

Современные способы ингаляционной доставки лекарств при лечении бронхообструктивных заболеваний

Г.Л. Игнатова¹, А.С. Белевский²

¹ Д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" МЗ РФ, Челябинск

² Д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

В настоящее время многие лекарственные препараты доставляются непосредственно в легкие в виде аэрозолей. К ним относятся короткодействующие β_2 -агонисты, длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА), антихолинергические препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антибиотики и мукоактивные препараты.

Разрабатываются и другие препараты для аэрозольной терапии: инсулин для лечения диабета, генные векторы для лечения муковисцидоза, вакцина против кори и вируса папилломы человека, химиотерапевтические препараты для лечения рака легкого, новые лекарственные формы антибиотиков, антипротеазы для лечения муковисцидоза и дефицита α_1 -антитрипсина, эрготамин для лечения головной боли. Устройства для доставки этих лекарств включают: герметизированные дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), которые используются либо самостоятельно, либо со спейсером, в том числе с клапанным; ДАИ, активируемые вдохом; порошковые ингаляторы

(ПИ); небулайзеры и ингаляторы с "мягкими" (soft-mist) аэрозолями [1]. Клинические рекомендации по лечению бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) хорошо известны [2, 3]. При этих заболеваниях ингаляционная терапия рекомендуется как основной путь введения лекарств [4].

Основные принципы ингаляционной терапии

Согласно результатам метаанализа, если пациенты соблюдают рекомендации производителя по технике использования ингалятора, все виды аппаратов одинаково эффективны и будут оказывать терапевтическое воздействие, хотя при этом и могут потребоваться разные дозы лекарственных средств [5, 6]. Тем не менее многие пациенты неправильно пользуются ингаляционными устройствами, либо потому, что их никогда этому не учили, либо потому, что они изменили технику ингаляций вопреки инструкции [7]. Как и в большинстве областей клинической медицины, в пульмонологии нередко встреча-

ется несоблюдение оптимального лечебного режима дозирования [8]. Врачу обязательно следует обучить больного правильному использованию ингалятора и затем оценить его навыки, прежде чем увеличить дозу препарата при плохом контроле. Врач должен знать технику ингаляции при применении каждого вида устройств, чтобы правильно подобрать ингалятор, наиболее подходящий для лечения данного конкретного пациента, учитывая предпочтения пациента и его сопутствующие заболевания, например плохое зрение, артрозы кистей и т.п.

В отличие от внутривенного и перорального путей введения ингаляционная терапия доставляет лекарственный препарат непосредственно в просвет дыхательных путей. По этой причине системная доза большинства аэрозольных препаратов гораздо ниже, чем в лекарственных средствах, предназначенных для перорального приема и внутривенного введения. Прямая доставка лекарства в легкие позволяет получить более быстрый бронходилатационный ответ при

воздействию β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов, а для некоторых ДДБА увеличить длительность действия по сравнению с пероральным приемом.

Не каждому пациенту подходят все ингаляционные устройства. Это связано с различиями в способах активации ингалятора и необходимостью в специальных дыхательных маневрах, требующих определенного когнитивного уровня. Поэтому в рекомендациях Глобальной инициативы по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA) и Британского торакального общества (BTS) утверждается, что при назначении пациенту ингаляционной терапии следует оценить правильность его ингаляционной техники и соблюдение режима дозирования [2–4].

В действительности 76% больных, использующих ДАИ, и 49–54% пациентов, применяющих активируемые вдохом ДАИ, допускают во время процедуры как минимум одну ошибку [9]. Порошковые ингаляторы применяют неправильно от 4 до 94% больных, при этом 25% пациентов никогда не обучались корректному использованию ингаляторов [10]. Согласно проведенному в Европе исследованию, в рамках которого изучалось количество критических ошибок, совершаемых пациентами при применении различных средств доставки ингаляционных препаратов, было выявлено самое большое количество ошибок – 49% при использовании ингалятора Респимат (ингалятор с “мягкими” (soft-mist) аэрозолями). Из применявших Турбухалер пациентов 32,1% совершали критические ошибки [11].

Доставка препарата в дыхательные пути сложнее, чем пероральная. Для успешной терапии необходимы системы доставки, генерирующие лекарственные частицы соответствующего размера, которые способны проникать глубже ротоглотки и гортани и депонироваться в легких [12]. Аэродинамический диаметр, по всеобщему мнению, является самой важной характеристикой частиц, влияющей на доставку аэрозоля или порошка в дыхательные пути. Частицы размером более 5 мкм наиболее вероятно будут скапливаться в ротоглотке и проглатываться [13]. В некоторой степени это результат инерции, связанной с массой частиц, которая уменьшает их способность перемещаться со струей воздуха, когда последняя меняет направление от ротоглотки к нижним дыхательным путям. Особенно важно минимизировать депонирование ИГКС в ротоглотке, поскольку оно повышает риск местных побочных эффектов, таких как охриплость голоса и кандидоз ротовой полости [14].

• При отсутствии контроля над бронхиальной астмой врач должен обязательно проверить технику ингаляции пациента, прежде чем переходить на следующую ступень лечения.

Частицы размером менее 5 мкм имеют наибольшую вероятность депонирования в легких. Долю таких частиц в аэрозоле часто называют мелкодисперсной фракцией или мелкодисперсной дозой при выражении в абсолютной массе лекарства, имеющей вид частиц ме-

нее 5 мкм. Аэрозоли или порошки с высокой мелкодисперсной фракцией имеют высокую вероятность проникновения в более глубокие отделы дыхательных путей и депонирования в легких. Современные ингаляционные устройства создают аэрозоль (порошок) с большой долей частиц, имеющих размер 1–5 мкм.

Большинство частиц размером 0,1–1 мкм перемещаются по принципу броуновского движения и депонируются после столкновения со стенкой дыхательных путей. Чем больше время пребывания аэрозоля в мелких периферических дыхательных путях, тем активнее депонирование за счет седиментации и броуновского движения [15]. Рекомендуется, чтобы пациенты задерживали дыхание после ингаляции аэрозоля, так как задержка дыхания повышает время нахождения аэрозоля в дыхательных путях и усиливает депонирование в периферических отделах. Частицы аэрозоля, которые не осели в дыхательных путях, выводятся наружу с выдыхаемым воздухом [12].

Значимыми факторами являются морфология ротоглотки и гортани, объем вдоха пациента и скорость воздушного потока при вдохе. Скорость перемещения ингалируемых частиц обычно определяется скоростью инспираторного потока, что влияет на вероятность оседания аэрозоля в ротоглотке и гортани [16]. Для минимизации депонирования в верхних дыхательных путях и повышения доставки лекарства в легкие при использовании ДАИ со спейсером или без него либо активируемого вдохом ДАИ пациент должен делать вдох мед-

ленно, за 4–5 с. Это обеспечивает скорость потока приблизительно 30 л/мин, которая является идеальной при использовании ДАИ [17]. При применении ПИ пациент должен сделать глубокий и мощный вдох, чтобы преодолеть внутреннее сопротивление ингалятора и генерировать аэрозоль. Порошковые ингаляторы также требуют турбулентной энергии для дезагрегации лекарства во время маневра вдоха и создания мелкодисперсной дозы. Чем выше скорость инспираторного потока, тем более эффективна дезагрегация частиц аэрозоля.

Чтобы ингаляционная терапия была эффективной, пациент должен правильно пользоваться ингаляционным устройством и соблюдать режим терапии. Больные, независимо от патологии, часто не придерживаются режима лечения, и, вероятно, для ингаляционной терапии состояние этой проблемы ненамного отличается от применения пероральных средств. Однако даже когда пациент строго следует назначениям врача, ингаляционная терапия может быть неэффективной, если неправильная ингаляционная техника ограничивает поступление лекарства в легкие. Как показали исследования, очень многие больные не знают, как эффективно использовать назначенный им ингалятор, или потому, что им никогда этого не показывали, или потому, что они забыли, чему их учили врачи [18]. Особенно распространена эта проблема у пожилых пациентов, но в той или иной степени она затрагивает все возрастные группы. Многие больные вскоре забывают, как правильно ингалировать лекарство, хотя им

Таблица 1. Терапия БА: принципы выбора ингаляционного устройства [21]

1. Выбор ингаляционного бронхолитика для стабильной БА должен основываться на предпочтении пациента и оценке правильности использования
2. Дозированные ПИ обычно проще использовать, однако они требуют определенного усилия вдоха (достижения оптимальной скорости вдоха)

Таблица 2. Терапия ХОБЛ: принципы выбора ингаляционного устройства [22]

Хорошая координация		Плохая координация	
скорость вдоха >30 л/мин	скорость вдоха <30 л/мин	скорость вдоха >30 л/мин	скорость вдоха <30 л/мин
ДПИ	ДАИ	ДПИ	ДАИ + спейсер
ДАИ	Респимат	ДАИ-АВ	Респимат
Респимат	Небулайзер	ДАИ + спейсер	Небулайзер
ДАИ-АВ	–	Респимат	–
Небулайзер	–	Небулайзер	–

Обозначения: ДПИ – дозированный ПИ, ДАИ-АВ – ДАИ, активируемый вдохом.

это и объясняли [19]. Значительная часть пациентов, которые во время приема у пульмонолога показывают правильную ингаляционную технику, в повседневной жизни используют ингалятор неэффективно.

В исследовании С. Shim, М.Н. Williams выявлено, что после консультации пациент лучше соблюдает лечебный режим, однако этот эффект сохраняется не более 1 нед [19]. Больной может охотнее использовать ингалятор, сочетающий в себе два лекарства (например, ДДБА и ИГКС), чем те же препараты в тех же дозах, но в отдельных ингаляторах [20].

Врач должен быть твердо уверен, что он назначил наиболее подходящий ингалятор для этого пациента и что больной знает, как правильно его применять, а также понимает, что при нарушении правил пользования ингалятором лекарство достигнет легких в меньшей дозе или не достигнет совсем. На знания и навыки пациента можно влиять путем обучения.

Если больной привык к одному типу ингаляторов, то при назначении ингаляционных средств с другим типом ингаляционного устройства необходимо обучить пациента технике ингаляции и проверять правильность применения им нового ингалятора.

Выбор средства доставки

Выбор ингалятора для конкретного лекарственного препарата определяется существующими устройствами, применяемыми для доставки данного препарата, а также способностью и желанием пациента использовать его правильно.

- **Преимущества ДАИ** – удобство, портативность, быстрота выполнения процедуры, низкая стоимость.
- **Недостатки ДАИ** – сложность координации вдоха с нажатием; массивная депозиция препарата в ротоглотке (около 80%); низкая легочная депозиция (до 10% от отмеренной дозы); низкая стабильность дозирования.



Рис. 1. Техника применения активируемого вдохом ДАИ. а – открыть крышку ингалятора. б – сделать вдох. в – закрыть крышку ингалятора.

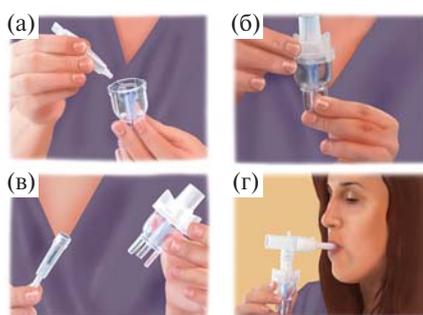


Рис. 2. Техника применения небулайзера. а – влить лекарственное средство в резервуар небулайзера. б – надеть на небулайзер мундштук или маску. в – прикрепить резервуар к компрессору. г – поместить мундштук в рот или надеть на лицо маску и дышать ртом, пока всё лекарство не закончится.



Рис. 3. Техника применения ПИ. а – шаг 1: снять защитный колпачок. б – шаг 2: открыть отсек для капсулы. в – шаг 3: вставить капсулу с препаратом в отсек и закрыть его. г – шаг 4: нажать на верхнюю часть ингалятора (нажимать вниз до основания стрелки, чтобы проколоть капсулу). д – шаг 5: обхватить мундштук губами и сделать глубокий вдох (можно услышать звук от вращения капсулы при правильном вдохе; содержание лактозы в препарате может придать слабосладкий привкус). е – шаг 6: открыть отсек; при наличии порошка в капсуле повторить шаг 5 (визуальный контроль правильного приема препарата – пустая прозрачная капсула).

• **Преимущества ПИ** – отсутствие проблем с координацией (активация вдохом); портативность; легочная депозиция выше, чем

у ДАИ; относительная простота использования.

• **Недостатки ПИ** – требуется сильный и длительный вдох; размер

частиц зависит от скорости вдоха; массивная орофарингеальная депозиция (50–80%); высокая вариабельность высвобождаемой дозы и размера частиц; сложные подготовительные манипуляции для многих устройств.

• **Преимущества ДАИ, активируемых вдохом**, – отсутствие проблем с координацией, проще техника ингаляции (по сравнению с ДАИ); легочная депозиция в 2 раза выше, чем у обычных ДАИ (18–21%).

• **Недостатки ДАИ, активируемых вдохом**, – размеры больше, чем у ДАИ; необходима более высокая скорость вдоха (около 30 л/мин); высокая цена, возможны ложные срабатывания и рефлекторная остановка вдоха.

• **Преимущества небулайзеров** – простота ингаляции (при обычном дыхании); возможность использования при тяжелых состояниях; возможность доставки большой дозы препарата.

• **Недостатки небулайзеров** – высокий расход препарата (остаточный объем, потери при выдохе до 50–70%); большие размеры, шум при ингаляции; высокая стоимость; длительность и сложность подготовки; возможность контаминации аппаратуры; большая длительность ингаляции; не все препараты могут быть доставлены.

Принципы выбора ингаляционных устройств при БА и ХОБЛ приведены в табл. 1 и 2. Техника применения активируемого вдохом ДАИ, небулайзера и дозированного ПИ показана на рис. 1–3.

Врач, назначающий лечение, обязан: знать типы ингаляционных

устройств для доставки конкретного лекарства; оценить преимущества и недостатки каждого ингаляционного устройства; выбрать ингаляционное устройство, которое пациент сможет и будет правильно использовать; выбирать ингаляционные устройства, разрешенные к применению соответствующими государственными органами; обучить пациента корректной технике ингаляций, соответствующей выбранному ингаляционному устройству; регулярно проверять ингаляционную технику пациента; при каждом посещении проверять точность выполнения больным назначенного лечения; не менять вид ингаляционного устройства без обсуждения с пациентом и последующего обучения больного правильному использованию нового ингалятора [1].

Дозированные аэрозольные ингаляторы

Дозированные аэрозольные ингаляторы введены в практику в 1950-х годах как первые портативные многодозовые ингаляционные устройства для ингаляции бронхолитиков. В настоящее время они по-прежнему остаются самыми распространенными и наиболее часто назначаемыми ингаляторами. До недавнего времени лекарства, ингалируемые с помощью ДАИ, содержали хлорфторуглеродный пропеллент (ХФУ) и небольшое количество инертных добавок, таких как смазка для клапана. В настоящее время ХФУ в связи с запретом на его использование заменили гидрофторалканами (ГФА). Существуют некоторые различия между ХФУ- и ГФА-содержащими

продуктами. Одно из основных отличий заключается в том, что облако аэрозоля, выпускаемое из большинства ГФА-содержащих ДАИ, имеет меньшую скорость и более высокую температуру [23]. Эти характеристики позволяют частично избежать эффекта холодного фреона, который у некоторых пациентов был причиной отказа от ХФУ-содержащего ингалятора. Другое отличие состоит в том, что в состав многих ГФА-содержащих ДАИ входит небольшое количество этанола. Это влияет на вкус лекарства, снижает скорость доставки и повышает температуру аэрозоля. Не содержат алкоголя сальбутамол, флутиказон и салметерол в виде ДАИ, а также комбинация флутиказон/салметерол в виде ДАИ.

• В настоящее время дозированные аэрозольные ингаляторы по-прежнему остаются самыми распространенными и наиболее часто назначаемыми ингаляторами.

Уход за ДАИ не изменился после перехода на ГФА-содержащие ингаляторы. В аннотации к каждому ГФА-содержащему ДАИ печатается информация по его использованию и уходу. Следует напоминать пациенту о выполнении этих инструкций. Пациент также должен быть проинформирован, что при первом применении и после длительного перерыва в использовании (несколько дней или недель), как описано в инструкции к устройству, ингалятор нужно “освежить”: выпустить 2–4 дозы в воздух, а не в дыхательные пути.

Активируемые вдохом ДАИ

К выпускаемым на сегодняшний день ДАИ, активируемым вдохом, относятся Аутохалер и Легкое Дыхание. Эти ингаляционные устройства были разработаны для того, чтобы преодолеть распространенные проблемы плохой координации вдоха с активацией ингалятора при использовании стандартных ДАИ [24]. Аутохалер активируется автоматически при инспираторном потоке со скоростью ~30 л/мин, Легкое Дыхание – при 20 л/мин. У больных с плохой координацией вдоха с активацией ингалятора активируемые вдохом ДАИ могут улучшить распределение лекарственного препарата в легких по сравнению с обычными ДАИ [24].

Порошковые ингаляторы

Существующие сейчас ПИ имеют небольшие размеры и активируются вдохом, поэтому пациентам не надо координировать вдох с активацией ингалятора. Существует два основных типа ПИ: многодозовые, которые содержат много доз лекарственного препарата, и однодозовые капсульные ПИ. Многодозовые ПИ представлены в двух вариантах: содержащие большое количество лекарственного препарата в резервуаре, которое дозируется пациентом при использовании ингалятора, и ингаляторы, лекарство для которых расфасовано заводским способом в блистеры внутри ингаляционного устройства. Большинство ПИ относятся к резервуарному типу.

При использовании ПИ пациент обязательно должен перед каждой ингаляцией готовить дозу лекарства в соответствии с инструкцией к

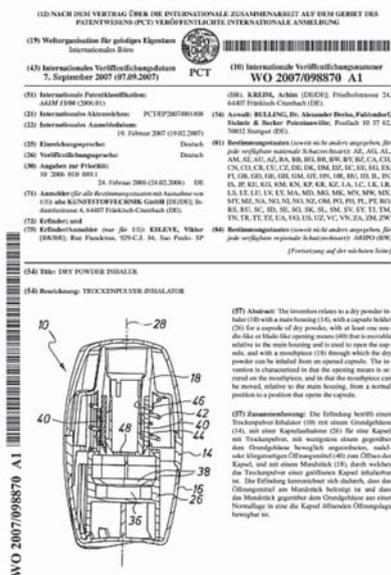


Рис. 4. Международный патент на Инхалер CDM.

При нарушении инструкции пациент может вообще не получить препарат, даже если маневр вдоха был сделан правильно. Такие нарушения часто встречаются [25].

Следует обучить пациента перед ингаляцией препарата сделать выдох без ингалятора до уровня функциональной остаточной емкости легких. Нельзя делать выдох в ингалятор, так как это может привести к выдуванию подготовленной дозы лекарства из ингалятора. Наиболее распространенной ошибкой при использовании ПИ является недостаточно глубокий выдох перед ингаляцией лекарства. Как показано в исследованиях, эмитируемая доза уменьшается, если ПИ подвергается воздействию очень низкой или очень высокой температуры и влажности, поэтому ПИ должны храниться в сухом прохладном месте [26].

Для обеспечения хорошего аэрозоля лекарственного вещества и

постоянства дозировки при отделении каждой дозы во всех ПИ частицы лекарства связаны с носителем или имеют вид крупинок. Для облегчения депонирования лекарства в легких частицы лекарства перед ингаляцией необходимо разукрупнить. Это достигается благодаря созданию турбулентного воздушного потока внутри ингалятора в результате вдоха пациента, усиленного сопротивлением ПИ. В связи с этим все существующие в настоящее время ПИ относят к пассивным устройствам. Как правило, чем выше скорость инспираторного потока, тем лучше функционирование ингалятора [27]. Разные ПИ имеют разное внутреннее сопротивление [28]. Это означает, что для получения необходимой дозы препарата пациент должен сделать глубокий мощный вдох через ингалятор.

Самой распространенной ошибкой при использовании порошкового ингалятора является недостаточно глубокий выдох перед ингаляцией лекарства.

Недостаточно мощный вдох является еще одной распространенной ошибкой при использовании ПИ. В зависимости от сопротивления можно классифицировать ПИ по скорости инспираторного потока, необходимой для падения давления на 4 кПа. Эта величина была выбрана фармакологами для характеристики *in vitro* дозы, высвобождаемой из ПИ. Ингаляционное устройство с низким сопротивлением требует скорости инспираторного потока >90 л/мин для такого падения давления. Ин-

галяционным устройствам со средним сопротивлением необходима скорость инспираторного потока 60–90 л/мин, устройствам со средним/высоким сопротивлением – 50–60 л/мин, с высоким сопротивлением – <50 л/мин.

Каждый ПИ имеет минимальную пороговую скорость воздушного потока, при снижении которой дезагрегация будет недостаточной, что приведет к уменьшению эмитируемой дозы. При скорости вдоха ниже порогового значения терапевтического эффекта от лекарства не будет вовсе или он будет слабо выражен. Например, показано, что Турбухалер дает некоторый клинический эффект при низкой скорости вдоха, но минимальная скорость для него составляет ~30 л/мин, а оптимальная – ~60 л/мин [29]. Новолайзер не высвобождает дозу при скорости вдоха <35 л/мин [30]. Изихалер эффективен при низких инспираторных скоростях [31]. Для Дискуса и Хандихалера минимальная скорость вдоха составляет 30 л/мин, для Аэролайзера – >60 л/мин [32–34].

Новым для России ПИ является Инхалер CDM (на российском рынке с 2016 г.), он разработан английским и немецким инженерами в 2006 г. В 2007 г. получен международный патент WO 2007/098870 A1 (Россия, Евросоюз, США и др.). В 2017 г. получен сертификат соответствия Евросоюза на ингалятор Инхалер CDM (code 35754, Люксембург). Ингалятор Инхалер CDM производится международной компанией в Бразилии (трансфер производства из Германии) (рис. 4).

Капсульный тип ингалятора Инхалер CDM позволяет реализовывать основную задачу устройства

доставки — гарантировать полноту доставляемой дозы и обеспечивать контроль за ее приемом: а) легкий звук вибрации капсулы при прохождении сквозь нее воздушного потока; б) 100% визуальный контроль за счет визуализации порошка для ингаляций с действующими веществами в прозрачной эластичной не ломающейся капсуле из гипромеллозы; в) слабосладкий привкус лактозы, являющейся носителем для действующих веществ, согласно всем международным требованиям. Конструкция Инхалера CDM делает возможной выполнение ингаляции даже при малой скорости воздушного потока: в исследованиях было показано, что ингалятор эффективен и при 30 л/мин, и при 60 л/мин, и при 90 л/мин [35]. Капсулы препарата состоят из гипромеллозы — современного вещества на основе целлюлозы (технология разработана в Японии; с Инхалер CDM используются капсулы крупнейшего европейского производителя Capsugel, Бельгия). Они принципиально качественно отличаются от капсул других препаратов: прозрачны (визуализация содержимого позволяет оценить полноту принятой дозы); нерастворимы при 50°C и выше, не слипаются; нетоксичны, не впитывают примеси из воздуха; гибкие и эластичные (нехрупкие), что обеспечивает аккуратный равномерный прокол в ингаляторе; химически стабильны, хорошо совместимы с любыми лекарственными веществами [36].

С данным ингалятором Инхалер CDM в настоящее время выпускаются: салметерол + флутиказон (Салтиказон-натив); формотерол + будесонид (Формисонид-натив);

тиотропия бромид (Тиотропиум-натив); формотерол (Формотерол-натив). Важно отметить, что стоимость всех этих четырех препаратов, производимых в России отечественной компанией полного цикла производства Натива, экономичней для пациентов и органов здравоохранения на 14–25% по сравнению с аналогичными иностранными препаратами. За 2016–2018 годы в России пациентами с БА и ХОБЛ была получена терапия ингаляционными препаратами с ингалятором Инхалер CDM (Формисонид-натив, Салтиказон-натив, Тиотропиум-натив, Формотерол-натив) более 2,6 млн. упаковок. В 2018 г. в России появится новый ПИ OstreaHaler, в котором будут производиться салметерол + флутиказон (Салтиказон-натив) и формотерол + будесонид (Формисонид-натив). Ингалятор разработан крупнейшим немецким производителем в этой области — Harro Höfliger — для компании Натива. В нем будет применен принцип упаковки каждой дозы лекарственного вещества в отдельный резервуар, расположенный на специальной ленте. В ленте использован самый современный инновационный материал, производимый крупной европейской компанией Rychiger AG (Швейцария): Formpack (на основе алюминия).

Заключение

Ингаляционная терапия имеет в своей основе мощную доказательную базу, что связано с дозой лекарств, депонированной в легких. Поскольку доставка лекарственного препарата в легкие зависит от корректного использования ингаляционной системы, врач должен

быть уверен, что пациент сможет и будет правильно использовать назначенный ингалятор. Необходимо, чтобы врач знал современные ингаляторы, применяемые с назначаемыми лекарственными препаратами, а также различия в методике использования каждого ингаляционного устройства. Кроме того, врачу следует регулярно оценивать ингаляционную технику пациента, чтобы убедиться в правильности применения назначенного ингалятора и быть уверенным, что выбранный метод ингаляции подходит пациенту. Для обучения пациентов и возможности регулярного диалога со специалистом-пульмонологом целесообразно более активно и массово проводить астмашколы для пациентов в регионах.

Список литературы

1. Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине. Пульмонология 2011;6:17-41.
2. Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. GINA report. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2006.
3. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. GOLD report. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2009.
4. BTS/SIGN. British guidelines on the management of asthma. London; Edinburgh: British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008.
5. Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L, Douglas G, Muers M, Smith D, White J. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airway disease; a

- systematic review of the literature. Health Technology Assessment 2001;5:1-149.
6. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smal-done GC, Guyatt G; American College of Chest Physicians; American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest 2005;127:335-71.
 7. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan C, Corbetta L, Dekhuijzen R, Dubus JC, Magnan A, Massone F, Sanchis J, Viejo JL, Voshaar T; Aerosol Drug Management Improvement Team. The need to improve inhalation technique in Europe: a report by the Aerosol Drug Management Improvement Team. Respiratory Medicine 2006;100:1479-94.
 8. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. Primary Care Respiratory Journal 2009;18:243-9.
 9. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. Journal of Aerosol Medicine 2003;16:249-54.
 10. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, Dekhuijzen R, Sanchis J, Viejo JL, Barnes P, Corrigan C, Levy M, Crompton GK. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. Respiratory Medicine 2008;102:593-604.
 11. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, Droz-Perroteau C, Lassalle R, Moore N, Girodet PO. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. The European Respiratory Journal 2017 Feb 15;49(2). pii: 1601794. doi: 10.1183/13993003.01794-2016.
 12. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. British Journal of Clinical Pharmacology 2003;56(6):588-99.
 13. Köbrich R, Rudolf G, Stahlhofen W. A mathematical model of mass deposition in man. The Annals of Occupational Hygiene 1994;38:15-23.
 14. Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. The European Respiratory Journal 1995;8:590-2.
 15. Newman SP, Pavia D, Garland N, Clarke SW. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. European Journal of Respiratory Diseases. Supplement 1982;63:57-65.
 16. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of β_2 -agonist particle size. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2005;172:1497-504.
 17. Pauwels R, Newman S, Borgström L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. The European Respiratory Journal 1997;10:2127-38.
 18. Brennan VK, Osman LM, Graham H, Critchlow A, Everard ML. True device compliance: the need to consider both competence and contrivance. Respiratory Medicine 2005;99:97-102.
 19. Shim C, Williams MH. The adequacy of inhalation of aerosol from canister nebulizers. The American Journal of Medicine 1980;69:891-94.
 20. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2004;113:245-51.
 21. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М., 2016.
 22. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М., 2016.
 23. Gabrio BJ, Stein SW, Velsaquez DJ. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. International Journal of Pharmaceutics 1999;186:3-12.
 24. Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. Thorax 1991;46:712-6.
 25. Schulte M, Osseiran K, Betz R, Wencker M, Brand P, Meyer T, Haidl P. Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 2008;21:321-8.
 26. Meakin BJ, Caine JM, Woodcock PM. Simulated "in use" and "misuse" aspects of the delivery of terbutaline sulphate from the Bricanyl Turbohaler™ dry powder inhaler. International Journal of Pharmaceutics 1995;119:103-8.
 27. Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers – implications for *in vitro* testing. Journal of Aerosol Medicine 1993;6:99-110.
 28. Chrystyn H. Effects of device design on patient compliance: comparing the same drug in different devices. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J, Suman JD, eds. Respiratory drug delivery Europe 2009. River Grove, IL: Davis Healthcare International Publishing; 2009: 105-16.
 29. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbohaler. Archives of Disease in Childhood 1990;65:308-19.
 30. Fenton C, Keating GM, Plosker GL. Novolizer: a multidose dry powder inhaler. Drugs 2003;63:2437-45.
 31. Koskela T, Malmström K, Sairanen U, Peltola S, Keski-Karhu J, Silvasti M. Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow. Respiratory Medicine 2000;94:1229-33.
 32. Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, Ifversen M, Klug B, Bisgaard H. Clinical effect of Diskus drypowder inhaler at low and high inspiratory flow rates in asthmatic children. The European Respiratory Journal 1998;11:350-4.
 33. Chodosh S, Flanders JS, Kesten S, Serby CW, Hochrainer D, Witek TJ Jr. Effective delivery of particles with the Handihaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. Journal of Aerosol Medicine 2001;14:309-15.
 34. Nielsen KG, Skov M, Klug B, Ifversen M, Bisgaard H. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer. The European Respiratory Journal 1997;10:2105-9.
 35. Device assessment, reference: PMINH 1350. 04.07.2017. Pharmaterials Ltd., England.
 36. Недогода С.В., Цома В.В., Ледяева А.А., Хрипаева В.Ю. Современные возможности терапии ХОБЛ в России: от клинических рекомендаций к реальной практике. Эффективная терапия 2017;14:24-8.