремиссии, так и при обострении заболевания [7]. К достоинствам применения небулайзерной терапии при ХОБЛ относятся возможность ее использования в ситуациях, когда тяжесть состояния пациента, его возраст и плохая координация не позволяют правильно использовать другие ингаляторы.

Доставка препарата в дыхательные пути зависит от множества факторов, важнейшим из которых является размер частиц лекарственного средства. По размерам частиц медицинские аэрозоли подразделяются на высоко-, средне- и низкодисперсные. Установлено, что частицы размером более 10 мкм осаждаются и воздействуют в ротоглотке, от 5 до 10 мкм — в глотке, гортани и трахее, от 1 до 5 мкм — в нижних дыхательных путях, от 0,5 до 1 мкм — в альвеолах, а частицы менее 0,5 мкм остаются взвешенными в воздухе, не осаждаются в органах дыхания и свободно выходят при выдохе [8, 9]. Задачей небулайзерной терапии является продукция аэрозоля с высокой пропорцией (>50%) респираторных частиц (менее 5 мкм) в течение довольно короткого временного интервала [1].

В зависимости от типа энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, выделяют три основных класса небулайзеров: 1) струйные (компрессорные) — использующие струю газа (воздух или кислород), 2) ультразвуковые — использующие энергию колебаний пьезокристалла, 3) мембранные — использующие энергию вибрации мембраны [10]. Компрессорный небулайзер на сегодняшний день считается самым распространенным средством доставки среди всех [1, 2, 6].

Несмотря на сходный дизайн и конструкцию, небулайзеры различных моделей могут иметь значительные различия в выходных характеристиках (например: производительность, скорость подачи аэрозоля, респираторная фракция), которые будут влиять на длительность проводимой ингаляции и количество препарата, поступающего в легкие [11]. При сравнении 17 типов струйных небулайзеров было показано, что выход аэрозоля различался более чем 2 раза (0,98–1,86 мл), величина респираторной фракции — в 3,5 раза (22–72%), скорость доставки частиц респираторной фракции препаратов — в 9 раз (0,03–0,29 мл/мин) [12], средняя депозиция препарата в легких — в 5 раз, средняя орофарингеальная депозиция — в 17 раз [13]. Кроме того, различные модели небулайзеров отличаются такими техническими характеристиками, как остаточный объем лекарственного препарата в камере небулайзера после ингаляции и длительность ингаляции, что во многом определяет эффективность доставки лекарственного препарата в ДП. Модели небулайзеров различаются не только техническими характеристиками, но и габаритами, весом, уровнем шума. Доктору и пациенту сложно разобраться в их многообразии и выбрать наиболее подходящий для терапии конкретного пациента. **Целью** данного исследования является определение значения модели небулайзера разных производителей для наиболее эффективной и безопасной доставки лекарственного средства на примере комбинированного препарата ипратропия бромид + фенотерол у пациентов с обострением ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 16 больных в возрасте $56,31 \pm 8,19$ года с ХОБЛ по классификации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) II и III, группа D, смешанный фенотип: эмфизематозно-бронхитический в фазе обострения, госпитализированных в пульмонологический стационар [7].

В исследование не включались пациенты старше 65 лет, с непереносимостью компонентов назначенной терапии, бронхиальной астмой, легким обострением ХОБЛ, клинически значимой сердечно-сосудистой патологией, рецидивирующим кровохарканьем и легочным кровотечением, лихорадкой неясного генеза, инфекционными заболеваниями. Все пациенты подписали информированное согласие.

Базисная терапия проводилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ [14]. В связи с обострением ХОБЛ пациенты получали антибактериальную терапию (цефотаксим 2,0), инфузионную терапию аминофиллином (2,4% 5,0), отхаркивающие препараты (бромгексин 8 мг, экстракт травы алтея лекарственного 50 мг).

Всем пациентам была проведена спирометрия на аппарате Schiller Spirovit SP-1 с оценкой объема форсированного выдоха (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ). Тяжесть одышки определялась по шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council questionnaire, mMRC). Оценка субъективных ощущений пациента включала в себя определение выраженности одышки, чувства заложенности в грудной клетке, наличия кашля и мокроты в баллах от 1 до 5 (CAT-тест). Проводилось измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Далее больные были разделены на две группы по 8 человек. В 1-й день



OMRON

Здоровье в каждый Дом

Уникальные технологии OMRON в помощь врачу

Технология виртуальных клапанов V.V.T.

Компактный и легкий
(270 г)

Производительность
0,3 мл в минуту

Низкий уровень
шума – 46 дБ



OMRON C24 / OMRON C24 Kids КОМПРЕССОРНЫЙ НЕБУЛАЙЗЕР



Эксклюзивный дистрибьютор
медицинской техники
OMRON в России

www.csmedica.ru
Бесплатная горячая линия
по России 8-800-555-00-80
www.небулайзеромрон.рф



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Ингалятор компрессорный OMRON NE-C24 (NE-C8015-RU) ИСЗ 2011/09924 от 13.08.2012 г.
Ингалятор компрессорный OMRON NE-C24 Kids (NE-C8015-KORU) ИСЗ 2011/11332 от 13.08.2012 г.
* Согласно данным базы ООО «АЙБЬЮЭИ. Соловьев» «Розничный аудит мед. приборов в РФ» позиция № 1 за период 2017 год, январь-июнь 2018 года по объему продаж в рублях в оптовых ценах и в упаковках в категории небулайзеры.

Реклама

пациентам группы 1 проводили ингаляцию комбинированным препаратом ипратропия бромид + фенотерол в дозировке 20 капель на 2,0 мл физиологического раствора через небулайзер OMRON C24 (Япония). Пациентам группы 2 проводили ингаляцию данным препаратом в такой же концентрации через другой компрессорный небулайзер со схожими заявленными характеристиками. Во 2-й день пациентам группы 1 проводили ингаляцию данным препаратом ипратропия бромид + фенотерол в той же дозировке через другой компрессорный небулайзер, пациентам группы 2 — через небулайзер OMRON C24.

Пациенты из групп 1 и 2 достоверно не различались по возрасту, полу, продолжительности заболевания, среднему количеству обострений в год и стажу курения (табл. 1). Все пациенты предъявляли жалобы на одышку, возникающую преимущественно при физических нагрузках. Спирометрические показатели также были сопоставимы в группах. По выраженности бронхообструкции 62,5% обследованных пациентов (n=10) имели нарушения средней степени тяжести, 37,5% (n=6) — тяжелой степени. Средние величины показателей представлены в таблице 2.

В обеих группах в 1-й и 2-й день исследования после проведения небулайзерной терапии оценивали длительность ингаляции, количество остаточного объема лекарственного препарата в камере небулайзера после ингаляции, субъективные ощущения больного, измеряли АД и ЧСС. Двукратно осуществлялся забор крови из вены в асептических условиях с помощью вакуумной системы в объеме не менее 2 мл, с последующим центрифугированием для анализа его на концентрацию фенотерола (через 10 мин и через 3 ч после окончания ингаляции). После центрифугирования плазма крови была заморожена при температуре -40°C для дальнейшего исследования. Через 1 ч после ингаляции проводилось спирометрическое исследование с оценкой ОФВ1, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, индекса Тиффно.

Таблица 1. Характеристика обследованных групп

Исследуемый показатель	Группа 1	Группа 2
Число пациентов	8	8
Возраст, лет	54,5±7,39	58,13±7,83
Длительность заболевания, лет	5,65±4,16	6,5±3,07
Количество обострений в год	2±1,3	2±0,76
Стаж курения, пачка/лет	38,38±7,63	39,75±3,15
Одышка, баллы	2,00±0,54	2,00±0,73

Таблица 2. Показатели спирометрии, АД и ЧСС у больных ХОБЛ до и после ингаляции ипратропия бромида и фенотерола

Показатель	Группа 1 (n=8)			Группа 2 (n=8)		
	Исходно	1-й день	2-й день	Исходно	1-й день	2-й день
ЖЕЛ, %	85,88±0,72	89,5±0,65	87,63±0,68	77,38±0,7	73,89±0,83	88,63±0,93
ЖЕЛ, л	3,0±1,02	3,1±1,12	3,1±1,16	2,67±1,32	2,61±1,45	2,94±1,2
ФЖЕЛ, %	85,5±0,64	90,14±0,53	86,75±0,68	77,76±0,65	79,5±0,58	80,16±0,62
ФЖЕЛ, л	2,85±1,03	3,11±0,9	2,97±1,07	2,67±1,32	2,73±1,3	2,70±1,24
ОФВ1, %	55,00±0,62	56,13±0,61	56,13±0,61	48,38±0,87	51,33±0,8	52,75±0,8
ОФВ1, л	1,59±0,57	1,63±0,91	1,63±0,91	1,47±0,71	1,70±1,23	1,5±1,28
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	55,78±12,31	52,41±0,6	56±0,98	53,06±11,74	64,50±1,6	55±0,69
САД, мм рт. ст.	133, 0±0,12	136,4± 0,1	138,9±0,06	134,0±0,15	139,38±0,171	137,48±0,13
ДАД мм рт. ст.	77,3±0,41	81,0±0,27	80,3±0,27	79,88±0,17	80,0±0,27	79,81±0,28
ЧСС, уд./мин	70,3±0,2	75,8±0,25	78,1±0,2	80,75±0,35	80,0±0,35	77,25±0,26

Определение концентрации фенотерола в плазме крови осуществляли методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии с помощью жидкостного хроматографа Dionex UltiMate 3000 (США) с диодноматричным детектором DAD-3000 (RS) и гибридным тройным квадрупольным масс-анализатором 3200 QTrap (Канада) с программным обеспечением Analyst 1.5.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа Statistica for Windows V.7.0. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибки было проведено с помощью описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении ингаляции оценивали ее среднюю длительность, остаточный объем лекарственного препарата в камере небулайзера. Рекомендуемая длительность ингаляции в среднем составляет 10 мин [2, 9]. Раннее прекращение ингаляции может значительно снизить величину доставки препарата в связи с остатком неиспользованного лекарственного средства. Величина остаточного объема также оказывает существенное влияние на эффективность небулайзерной терапии [2, 8]. Препарат невозможно использовать полностью, т. к. часть его остается в так называемом «мертвом» пространстве небулайзера, даже если камера почти полностью осушена. Это связано с особенностью строения компрессорного небулайзера. Остаточный объем зависит от конструкции небулайзера и обычно находится в пределах от 0,5 до 1,5 мл. При остаточном объеме 1 мл и объеме наполнения 2 мл может быть преобразовано в аэрозоль не более 50% препарата, при том же остаточном объеме и объеме наполнения 4 мл может быть доставлено в дыхательные пути до 75% препарата [1, 2, 9]. Чем больше выбранный исходный объем раствора, тем большая доля препарата может быть ингалирована. Однако при этом увеличивается время небулизации, что может значительно снизить приверженность больных терапии.

При одинаковых заявленных технических характеристиках время проведения ингаляции и остаточный объем лекарства отличались. При проведении терапии через небулайзер OMRON среднее время небулизации на 24,7% меньше, чем при использовании аналогичного небулайзера другой фирмы (табл. 3). Также важной характеристикой является остаточный объем после терапии. При использовании небулайзера OMRON средний остаточный объем был на 29% меньше, в сравнении с остаточным объемом аналогичного прибора другого производителя. Таким образом,

Таблица 3. Длительность ингаляции и величина остаточного объема лекарственного препарата в камере небулайзера после ингаляции

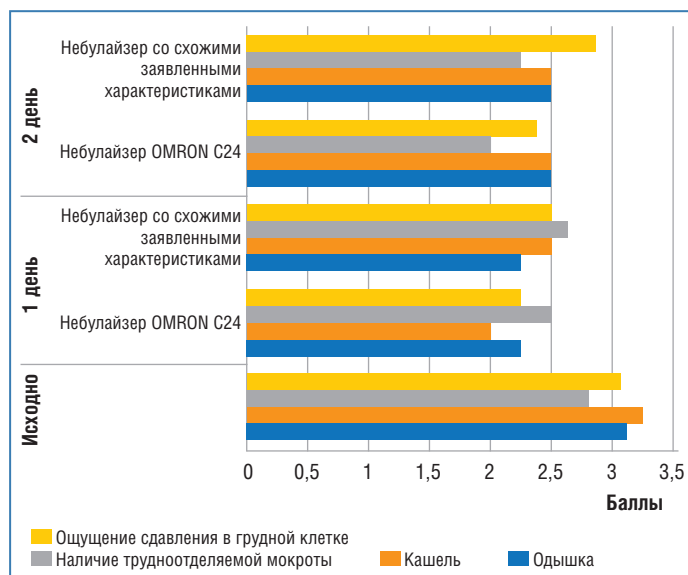
Показатель	Небулайзер OMRON C24	Небулайзер со схожими техническими характеристиками
	n=16	n=16
Длительность ингаляции, мин	9,29±0,53	11,58±0,52
Остаточный объем, мл	0,56±0,12	0,72±0,70

при использовании небулайзера OMRON C24 лечение становится более управляемым, поскольку требуемое количество лекарства доставляется к органу-мишени, а не остается в небулайзерной камере, а сокращение времени ингаляции приводит к повышению комплаентности пациента.

По окончании ингаляции оценивали субъективные ощущения больного, измеряли АД, ЧСС. У пациентов после небулайзерной терапии, в большей степени после использования небулайзера OMRON, отмечены уменьшение выраженности одышки и кашля, снижение интенсивности ощущения заложенности в грудной клетке, улучшалось отхождение мокроты (рис. 1). В обеих группах после ингаляции ипратропия бромида и фенотерола клинически незначимо повышались АД и ЧСС, однако более выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были у пациентов, получавших терапию через небулайзер со схожими техническими характеристиками (см. табл. 2). Вероятно, это было вызвано тем, что действующее вещество, которое подавалось через другой небулайзер, в большей степени всосалось из желудочно-кишечного тракта в кровь, что и привело к проявлению эффектов, связанных с резорбтивным действием препарата, повышению систолического АД (САД) и ЧСС, незначительному повышению диастолического АД (ДАД). Этот эффект нуждается в дальнейшем изучении, контроле за безопасностью проводимой ингаляционной терапии. Выраженных нежелательных явлений в обеих группах отмечено не было.

Через 1 ч после ингаляции пациентам была проведена повторная спирометрия с определением ОФВ1, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ (см. табл. 2). У пациентов, использовавших небулайзер OMRON C24, отмечалась тенденция к увеличению ЖЕЛ в группе 1 — ≈3,62% (100 мл), в группе 2 — ≈11,25% (270 мл); ФЖЕЛ в группе 1 — на ≈4,6% (260 мл), ФЖЕЛ в группе 2 — ≈2,4% (30 мл), ОФВ в группе 1—1,13%, в группе 2 — ≈4,37% по сравнению с исходными данными этих групп. Напротив, после использования небулайзера со схожими техническими характеристиками не было выявлено тенденции к увеличению некоторых спирометрических показателей (см. табл. 2). Достоверных различий получено не было, что соответствует литературным данным о влиянии небулайзерной терапии на показатели ФВД [15].

После ингаляции препарата у пациентов дважды забиралась кровь для последующего фармакокинетического исследования (через 10 мин и через 3 ч после ингаляции). По результатам исследования содержание фенотерола в плазме крови, полученной через 10 мин после окончания ингаляции, было обнаружено у 3 пациентов, использовавших небулайзер OMRON (11±1,73 нг/мл), и у 1 пациента, использовавшего небулайзер со схожими техническими параметрами (12 нг/мл). В плазме крови, полученной через 3 ч после окончания ингаляции, фенотерол определялся у 1 па-

**Рис. 1.** Субъективные ощущения пациентов до и после ингаляции

циента, получавшего ингаляцию через небулайзер OMRON (8 нг/мл), и у 3 пациентов, использовавших другой небулайзер (10±2,64 нг/мл). Полученные результаты через 10 мин отражают концентрацию фенотерола в легких, концентрация через 3 ч связана, по-видимому, с орофарингеальным всасыванием действующего вещества, не достигшего легких [16]. Следует учитывать, что фракция активного вещества способна вызывать системные эффекты, что объясняет повышение АД и увеличение ЧСС у пациентов, получавших терапию через небулайзер со сходными техническими характеристиками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении обострения у пациентов с ХОБЛ рекомендовано использовать небулайзеры в связи с простотой техники маневра, отсутствием необходимости координации вдоха и ингаляции, а также возможностью ингалирования высоких доз лекарственных средств, что позволяет применять небулайзеры даже при самых тяжелых состояниях и у пожилых пациентов [17, 18]. Несмотря на то, что существенного влияния на вентиляционную функцию легких по спирометрическим показателям в обеих исследуемых группах выявлено не было, субъективные ощущения у пациентов во время и после ингаляционной терапии во многом определялись используемой моделью ингаляционного устройства. Выявленное уменьшение неприятных ощущений и длительности ингаляции при использовании небулайзера OMRON C24 обеспечивает повышение комплаентности пациентов с ХОБЛ. Помимо этого, применение ингалятора OMRON способствует увеличению доставки лекарственного средства в легкие и уменьшению орофарингеальной депозиции, что особенно важно у коморбидных больных ХОБЛ для уменьшения возможности развития побочных эффектов, обусловленных резорбтивным действием таких препаратов, как бета-2-агонисты и ингаляционные кортикостероиды.

Таким образом, для ингаляционной терапии через небулайзер пациентам с ХОБЛ можно рекомендовать небулайзер торговой марки OMRON Healthcare, Япония.

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