

Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, Е.А. Промыслова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Средства доставки лекарственных препаратов при ингаляционной терапии у детей: критерии выбора

### Контактная информация:

Селимзянова Лилия Робертовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии Научного центра здоровья детей, ассистент кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-65, e-mail: selimzyanova@nczd.ru

Статья поступила: 24.03.2014 г., принята к печати: 17.09.2014 г.

Ингаляционная терапия как способ доставки лекарственных препаратов — ключевой аспект терапии респираторных заболеваний у детей, который играет важную роль в достижении контроля над бронхиальной астмой. Для достижения оптимального клинического эффекта необходим тщательный подбор устройства для ингаляции с учетом особенностей лекарственного препарата, возраста ребенка, тяжести его состояния, когнитивных способностей пациента и возможностей родителей, а также с учетом клинических рекомендаций по соответствующим заболеваниям. Для обеспечения приверженности рекомендациям немаловажно использовать индивидуальный подход и учитывать предпочтения пациента. Одним из основополагающих условий эффективной ингаляционной терапии является четкое разъяснение доктором техники ингаляции и ухода за прибором, а также регулярный врачебный контроль за соблюдением данных инструкций пациентом и его родителями. В статье представлен алгоритм выбора устройства доставки ингаляционного препарата для использования у детей, а также обзор ингаляторов, существующих в настоящее время, их достоинства и недостатки.

**Ключевые слова:** дети, ингаляционная терапия, астма, дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные порошковые ингаляторы, небулайзеры, изихейлер.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (5): 40–44)

### ВВЕДЕНИЕ

Ингаляционная терапия у детей в последние годы приобретает все большую актуальность. Непосредственная доставка препаратов в дыхательные пути в детской клинической практике важна в первую очередь для пациентов с бронхолегочными заболеваниями, такими как бронхиальная астма, муковисцидоз, бронхолегочная дисплазия, первичная цилиарная дискинезия,

врожденные пороки развития трахеи и бронхов, нейромышечные заболевания, стенозирующий ларинготрахеит (круп) и ателектазы [1].

Для того чтобы ингаляционная терапия оказала желаемый эффект, необходимо учесть 5 основных факторов:

- этиологию болезни;
- особенности лекарственного препарата;

L.R. Selimzyanova<sup>1, 2</sup>, E.A. Vishnyova<sup>1</sup>, E.A. Promyslova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

## Means of Drug Delivery in the Event of Inhalation Therapy in Children: Selection Criteria

Inhalation therapy as means of drug delivery is a key aspect of therapy of respiratory diseases in children, which plays an important role in achieving control over bronchial asthma. Optimal clinical effect requires comprehensive selection of inhalation devices given the drug's peculiarities, the child's age, severity of his/her condition, the patient's cognitive potential and capabilities of his/her parents, as well as clinical recommendations on the corresponding diseases. It is rather important to observe individual approach and the patient's preferences in order to ensure adherence to the recommendations. One of the crucial conditions of effective inhalation therapy is a clear explanation of the inhalation technique and device maintenance by the doctor, as well as regular medical control over observation of the given instructions by the patient and his/her parents. The article presents an algorithm of selecting means of inhalation drug delivery for use in children and the review of currently marketed inhalers, their advantages and drawbacks.

Keywords: children, inhalation therapy, asthma, metered aerosol inhalers, metered powder inhalers, nebulizers, easyhaler.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (5): 40–44)

- необходимый уровень депозиции лекарственного препарата в легких;
- тип ингаляционного устройства;
- возможности пациента.

Таким образом, врач должен адекватно оценивать тяжесть и патофизиологические аспекты заболевания пациента, фармакологические особенности лекарственного препарата и то, каким образом перечисленные параметры могут повлиять на депозицию лекарства в легких. Немаловажным моментом является выбор ингаляционного устройства, который должен быть основан на первых трех факторах, а также учитывать возможности пациента и/или его родителей — как физические, так и, в ряде случаев, материальные [1].

### СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Исследования на здоровых добровольцах установили, что оптимальный размер частиц для успешной ингаляции в нижние дыхательные пути должен составлять от 1 до 5 мкм [2]. Однако, при тяжелой обструкции дыхательных путей, например при муковисцидозе, паттерн депозиции может оказаться не столь гомогенным, и большая часть лекарственного препарата поступит не в периферические, а в центральные отделы. Также следует учитывать крайне малое количество исследований, касающихся депозиции ингаляционно вводимых веществ у детей раннего возраста, поэтому есть лишь предположения, что респирабельная фракция аэрозоля у них, вероятно, представлена частицами меньшего размера, как и у пациентов с выраженными обструктивными нарушениями вентиляции [1].

Естественно, что практически все средства доставки ингаляционных препаратов изначально разрабатывались и испытывались на взрослых пациентах, вследствие чего не всегда учитывались специфические характеристики детей разного возраста.

В настоящее время в арсенале врача имеются различные системы доставки лекарственных средств: небу-

лайзеры, дозированные аэрозольные (ДАИ) и дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) [3–6].

Широкое разнообразие систем доставки лекарственных средств для ингаляции нередко ставит перед врачом серьезную задачу: какой тип устройства следует считать предпочтительным в каждом конкретном случае?

Метаанализ результатов 24 исследований, включающий 3 работы с участием пациентов детского возраста, свидетельствует о том, что эффективность ингаляторов сопоставима при условии тщательного выполнения инструкции к конкретному устройству [6, 7]. Существенную помощь врачу оказывают и современные руководства по бронхиальной астме [3, 8–12]. Кроме того, в 2011 г. Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society, ERS) и Международным обществом по аэрозолям в медицине (International Society for Aerosols in Medicine, ISAM) был опубликован подробный отчет по существующим в настоящее время ингаляционным устройствам для лечения респираторной патологии: «Что должен знать специалист-пульмонолог по поводу ингаляционной терапии» [13].

Согласно вышеперечисленным руководствам, врач должен:

- 1) выбрать устройство для проведения ингаляционной терапии в соответствии с возрастом пациента;
- 2) рекомендовать использование ДАИ со спейсером или небулайзера с лицевой маской детям младше 3 лет;
- 3) обучать детей 3–6-летнего возраста проведению ингаляции через мундштук, если они воспроизводят технику ингаляции правильно;
- 4) обучать детей в возрасте  $\geq 6$  лет правильной технике ингаляции с помощью ДПИ и ДАИ;
- 5) проверить, правильно ли воспроизводит технику ингаляции выбранного устройства пациент.

Выбор ингаляционного устройства предопределяется во многом особенностями лекарственного препарата: например, не все лекарственные средства существуют одновременно в виде ДАИ, ДПИ и жидкой лекарственной формы для ингаляции через небулайзер (рис.).

Рис. Алгоритм выбора ингаляционного устройства у детей [по 1, 5, 6]



## НЕБУЛАЙЗЕР

Небулайзер был изобретен в 1858 г. J. Sales-Gyrons, и считается первым прибором для ингаляционной терапии [14]. Наиболее широко в настоящее время используются компрессорные небулайзеры, однако, в последние годы на рынке появились приборы мембранного типа (электронно-сетчатые) [4, 5, 15]. Также существуют и ультразвуковые ингаляторы, применение которых при заболеваниях нижних дыхательных путей ограничено, так как вследствие нагревания пьезоэлектрического кристалла, генерирующего аэрозоль, нагревается, а иногда и подвергается деструкции ряд лекарственных препаратов, содержащих белковые компоненты, в частности дорназа альфа [16, 17]. Более того, ультразвуковые ингаляторы не в состоянии адекватно небулизировать суспензии, что особенно актуально для глюкокортикостероидов [4, 5, 18], а также вязкие жидкости, что важно для антибактериальных препаратов [1]. В дополнение хотелось бы отметить, что многие небулайзеры оснащены маской с рекомендацией использовать ее для ингаляции у детей до 2 лет и при проведении скорпомощной терапии.

Привлекательными моментами использования небулайзера, несомненно, являются дополнительное увлажнение дыхательных путей, отсутствие необходимости координировать дыхательный маневр с высвобождением лекарственного препарата. В связи с этим небулайзеры являются устройством выбора у детей раннего возраста и пациентов с тяжелыми нарушениями функции дыхания. Однако, существенным недостатком этих приборов являются относительно большие размеры, необходимость источника электроэнергии и нередко довольно высокая стоимость. Доля лекарственного препарата, доставляемого в нижние дыхательные пути, может снижаться при плаче ребенка, а также в случае, когда лицевая маска прилегает неплотно [11]. Кроме того, использование маски увеличивает потери лекарственного препарата и повышает вероятность попадания его в глаза [1]. Учитывая вышесказанное, следует стремиться к максимально раннему использованию мундштуков, что в большинстве случаев вполне возможно у детей с 3-летнего возраста [11]. Если же используется маска, необходимо промывать нос и глаза после каждой ингаляции.

Несмотря на длительную историю использования небулайзеров, доставка лекарственных средств с помощью данных устройств остается нестандартизированной. Существуют европейские рекомендации, предписывающие производителям лекарственных препаратов для небулайзерной терапии регистрировать их для использования с определенными типами ингаляторов [19]. Тем не менее, до настоящего времени это предписание не является обязательным [1], в связи с чем часто невозможно со стопроцентной точностью предполагать как лечебные, так и токсические эффекты доставленных через небулайзер лекарственных препаратов [1].

Определенную проблему нередко представляет и грамотная регулярная дезинфекция небулайзеров. Так, исследование, проведенное у пациентов с муковисцидозом, использовавших небулайзеры, продемонстрировало, что микробная контаминация приборов достигала 55%, что связывалось с нарушениями гигиенических правил использования ингаляторов [20]. По результатам исследования L. X. Brzezinski с соавт., проанализировавших контаминацию небулайзеров у 28 больных

с муковисцидозом, неправильная очистка и дезинфекция приборов констатирована у 22 из них (78,6%) [21]. Кроме того, при хранении небулайзера в открытом виде в домашних условиях вероятно контаминация прибора аллергенами, что может снижать эффективность терапии у пациентов с бронхиальной астмой [22].

Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma, GINA) рекомендует использование у детей практически всех существующих ингаляционных устройств, предоставляя врачу и пациенту право совместного выбора средства доставки лекарственного препарата (см. рис.) [8, 9].

Для того чтобы ребенок получал адекватную дозу назначенного лекарственного средства, необходимо учесть когнитивные способности пациента, в связи с чем у детей раннего возраста следует использовать ДАИ со спейсером и соответствующей лицевой маской или, как альтернативное устройство, небулайзер, также с лицевой маской.

## ДОЗИРОВАННЫЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ И ДОЗИРОВАННЫЕ ПОРОШКОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ

Систематический обзор, опубликованный в 2006 г., свидетельствует об эквивалентной эффективности небулайзера и ДАИ в терапии больных с нетяжелым приступом астмы. Более того, ДАИ были лучше, чем небулайзеры при оценке клинических исходов и частоты развития побочных эффектов. Были также отмечены такие положительные моменты, как снижение риска перекрестной инфекции и возможность использования индивидуально средства доставки при применении ДАИ [23].

Результаты клинико-экономического исследования, опубликованные в 2011 г., свидетельствуют о преимуществах использования Альбутерола в виде ДАИ со спейсером по сравнению с ингаляциями через небулайзер при лечении детей со среднетяжелым обострением бронхиальной астмы в условиях отделения неотложной помощи как для клиники, так и для семей пациентов [24]. В этом же исследовании отмечено, что, несмотря на достаточно веские доказательства эквивалентности ингаляции бронхолитиков с помощью ДАИ со спейсером и через небулайзер, только 2 из 10 педиатрических отделений неотложной помощи Канады используют в своей повседневной практике дозированные аэрозольные ингаляторы. В условиях неотложной помощи в России небулайзеры также широко применяются, однако, после стабилизации состояния рационально использовать ДПИ или ДАИ, рекомендованные к применению в соответствующей возрастной группе, что, к сожалению, повсеместно игнорируется.

Для успешного использования ДАИ со спейсером необходимо максимально сократить время между высвобождением дозы лекарственного препарата и вдохом пациента: в силу гравитационных сил частицы аэрозоля оседают на стенках спейсера. Депозиция лекарства на стенках спейсера может увеличиваться в силу электростатического напряжения стенок этого пластикового прибора. Для снижения данного эффекта рекомендуется специальная обработка спейсеров или использование антистатических приборов [11]. Следует помнить, что в терапии детей раннего возраста предпочтительнее использовать спейсеры малого размера (менее 350 мл) [8].

С 4–6 лет (в зависимости от разрешенного возрастного диапазона лекарственного средства и способности ребенка правильно выполнять технику ингаляции) наряду

с ДАИ со спейсером можно также применять ДПИ или ДАИ, активируемые вдохом. При этом существует категория детей в возрастной группе старше 6 лет, испытывающих затруднения при использовании ДАИ со спейсером, большинство из которых способны выполнить мощный вдох, как это необходимо при использовании ДПИ [25].

Дозированные порошковые ингаляторы рекомендованы Экспертной группой специалистов ERS и ISAM как оптимальный вариант терапии детям школьного возраста, которые не хотят использовать спейсер и, соответственно, недополучают необходимую дозу препарата [13].

Для эффективной ингаляции с помощью большинства ДПИ требуется достаточно высокая скорость вдоха (табл.), что на самом деле редко представляет существенную проблему, так как 74% дошкольников и почти все дети старше 6 лет способны развивать пиковую скорость вдоха более 30 л/мин [26].

Для базисной терапии бронхиальной астмы исключительно важен вопрос адекватного взаимодействия специалиста и пациента (родителей или законных представителей), так как лечение, как правило, проводится длительно. Вместе с тем было отмечено, что недостаточная кооперация больного (родителей) нередко обусловлена неправильным применением ингаляционного устройства [8]. Таким образом, при выборе ингалятора необходимо учитывать простоту его использования и предпочтения пациента. Обязательным является постоянное обучение пациента (родителей или законных представителей) технике ингаляции с последующим регулярным контролем при каждом визите к врачу [3, 4, 8, 12].

Дозированные порошковые ингаляторы представляют собой достаточно разнородную группу устройств: однодозовые капсульные (спинхалер, аэролайзер), многодозовые блистерные (дискхалер с ротадиском), дискус (мультидиск), многодозовые резервуарного типа (изихейлер, турбухалер, циклохалер).

Одним из удобных в использовании и компактных по размерам ДПИ является многодозовый ингалятор изихейлер (от англ. easy — просто) (Орион Корпорейшн Орион Фарма, Финляндия). В Российской Федерации зарегистрировано 2 лекарственных препарата: ингаляционный глюкокортикостероид Будесонид Изихейлер 200 мкг/доза, 200 доз (Регистрационное удостоверение № ЛС-002227 от 20.10.2011) и пролонгированный  $\beta_2$ -агонист Формотерол Изихейлер 12 мкг/доза, 120 доз (Регистрационное удостоверение № ЛС-002226 от 30.09.2011). Конструкция ингалятора позволяет формировать на выходе частицы размером < 5 мкм и обеспечивать оптимальное осаждение препарата в дыхательных путях. Наличие счетчика доз обеспечивает контроль лечения и служит напоминанием для своевременного планирования визита к специалисту.

Устройство доставки сконструировано таким образом, что большинство пациентов не испытывают трудности при его использовании, а при ингаляции обеспечивается желаемый клинический эффект, именно поэтому многие отдают предпочтение изихейлеру. Это доказано в клинических исследованиях как у взрослых, так и у детей [27–31].

Ретроспективное фармакоэкономическое исследование применения будесонида в виде различных ДПИ у пациентов с астмой в возрасте от 6 до 80 лет в амбулаторных

**Таблица.** Скорость инспираторного потока, необходимая для доставки лекарственного средства в легкие, при использовании дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) [10]

| Тип ДПИ    | Минимальная скорость инспираторного воздушного потока, необходимая для доставки препарата в легкие, л/мин |
|------------|---|
| Турбухалер | 30 (оптимальная 60 л/мин)   |
| Новолайзер | > 35  |
| Дискус     | 30  |
| Хандихалер | 30  |
| Аэролайзер | > 60  |
| Изихейлер  | 28  |

условиях свидетельствует о том, что изихейлер, наряду с другими ДПИ, обеспечивает достижение контроля, одновременно с этим показатель цена–эффективность у изихейлера лучше (с вероятностью 75%) [32].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении еще раз хотелось бы отметить, что различные средства доставки ингаляционных препаратов должны назначаться пациентам разного возраста.

Ингаляции через небулайзер являются предпочтительными для пациентов с плохой координацией вдоха и способностью к активации ингалятора (дети раннего возраста, больные с тяжелым поражением легких, в том числе с тяжелым обострением бронхиальной астмы, а также пациенты со значительно сниженными когнитивными возможностями).

В большинстве случаев терапию детям младшего возраста можно проводить с помощью ДАИ со спейсером. Нет необходимости в проведении базисного лечения бронхиальной астмы с помощью небулайзера у детей старше 3 лет, так как этот способ доставки имеет ряд описанных выше ограничений.

Детей старше 4–6 лет необходимо обучать правильной технике ингаляции с помощью портативных средств доставки. Для проведения базисной терапии могут быть использованы ДПИ и ДАИ, в том числе активируемые вдохом. При выборе устройства необходимо помнить: чем проще и понятнее техника ингаляции, тем лучше приверженность пациента и его родителей к терапии, и выше возможность достижения контроля над заболеванием.

Адекватный выбор ингаляционного устройства для ребенка должен основываться на рекомендациях общепринятых клинических руководств, а также учитывать индивидуальные особенности пациента и его родителей. Чрезвычайно важна роль врача, который должен правильно объяснить технику ингаляции и впоследствии регулярно ее контролировать. Изихейлер характеризуется удобной формой, простотой техники ингаляции, оптимальной доставкой лекарственного препарата в нижние дыхательные пути, что позволяет успешно его использовать у детей уже с 6-летнего возраста.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:

Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнаружить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernst Eber, Fabio Midulla 2013. *European Respiratory Society*. 2013. 719 p.
2. Labiris N.R., Dolovich M.B. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56 (6): 588–99.
3. Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Алтунин В.В., Антонова Е.В., Аршба Э.А., Ахмедулина Д.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Ботвиньева В.В., Важнова И.М., Вишнёва Е.А., Вознесенская Н.И., Волков К.С., Галицкая М.Г., Гайворонская А.Г., Геворкян А.К., Горячкина Л.А., Деев И.А., Дворяковский И.В., Дмитриенко Е.Г. и др. Аллергия у детей: от теории к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. Москва. 2011.
4. Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А., Вишнёва Е.А. Ингаляционная терапия у детей: проблемы и решения. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (2): 89–94.
5. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Бронхиальная астма у детей младше 8 лет: как снизить частоту обострений и госпитализаций? *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (1): 51–54.
6. 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 Technol Assess*. 2001; 5 (26): 1–149.
7. Dolovich M.B., Ahrens R.C., Hess D.R., Anderson P., Dhand R., Rau J.L., Smaildone G.C., 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 (1): 335–371.
8. From the Global initiative for asthma management and prevention. 2014 (revision). Available from: <http://www.ginasthma.org>
9. From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger, Global Initiative for Asthma. GINA. 2009. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
10. Баранов А.А., Хаитов Р.М. (ред.) Аллергология и иммунология. М., 2011. 256 с.
11. Geller D.E. MD. Comparing Clinical Features of the Nebulizer, Metered-Dose Inhaler, and Dry Powder Inhaler. *Respiratory Care*. 2005, oct. 1; 50 (10): 1313–1322.
12. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (4): 60–72.
13. Laube V.L., Janssens H.M., de Jongh F.H.C., Devadason S.G., Dhand R., Diot P., Everard M.L., Horvath I., Navalesi P., Voshaar T., Chrystyn H. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011; 37 (6): 1308–1417.
14. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Средства для доставки лекарств в дыхательные пути при бронхиальной астме. *Российские медицинские вести*. 2003; 1 (8): 2–7.
15. Вишнёва Е.А., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Томилова А.Ю., Вознесенская Н.И. Бронхиальная астма у детей раннего возраста и дошкольников: особенности базисной терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (3): 70–74.
16. Niven R.W., Ip A.Y., Mittleman S., Prestrelski S.J., Arakawa T. Some factors associated with the ultrasonic nebulization of proteins. *Pharm Res*. 1995; 12 (1): 53–59.
17. Munster A.M., Benstrup E., Jensen J.I., Gram J. Jet and ultrasonic nebulization of chain urokinase plasminogen activator (scu-PA). *J Aerosol Med*. 2000; 13 (4): 325–333.
18. Nikander K., Turpeinen M., Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. *J Aerosol Med*. 1999; 12 (2): 47–53.
19. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R., Bauer T.T., Carone M., Dautzenberg B., Diot P., Heslop K., Lannefors L. European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001 Jul; 18 (1): 228–242.
20. Reychler G., Dupont C., Dubus J.C. Disinfection of devices for nebulization: stakes, difficulties, and improvement proposals. *Rev Mal Respir*. 2007 Dec; 24 (10): 1351–1361.
21. Brzezinski L.X., Riedi C.A., Kussek P., Souza H.H., Rosario N. Nebulizers in cystic fibrosis: a source of bacterial contamination in cystic fibrosis patients? *J Bras Pneumol*. 2011 May-Jun; 37 (3): 341–347.
22. Bollinger M.E., Butz A., Mudd K., Hamilton R.G. Contamination of nebulizers with environmental allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Nov; 95 (5): 429–432.
23. Cates C.J., Crilly J.A., Rowe B.H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 2: CD000052.
24. Quynh Doan C.M., MD, Allan Shefrin, MD., David Johnson, MD. Cost-effectiveness of Metered-Dose Inhalers for Asthma Exacerbations in the Pediatric Emergency Department. *Pediatrics*. 2011 May 1; 127 (5): e1105–e1111.
25. Lavorini F., Magnan A., Dubus J.C., Voshaar T., Corbetta L., Broeders M., Dekhuijzen R., Sanchis J., Viejo J.L., Barnes P., Corrigan C., Levy M., Crompton G.K. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2008; 102 (4): 593–604.
26. Pedersen S., Hansen O.R., Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child*. 1990; 65 (3): 308–10.
27. Poukkula A., Alanko K., Kilpio K., Knuutila A., Koskinen S., Laitinen J., Lehtonen K., Liippo K., Lindqvist A., Lahelma S., Paananen M., Ruotsalainen E.M., Salomaa E.R., Silvasti M., Suuronen U., Toivanen P., Vilkkä V. Comparison of a Multidose Powder Inhaler Containing Beclomethasone Dipropionate (BDP) with a BDP Metered Dose Inhaler with Spacer in the Treatment of Asthmatic Patients. *Clin Drug Investig*. 1998; 16 (2): 101–110.
28. Tukiainen H., Ryttilä P., Hamalainen K.M., Silvasti M.S., Keski-Karhu J. Finnish Study Group. Safety, tolerability and acceptability of two dry powder inhalers in the administration of budesonide in steroid-treated asthmatic patients. *Respir Med*. 2002; 96 (4): 221–229.
29. Ahonen A., Leinonen M., Ranki-Pesonen M. Patient satisfaction with Easyhaler compared with other inhalation systems in the treatment of asthma: a meta-analysis. *Curr Ther Res*. 2000; 61 (2): 61–73.
30. Vanto T., Hamalainen K.M., Vahteristo M., Wille S., Nja F., Hydebrandt N. Study Group. Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children. *J Aerosol Med*. 2004; 17 (1): 15–24.
31. Galffy G., Mezei G., Nemeth G., Tamasi L., Muller V., Selroos O., Orosz M. Inhaler Competence and Patient Satisfaction with Easyhaler: Results of Two Real-Life Multicentre Studies in Asthma and COPD. *Drugs*. 2013; 13 (3): 215–222.
32. Thomas V., Burden A., von Ziegenweid J., Gould S., Hutton C., Price D. Innovative dry powder inhaler (DPI) shows improved cost-effectiveness compared with current DPIs for asthma therapy in UK primary care ERS 2013 Annual Congress, Barcelona Spine 7–11 September. *Eur Respir J*. 2013; 42 (57): 3833.