



Значение правильного использования ингаляционной терапии в достижении контроля над бронхиальной астмой. Клинический случай

Н.П. Княжеская, М.П. Фабрика

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. Основной задачей лечения БА является достижение контроля над заболеванием, что означает устранение проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии. Существуют различные способы доставки лекарственных препаратов, для лечения больных БА наиболее распространенным способом является ингаляционный. В настоящее время идеальное устройство доставки должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно простым в использовании, надежным и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. Весьма перспективным средством является порошковый ингалятор резервуарного типа Изихейлер для доставки ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия.

Ключевые слова: бронхиальная астма, базисная терапия, средства доставки, порошковые ингаляторы, Изихейлеры, β_2 -агонисты короткого и длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды, Формотерол Изихейлер, Будесонид Изихейлер.

Введение

В ежедневной практике каждый врач сталкивается с ситуацией, когда, несмотря на следование клиническим рекомендациям, тщательный подбор терапии, элиминацию аллергенов, не удается достичь контроля над бронхиальной астмой (БА). Зачастую в подобных случаях врач связывает неэффективность терапии с назначенным лечением и идет по пути замены лекарственных препаратов, увеличения доз и кратности приема, добавления к проводимой терапии новых молекул, забывая при этом проверить правильность выполнения техники ингаляции.

В метаанализе результатов 21 исследования у взрослых и 3 исследований у детей было установлено, что при тщательном соблюдении инструкции все виды ингаляторов одинаково эффективны, но также известно, что многие пациенты используют ингаляционные устройства неправильно [1, 2]. В исследовании, включавшем 127 взрослых больных БА, которые использовали дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), было выявлено, что 76–80% пациентов соверша-

ли более двух значимых ошибок во время ингаляции. Дополнительное обучение пациентов в большинстве случаев не приводило к значимому снижению числа совершаемых ошибок [3].

В исследовании, проведенном M. Molimard et al. в 2003 г., ошибки в технике ингаляции совершали 76% пациентов, использующих обычные ДАИ, и 49–54% больных, применяющих ДАИ, активируемые вдохом [4].

Доля пациентов, неправильно использующих дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), колеблется от 4 до 94%, что отчасти обусловлено тем, что ДПИ представляют собой довольно разнородную группу устройств в плане сложности техники ингаляции [5]. Например, в исследовании G.N. Rootmensen et al. доля ошибок была значительно выше при применении капсульных ДПИ в сравнении с ДПИ резервуарного типа [6].

Недостаточный комплайнс больных БА не всегда является следствием открытого противодействия пациента назначенной терапии, а может быть вызван тем, что пациент испытывает сложности при использовании ингалятора [7]. Тем не менее известно, что неправильное использование ингалятора может приводить к потере контроля над БА [8, 9]. Только в 2008 г. было зафиксировано приблизительно 36 млн. смертельных исходов неинфекционных заболеваний органов дыхания, включая хронические болезни легких, среди которых значительное место принадлежит БА [10].

Кафедра пульмонологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры.

Марина Петровна Фабрика – канд. мед. наук, доцент кафедры.



В настоящей статье мы хотели бы разобрать ошибки при проведении ингаляционной терапии на примере клинического случая.

Клинический случай

История болезни. К нам в клинику обратилась пациентка с неконтролируемой БА. Базисная терапия проводилась согласно ступени 5 GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме): более 1 года пациентка принимала системные глюкокортикостероиды (СГКС) в постоянной поддерживающей дозе 5 мг в пересчете на преднизолон, комбинированный препарат, суточная доза которого составляла 1000 мкг флутиказона пропионата и 100 мкг салметерола. У нее была ежедневная необходимость в приеме препаратов по потребности, в среднем до 6–7 раз в сутки. Только в течение последнего года пациентка была госпитализирована 4 раза, причем все госпитализации были по скорой помощи.

Из анамнеза: пациентка страдает БА с детства. Впервые затрудненность дыхания возникла в возрасте 6 лет, когда в доме появилась собака. После элиминации аллергена и проведения терапии кромонами (около 3 мес) состояние улучшилось, пациентка крайне редко использовала β_2 -агонисты короткого действия (не более 1–2 раз в месяц). Изменение в течении БА произошло 3 года назад, когда в доме появилась кошка. После развития выраженных симптомов и приступов затрудненного дыхания кошку отдали родственникам, но достичь контролируемого течения БА на фоне базисной терапии за 3 года не удалось, в том числе и той терапии, которая была указана выше и проводилась в течение последнего года.

Лечащий врач пациентки представил *данные обследования*. В анализах крови за последние полгода отмечалась умеренная эозинофилия до 8–10%, других изменений нет. Биохимические показатели в норме. Гемодинамические показатели, а также картина ЭКГ и ультразвукового исследования сердца в норме (фракция выброса 67%, среднее давление в легочной артерии 24 мм рт. ст.). На серии компьютерных томограмм отмечались явления гипервоздушности легочных полей без инфильтративных и очаговых изменений. Показатели функции внешнего дыхания в течение последнего года свидетельствовали о выраженных обструктивных изменениях, объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составлял 59%, тест с вентолином (400 мкг) – 25%. Прирост более 200 мл. Бодиплетизмография: увеличение остаточного объема до 198%, диффузионная способность легких в пределах нормы. Аллергопробы положительные с бытовы-

ми и эпидермальными аллергенами. Уровень IgE 382 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл). Тест на антитела к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам (ANCA-маркеры) отрицательный. Эзофагогастродуоденоскопия без особенностей.

При ультразвуковом исследовании печени, почек, поджелудочной железы, селезенки и надпочечников патологии не выявлено.

Мы оценили состояние пациентки как тяжелое неконтролируемое течение БА. В настоящее время под термином “тяжелая БА” понимают такое течение заболевания, при котором трудно достичь контроля с помощью современных противоастматических препаратов. Тяжелая БА представляет собой одну из самых сложных проблем современной пульмонологии, так как является гетерогенным состоянием, которое требует тщательной диагностики и лечения [11–17]. Существует несколько ключевых постулатов, которые необходимо учитывать при постановке диагноза тяжелой БА:

1) не все пациенты с трудно контролируемой БА имеют тяжелое течение болезни. У многих из них течение БА легкое или среднетяжелое, но они недостаточно правильно выполняют предписанную терапию;

2) ряд пациентов имеют сопутствующие заболевания, которые видоизменяют течение БА или даже имитируют ее;

3) тяжелая БА – гетерогенное заболевание, имеющее различные фенотипы. Определение клинического фенотипа заболевания необходимо для улучшения понимания механизмов развития заболевания и достижения максимального ответа на проводимое лечение.

В представленном клиническом случае первоочередной задачей врача было выяснение причин неконтролируемого течения БА. Пациентке проводилась комбинированная терапия длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) и высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), и как “терапия отчаяния” ей были назначены СГКС, которые она принимала в течение года. Однако достичь даже частичного контроля над БА не удалось. Лечащим врачом были проведены дополнительные исследования, позволившие исключить сопутствующие заболевания, которые видоизменяют течение БА или имитируют ее. Поэтому во время консультации нам важно было достичь с пациенткой определенного взаимопонимания и выявить ошибки в осуществлении предписанной терапии, а также уточнить технику выполнения ингаляций. Во время визита в клинику мы прежде всего уточнили режим приема препаратов пациенткой и проверили правильность использования ингаляционных



устройств, а также определили степень доверия к врачу. Оказалось, что пациентка совершенно неправильно выполняет технику ингаляции. Широкое распространение ошибок в осуществлении ингаляционной терапии подчеркивается в GINA 2014. Известно, что такие ошибки совершают до 80% пациентов [5, 11, 18–20].

Ингаляционная терапия обструктивных заболеваний легких

В настоящее время на рынке лекарственных препаратов появились новые средства доставки лекарств, значительно упрощающие их использование больными БА. Существует несколько типов систем доставки:

- ДАИ;
- ДПИ;
- небулайзеры.

Появившись в 1956 г., ДАИ сегодня являются, пожалуй, одним из самых распространенных средств доставки лекарственного вещества при лечении БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Однако процесс ингаляции для многих пациентов довольно сложен, но самым сложным и в то же время необходимым условием правильного применения ДАИ является синхронизация вдоха и нажатия на баллончик (маневр “рука–легкие”). В 1971 г. появился первый ДПИ, который должен был значительно упростить лечение БА. Новый тип ингалятора сразу привлек к себе внимание, так как в основу работы устройства был положен принцип высвобождения лекарственного препарата в ответ на инспираторное усилие больного (активация вдохом). Тем самым решалась проблема координации. В ДПИ используется лекарственное вещество в сухом виде (порошок), доставка которого в дыхательные пути пациента происходит за счет энергии вдоха. Дозированные порошковые ингаляторы бывают капсульные, резервуарные и блистерные. Эффективность работы практически всех ДПИ зависит от инспираторного потока, который, в свою очередь, зависит от внутреннего сопротивления устройства и инспираторного усилия, что может являться проблемой для пациента. К недостаткам ДПИ следует отнести необходимость довольно высокой объемной скорости вдоха, а в ряде случаев – высокие требования к соблюдению правил хранения и возможность ошибок при активации. Кроме того, в последних исследованиях было выявлено, что 90% больных допускают не меньшее количество ошибок при использовании ДПИ [1, 21–25].

Таким образом, выбор устройства является предельно важным фактором успешной ингаляционной терапии, при этом следует учитывать две важные позиции.

Во-первых, при назначении ингаляционной терапии врач должен выбрать тот метод доставки и то устройство, которые больной хочет, может (способен выполнить указанный производителем ингаляционный маневр) и будет применять. В ином случае самое хорошее устройство становится пустой тратой времени и денег, приводит к потере контроля над болезнью.

Во-вторых, установлено, что замена одного устройства доставки ингаляционного препарата на другое по назначению врача или на этапе выдачи без участия пациента приводит к ухудшению контроля над БА. Специалисту, назначающему лечение, следует проявлять особую бдительность в этом вопросе, чтобы избежать замены одних устройств на другие при получении препарата в аптеке (как это часто делается при так называемой генерической замене) [2, 20, 26].

Изихейлер – порошковый многодозный ингалятор резервуарного типа

Как отмечено выше, ДПИ обладают рядом преимуществ. Ингаляция лекарственного вещества управляется усилием вдоха, исключена проблема координации вдоха с нажатием на ингалятор, значительная доля частиц препарата попадает в легкие. Эти ингаляторы имеют широкий возрастной диапазон применения, они портативны, не содержат фреона. Недостатками этих ингаляторов являются сложность техники ингаляций, иногда отсутствие счетчика доз, вариабельность высвобождаемой дозы в зависимости от респираторного усилия у некоторых пациентов, высокая стоимость. При использовании ДПИ количество критических ошибок (недополучение дозы) у пациентов возрастает, если применяется однодозный ингалятор. Напротив, многодозные ингаляторы способствуют уменьшению числа подобных ошибок. Примером такого устройства может служить ДПИ современного поколения – Изихейлер. Для большинства ДПИ требуется определенный инспираторный поток (от 30 л/мин и более), в то время как для Изихейлера он может быть ниже 30 л/мин.

Для пациентов первостепенное значение имеет простота использования, в том числе доступная составленная инструкция по применению. Кроме того, с точки зрения пациентов положительными качествами ингалятора являются компактный размер, привлекательный дизайн, удобный загубник, гигиеничность. Для многих больных важно, чтобы ингалятор давал ощущение принятой дозы, а также наличие счетчика доз. При разработке Изихейлера ставилась задача обеспечить оптимальную приверженность пациентов лечению за счет дизайна, подобного



таковому ДАИ. Изихейлер должен обеспечивать клиническую эквивалентность с ДАИ при введении идентичных доз лекарственного средства. Обязательными требованиями к Изихейлеру являлись простота и удобство применения, кроме того, ингаляционное устройство должно было функционировать независимо от характеристики потока вдыхаемого воздуха и обеспечивать доставку 120–200 единичных доз, в зависимости от применяемого средства.

Техника использования Изихейлера состоит из 6 шагов.

1. Снять крышку.
2. Встряхнуть ингалятор, держа его в вертикальном положении.
3. Нажать на верхнюю часть ингалятора до щелчка.
4. Сделать спокойный выдох, затем обхватить мундштук ингалятора губами и сделать глубокий вдох.
5. Если пациент должен получить несколько доз за одну ингаляцию, следует повторить все действия, начиная со второго шага.
6. По окончании ингаляции надеть крышку на ингалятор.

Преимущество Изихейлера заключается в доказанной многими исследователями стабильной доставке почти 100% вдыхаемой дозы даже при сниженном объеме вдоха, что особенно важно при лечении детей, людей преклонного возраста и пациентов с тяжелым течением БА [27–29].

Изихейлер позволяет создать стабильную фракцию мелких частиц в высвобождаемой дозе лекарственного препарата и высокое депонирование препарата в дыхательных путях при достаточно широком диапазоне инспираторного усилия [20]. Он обеспечивает лучшую доставку и распределение лекарственного вещества в легких в сравнении с ДАИ, в том числе с ДАИ со спейсером [30].

В России зарегистрированы Будесонид Изихейлер и Формотерол Изихейлер (Orion Pharma, Финляндия).

Формотерол Изихейлер

Формотерол – это мощный β_2 -агонист 12-часового действия. Для этого препарата характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью, что обеспечивает уникальный профиль безопасности препарата;
- быстрое начало действия (в течение 1–3 мин);
- продолжительность эффекта в течение 12 ч;
- отсутствие антагонистического действия по отношению к короткодействующим β_2 -агонис-

там, а также отсутствие влияния на их эффекты, что имеет огромное клиническое значение в ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительно- и короткодействующих адrenomиметиков;

- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах [29–33].

Простота использования Формотерола Изихейлера изучалась в многоцентровом открытом неконтролируемом нерандомизированном исследовании G. Galffy et al., включавшем 797 больных БА и ХОБЛ, которые ранее либо совсем не лечились ДДБА, либо были не в состоянии правильно использовать ингаляторы, содержащие ДДБА. Степень тяжести БА и ХОБЛ варьировала от среднетяжелой до тяжелой. Все пациенты ингаляровали формотерол в дозе 12 мкг 2 раза в день через Изихейлер, кроме того, больные БА получали ИГКС. До включения в исследование практически все пациенты уже имели опыт применения различных ингаляционных устройств, таких как ДАИ со спейсером, Мультидиск, Изихейлер, Хандихалер, Турбухалер и др. При первом посещении инструктор обучал пациента правильному использованию Изихейлера. У 92% больных БА и у 83% больных ХОБЛ обучение правильному использованию Изихейлера прошло легко: уже после первой демонстрации ингаляционной техники 77% больных БА и 72% больных ХОБЛ смогли правильно применять этот ингалятор. При распределении пациентов по возрасту было установлено, что уже после первой демонстрации удалось добиться правильного использования Изихейлера у 64% детей, 76% подростков, 78% взрослых и 70% пожилых больных. Через 3 мес применения Изихейлера было отмечено, что число больных, правильно использующих этот ингалятор, увеличилось во всех возрастных группах, особенно среди детей и подростков.

Подавляющее большинство больных пришли к выводу, что научиться правильно пользоваться Изихейлером очень легко, причем это мнение встречалось одинаково часто в разных возрастных группах. При сравнении техники применения Изихейлера и других ингаляторов, которые больные использовали ранее, 88% детей, 86% подростков, 60% взрослых и 69% пожилых лиц сообщили, что пользоваться Изихейлером гораздо легче. Только 8 больных испытали трудности при освоении Изихейлера в сравнении с другими ингаляторами. Среди больных БА 76% предпочли Изихейлер предыдущим ингаляторам и 23% не ощутили разницы в удобстве применения между Изихейлером и другими ингаляторами, среди больных ХОБЛ – 62 и 37% соответственно. Спустя 3 мес применения Изихейлера боль-



ным был задан вопрос об их отношении к этому ингаляционному устройству. В целом 95% больных были довольны (52,7%) или очень довольны (42,7%) Изихейлером без значимой разницы между возрастными группами, хотя дети и подростки чаще, чем взрослые и пожилые пациенты, давали самую высокую оценку ингалятору. Больные БА лучше восприняли Изихейлер, чем больные ХОБЛ (44,4% больных БА были довольны и 52,6% были очень довольны ингалятором в сравнении с 61,1 и 33,4% больных ХОБЛ соответственно). Помимо выяснения мнений пациентов авторы мониторировали легочную функцию больных в качестве объективного критерия эффективности использования Изихейлера. Во всех группах основные параметры легочной функции: форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ и пиковая скорость выдоха – достоверно улучшились. Таким образом, в проведенном клиническом исследовании в достаточно большой когорте больных разного возраста и с различными обструктивными бронхолегочными заболеваниями, имевших неудачный предшествующий опыт использования ДПИ или совсем незнакомых ранее с ДПИ, перевод на Изихейлер не встретил серьезных проблем, и в дальнейшем большинство пациентов отдали предпочтение Изихейлеру в сравнении с применявшимися ранее ингаляторами.

Большим преимуществом этой работы явилось то, что участвовавшие в ней пациенты наблюдались в условиях реальной клинической практики, а не в рандомизированных контролируемых исследованиях, результаты которых не всегда соответствуют повседневной реальности ввиду более тщательного отбора больных и более всестороннего контроля за лечением [34].

Сравнение эффективности и безопасности Формотерола Изихейлера проводили с другим ДПИ – Форадилом Аэролайзером [35]. По клинической эффективности доз формотерола (12 мкг), вводимых с помощью Изихейлера и с помощью устройства Аэролайзер, различий не выявлено. Дозы формотерола 12 мкг, вводимые с помощью Изихейлера и с помощью устройства Аэролайзер, были так же эквивалентны и в отношении безопасности, наблюдались почти идентичные нежелательные явления и профили нежелательных реакций на препарат. Следует отметить, что в обоих этих ингаляторах доза формотерола 12 мкг является отмеренной. При этом в препарате Оксис Турбухалер доза формотерола 9 мкг является доставленной, что соответствует отмеренной дозе 12 мкг [36].

Еще в одном исследовании безопасность оценивали после кумулятивного дозирования фор-

мотерола с помощью Изихейлера и устройства Аэролайзер [37]. Если повышение ОФВ₁ свидетельствовало о клинической эффективности и Изихейлера, и устройства Аэролайзер, то изменения частоты сердечных сокращений, что является показателем системного воздействия формотерола, были менее выраженными в случае использования Изихейлера.

Будесонид Изихейлер

Из всех ИГКС будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике. Будесонид является ИГКС, у которого доказана возможность однократного применения [38]. Будесонид – единственный ИГКС, эффективность и безопасность которого были подтверждены в значительном количестве исследований у детей в возрасте от 6 мес и старше. Необходимо также отметить, что будесонид является единственным ИГКС, который относится к группе В, разрешенным к применению при беременности (уровень доказательности В) по классификации FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) [39, 40].

В рандомизированном двойном слепом (с двумя плацебо и параллельными группами) исследовании по клинической эффективности, безопасности и приемлемости введения будесонида сравнивали два ДПИ – Будесонид Изихейлер и Пульмикорт Турбухалер [41]. Всего завершили исследование 229 детей в возрасте 5–10 лет с клинически выраженной БА (2-месячный период лечения будесонидом в высоких дозах, 100–400 мкг 2 раза в день, с переходом на 4-месячное лечение низкими дозами – 100 мкг будесонида 2 раза в день). В обоих периодах (при введении высоких и низких доз) клиническая эффективность применения Изихейлера была сопоставимой с таковой при использовании Турбухалера. В период использования высоких доз было достигнуто сопоставимое купирование симптоматики, которое затем поддерживалось в периоде использования низких доз. Среднее количество обострений БА в пересчете на одного пациента было несколько меньшим при использовании устройства Изихейлер (2,7 в случае Изихейлера и 3,5 в случае Турбухалера). В период использования высоких доз системные нежелательные эффекты при ингалировании будесонида с помощью Изихейлера были менее выраженными, чем при использовании Турбухалера. В группе Изихейлера отмечена более высокая скорость роста детей ($p < 0,01$).



Дети сочли Изихейлер более удобным в применении, дозирование и введение лекарственного средства более простым, им проще было узнать, сколько доз осталось в ингаляторе. Большинство пациентов (64%) предпочли Изихейлер Турбухалеру [41, 42].

Заключение

Проведенные до настоящего времени исследования четко показали, что применение устройства Изихейлер является эффективным методом введения стандартных противоастматических лекарственных средств, включая будесонид и формотерол в устройстве Изихейлер. Во всех исследованиях установлена терапевтическая эквивалентность одинаковых доз, вводимых посредством обычно используемых ингаляционных устройств, представленных на рынке большинства стран, включая ДАИ, ДАИ со спейсером и ДПИ (в том числе такие как Изихейлер, Аэролайзер, Дискхалер и Турбухалер). Помимо терапевтической эквивалентности и сопоставимой переносимости устройство Изихейлер обладает следующими характеристиками: стабильность дозы мелких частиц, устойчивая работоспособность независимо от скорости воздушного потока и предпочтения пациентов. Особую важность имеет высокий процент пациентов, отдавших предпочтение Изихейлеру, поскольку это может влиять на приверженность лечению, а значит, и на клиническую эффективность. Большинство пациентов высоко оценили устройство Изихейлер и удобство его применения [43].

Тяжесть БА у описанной выше пациентки была обусловлена неэффективностью терапии в связи с неправильной техникой ингаляции и, как следствие, неполучением необходимой дозы препарата. Низкий комплаенс пациентки проявлялся сложностью в обучении технике ингаляции. Нами было принято решение перевести ее на Изихейлер как на один из самых доступных в обучении ингаляторов. Мы назначили ей Будесонид Изихейлер в дозе 800 мкг/сут и Формотерол Изихейлер 24 мкг/сут. На приеме мы обучили пациентку правильной технике ингаляции, которую она освоила после первых же попыток. При дальнейшем наблюдении за пациенткой через 3 мес стало возможным полностью отказаться от приема СГКС, сократилось также количество используемых препаратов по потребности до 4–6 раз в неделю. Уровень контроля по вопросу АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5) через 3 мес составлял 1,2 балла. Улучшились показатели спирометрии, ОФВ₁ в настоящее время составляет 75% от должных значений. Наблюдение и лечение пациентки продолжаются.

Список литературы

1. Brocklebank D. et al. // Health Technol. Assess. 2001. V. 5. № 26. P. 1.
2. Dolovich M.B. et al. // Chest. 2005. V. 127. № 1. P. 335.
3. Thompson J. et al. // Chest. 1994. V. 105. № 3. P. 715.
4. Molimard M. et al. // J. Aerosol Med. 2003. V. 16. № 3. P. 249.
5. Lavorini F. et al. // Respir. Med. 2008. V. 102. № 4. P. 593.
6. Rootmensen G.N. et al. // J. Aerosol Med. 2007. V. 20. № 4. P. 429.
7. Nikander K. et al. // J. Aerosol Med. 1999. V. 12. № 2. P. 47.
8. Giraud V., Roche N. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. № 2. P. 246.
9. Chrystyn H., Price D. // Prim. Care Respir. J. 2009. V. 18. № 4. P. 243.
10. Akdis C.A., Agache I. // Eur. Acad. Allergy Clin. Immunol. 2013. www.eaaci.org
11. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. Updated 2014 // www.ginasthma.org
12. Cox G. et al. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1991. V. 4. № 6. P. 525.
13. Jeffery P.K. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 145. № 4. Pt. 1. P. 890.
14. Огородова Л.М. и др. // Пульмонология. 2001. № 1. С. 94.
15. Чучалин А.Г. // Рус. мед. журн. 2000. Т. 8. № 12. С. 482.
16. Bel E.H. // Breathe. 2006. V. 3. № 2. P. 129.
17. Ayres J.G. et al. // Paediatr. Respir. Rev. 2004. V. 5. № 1. P. 40.
18. Van der Palen J. et al. // Eur. Respir. J. 1999. V. 14. № 5. P. 1034.
19. Авдеев С.Н. // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 5. С. 255.
20. Laube B.L. et al.; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine // Eur. Respir. J. 2011. V. 37. № 6. P. 1308.
21. Прокопов И.А. Исследование аэродинамических характеристик лекарственных препаратов для ингаляций: Дис. ... канд. фарм. наук. М., 2011.
22. Емельянов А.В. Оригинальные лекарственные средства и их "копии": в чью пользу сделать выбор? Доклад на XXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания. М., 2012.
23. Цой А.Н. // Рус. мед. журн. 2008. № 22. С. 1486.
24. Crompton G.K. et al. // Аллергология. 2005. № 4. С. 45.
25. Визель А.А., Визель И.Ю. // Мед. совет. 2012. № 11. С. 55.
26. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина. Вып. XIII. М., 2012. С. 922.
27. Панина Н.Т., Илькович М.М. // Тер. архив. 2013. № 3. С. 98.
28. Malmberg L.P. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2010. V. 5. P. 257.
29. Palander A. et al. // Clin. Drug Invest. 2000. V. 20. № 1. P. 25.
30. Newman S.P. et al. // J. Aerosol Med. 2001. V. 14. № 2. P. 217.
31. Anderson G.P. // Life Sci. 1993. V. 52. № 26. P. 2145.
32. Palmqvist M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. № 1. P. 244.
33. van Noord J.A. et al. // Eur. Respir. J. 1996. V. 9. № 8. P. 1684.
34. Galfy G. et al. // Drugs R. D. 2013. V. 13. № 3. P. 215.
35. Dubakiene R. et al. // Respiration. 2006. V. 73. № 4. P. 441.
36. Oxis Turbohaler 12. Summary of Product Characteristics // <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/190/SPC>
37. Randell J. et al. // Respir. Med. 2005. V. 99. № 12. P. 1485.
38. Brattsand R., Miller-Larsson A. // Clin. Ther. 2003. V. 25. Suppl. C. P. C28.
39. Gluck J.C., Gluck P.A. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. V. 192. № 2. P. 369.
40. Derom E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. № 1. P. 157.
41. Vanto T. et al. // J. Aerosol Med. 2004. V. 17. № 1. P. 15.
42. Schweisfurth H. et al. // Respir. Med. 2002. V. 96. № 8. P. 599.
43. Белевский А.С. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 4. С. 31.