

МЕСТО ДОЗИРУЮЩИХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ В СОВРЕМЕННОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Лечебное воздействие на человека посредством вдыхания аэрозолей известно с давних времен. Первой книгой о бронхиальной астме считается «Трактат об астме», который написал Маймонид (1135—1204), придворный врач Салах-ад-Дина, в которой среди других методов он рекомендовал вдыхание паров, образующихся от растений, брошенных в огонь. В изданиях конца XIX в. можно встретить рисунки стационарных устройств-ингаляторов. Первые распылители адреналина были достаточно портативными, воздух в них нагнетался небольшой резиновой грушей. Небулайзеры в современном понимании стали доступны медицине во второй половине 50-х гг. XX в.

Ключевые слова: аэрозоль, ингаляция, небулайзер

Сравнительно недавно было опубликовано сообщение объединенной комиссии экспертов различных специальностей по доставке фармацевтических аэрозолей, которая была утверждена Европейским респираторным обществом (ERS) и международным обществом по аэрозолям в медицине (ISAM). Доступные на сегодняшний день устройства для доставки лекарственных веществ включают в себя дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ), применяющиеся самостоятельно либо с присоединенными к ним спейсерами или аэрокамерами, оснащенными клапаном, ДАИ, активируемые вдохом (ДАИ-АВ), дозирующие порошковые ингаляторы (ДПИ), небулайзеры и ингаляторы медленного облака, тумана. Исходя из данных экспертов, основная проблема ингаляционной терапии — это достижение пациентом точности выполнения техники ингаляций, предписанной для каждого устройства.

Необходимо подчеркнуть, что, если пациент грамотно использует и стабилен на одном типе ингаляторов, его не следует переводить на другие устройства без его личного участия и последующего обучения правильному использованию нового устройства. Недавние исследования показали, что замена одного устройства доставки аэрозоля на другое по назначению врача или на этапе выдачи без участия пациента приводит к ухудшению контроля над бронхиальной астмой [Thomas M. et al., 2009]. Врачам-клиницистам, принимающим решение о выборе ингаляционной терапии, необходимо помнить основные моменты Европейского соглашения (табл. 1) [Laube B.L. et al., 2011].

Метаанализ многих клинических исследований позволяет сделать обоснованное заключение о том, что если пациенты применяют ингаляционную технику в соответствии с рекомендациями производителя, то все ингаляторы эффективны и приводят к равному терапевтическому действию, хотя дозы

могут требоваться для этого различные [Brocklebank D. et al., 2001; Laube B.L. et al., 2011]. Тем не менее каждое из устройств имеет свои особенности.

ДОЗИРУЮЩИЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ (ДАИ)

Дозирующие аэрозольные ингаляторы-баллончики применяются самостоятельно либо со спейсерами или аэрокамерами, имеющими клапан, открывающийся только на вдохе. ДАИ был первым портативным ингалятором, появившимся в 50-х гг. XX столетия. Он и сегодня остается одним из самых часто применяемых в медицине способов доставки аэрозолей. Ранее основным пропеллентом в баллончике был фреон, в настоящее время выпускаются бесфреоновые

Таблица 1. Правила подбора устройства для ингаляционной терапии [адаптировано из Laube B.L. et al., 2011]

Правила подбора устройства для ингаляционной терапии

1. Знать типы устройств, которые доступны для доставки конкретных препаратов и классов препаратов.
2. Оценить преимущества и недостатки каждого устройства.
3. Выбрать устройства, которые пациент может и будет эффективно использовать.
4. Выбрать устройства, которые были одобрены законодательными органами.
5. Научить пациентов правильному маневру вдоха, соответствующему назначенному устройству.
6. Регулярно проверять технику ингаляций, применяемую пациентом.
7. На каждом визите опрашивать пациента о соблюдении режима назначенной терапии.
8. Не переводить больного на другое устройство без согласования с пациентом и без последовательного обучения технике использования нового устройства доставки.

ДАИ, которые характеризуются более высокой дисперсностью, меньшей скоростью струи аэрозоля и лучшей депозицией в легких. Применение спейсера и аэрокамеры снижает оседание аэрозоля в ротоглотке, улучшает доставку в легкие мелких частиц (респираторную фракцию). Применение этих устройств с ДАИ делает доставку бронхолитиков даже в педиатрической практике столь же эффективной, как применение небулайзера или порошкового многодозного ингалятора [Direkwatanachai C. et al., 2011]. Ключевой проблемой

Исходя из данных экспертов, основная проблема ингаляционной терапии — это достижение пациентом точности выполнения техники ингаляций, предписанной для каждого устройства.

применения ДАИ в широкой клинической практике является необходимость координации между нажатием на баллончик и вдохом дозы, что может создавать сложности у детей, пожилых людей и больных с такими хроническими заболеваниями, как артриты. В литературе встречаются данные, критикующие применение ДАИ. Так, при обобщении данных 9 рандомизированных клинических исследований ($n = 802$) было показано, что при сравнении порошкового ингалятора и ДАИ со спейсером пациенты отдавали предпочтение первому (87 против 7%, $p < 0,001$) [Ahonen A. et al., 1999]. Современные лабораторные исследования не вполне согласуются с этой критикой. Ученые из Вирджинии (США) сопоставили характеристики депозиции частиц, ингалируемых через ДАИ и ДПИ, с помощью экспериментов *in vitro* и новой стохастической индивидуальной модели, разработанной для разных профилей ингаляций. Было установлено, что ингаляция из ДАИ оставляет примерно в 2 раза больше вещества в трахеобронхиальном регионе в сравнении с ДПИ как при правильном, так и неправильном ингаляторном маневре. Ошибки в технике ингаляций уменьшали трахеобронхиальную депозицию на 30% для каждого из устройств [Longest P.W. et al., 2012]. Данные о сопоставимости ДАИ с другими устройствами крайне противоречивы. С одной стороны, при исследовании ХОБЛ критические ошибки в использовании ДАИ составили 37%, тогда как для ДПИ (включая Мультидиск) — не более 15% [Girodet P.O. et al., 2003]. С другой стороны, было доказано, что эффективность и безопасность сальметерола/флутиказона при доставке через ДАИ или Мультидиск были равнозначными при лечении детей, страдавших бронхиальной астмой [Bracamonte T. et al., 2005]. Эксперты Кокрейновского сообщества не находят принципиальной разницы в клинической эффективности применения бронхолитиков при ХОБЛ при использовании ДАИ и порошковых ингаляторов [Ram F.S. et al., 2002]. Для устранения проблемы координации вдоха и нажатия на клапан ДАИ спустя 30 лет после появления классических ингаляторов были созданы ДАИ,

активируемые вдохом [Newman S.P. et al., 1991], что в значительном числе случаев решило проблему ингаляции, но сделало этот вид терапии дороже.

■ НЕБУЛАЙЗЕРЫ

Компрессорные ингаляторы относятся к одним из старых устройств доставки аэрозоля, однако основное требование к современному небулайзеру — это создание максимально высокой фракции частиц порядка 5 мкм, способных достичь мелкие дыхательные пути (табл. 2). Различают компрессорные, ультразвуковые и мембранные небулайзеры. Ультразвуковые имеют ограничение — они непригодны для доставки суспензий. Так, при ингаляции будесонида они способны его разрушать. Мембранные небулайзеры очень удобны своей портативностью и автономным питанием, но в практике их ограничивает высокая цена и необходимость постоянного ухода за устройством. Наиболее часто в клинической практике применяются именно компрессорные (пневматические, струйные) небулайзеры, для которых воздушный поток может быть создан как воздухом, так и заданными газовыми смесями, что важно для больных с дыхательной недостаточностью и в условиях оказания неотложной помощи. При ингаляции могут быть использованы маска или загубник. Рекомендации по применению небулайзеров были обобщены в рабочем документе ERS [Boe L. et al., 2001]. Компрессорные небулайзеры в настоящее время имеют такие усовершенствованные модификации, как активируемые вдохом, отмеряющие дозы и подогревающие содержимое устройства. Все это также отражается на цене устройств.

Следует заметить, что доставка аэрозолей интубированным или находящимся на механической вентиляции больным возможна через ДАИ со спейсером либо через небулайзер [Laube B.L. et al., 2011].

Таблица 2. Размер частиц и их распределение в дыхательных путях

Отдел дыхательных путей	Размер частиц
Экстраторакальные	> 5 мкм
Крупные бронхи 0–8 генерации, включая трахею	< 5–3 мкм
Бронхиолы и альвеолярный отдел, 8–23 генерация	< 3–0,7 мкм
Альвеолы и выдыхаемая фракция	< 0,7 мкм

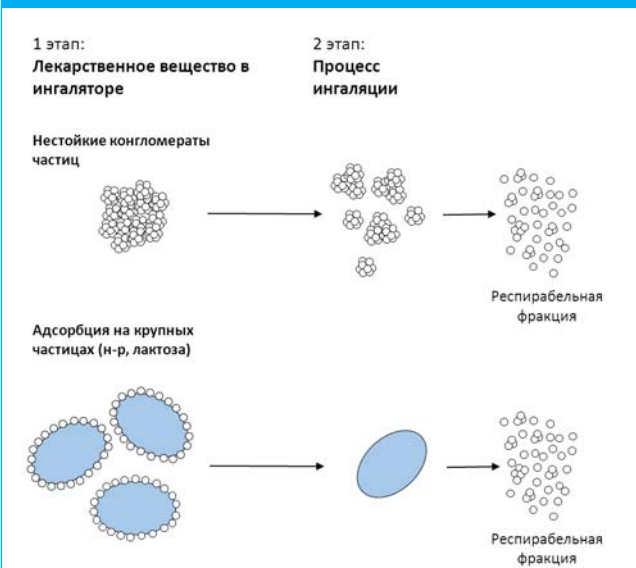
■ ИНГАЛЯТОРЫ МЕДЛЕННОГО МЕЛКОДИСПЕРСНОГО ОБЛАКА, ТУМАНА

Разработаны устройства, отличающиеся от существующих по качеству создаваемого аэрозоля, среди которых на практике доступно лишь одно — Респимат. Оно измельчает лекарственный раствор посредством механической энергии, создаваемой пружиной, не содержит пропеллента. При освождении пружины раствор продавливается через тончайшие сопла системы. Это образует туман из мелких капель,

■ ИНГАЛЯТОРЫ СУХОГО ПОРОШКА ИЛИ ДОЗИРУЮЩИЕ ПОРОШКОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ (ДПИ)

Процесс доставки порошка в легкие представляет собой сложную физическую задачу. Для ингаляции сухого порошка нужно преодолеть две проблемы: мелкие частицы не могут создать энергичный скоростной поток, а крупные не долетают в легкие. Создание лечебного ДПИ включает в себя рекристаллизацию вещества, формирование мелкодис-

Рисунок 1. Универсальная схема функционирования ДПИ



В 1997 г. в Европе в лечении бронхиальной астмы начали применять формотерол, доставляемый в легкие с помощью однократного порошкового ингалятора Аэролайзера. Спустя

несколько лет этот препарат был зарегистрирован и для терапии ХОБЛ. Капсула, вкладываемая в прибор всякий раз, когда нужно провести ингаляцию, содержит 12 мкг микро-низированного формотерола, смешанного с лактозой. Работа с устройством достаточно проста. Пациент снимает защитный колпачок, который прикрывает загубник, и поворачивает верхнюю часть устройства за этот мундштук, открывая доступ к полости, предназначенной для помещения в нее капсулы. В полость вкладывается капсула, и мундштук возвращается на исходное место. Когда пациент нажимает на две кнопки, расположенные по бокам устройства, происходит прокалывание капсулы, и во время ингаляции воздух поступает по каналам, расположенным выше камеры с капсулой. Это приводит капсулу в движение, перемещает ее в аэрозольную камеру, где она вращается и из нее высвобождается порошок. После ингаляции пациент открывает устройство и убеждается в том, что капсула пуста. Если это так, то пустую капсулу удаляют, камеру закрывают поворотом мундштука и надевают защитный колпачок на загубник. Устройство имеет то преимущество, что пациент уверен, что в него загружена соответствующая доза; пациент слышит вращение капсулы в ингаляционной камере, что является сигналом об адекватности инспираторного усилия, обеспечивающего высвобождение препарата во время ингаляции; и когда пациент видит пустую капсулу, он знает, что получил полную дозу лекарства; в ротовую полость пациента попадает лактоза — он чувствует сладковатый вкус [Molimard M. et al., 2007].

■ Недавние исследования показали, что замена одного устройства доставки аэрозоля на другое по назначению врача или на этапе выдачи без участия пациента приводит к ухудшению контроля над бронхиальной астмой.

■ УСТРОЙСТВА И ТЕХНИКА ВДОХА

Следует отметить несколько моментов, связанных с применением ДПИ. Прежде всего, 12 мкг формотерола при применении Аэролайзера — это доза номинальная, тогда как эмитируемой дозой в этом случае является доза в 9 мкг формотерола, как это заявлено в другом ДПИ — Турбухалере. К сожалению, в мире отсутствует единство в обозначении дозы на устройствах доставки, даже одни и те же ингаляторы разных типов, применяемые в Европе и США с одинаковой дозировкой, имеют разную маркировку дозы на упаковке [Laube B.L. et al., 2011; The electronic Medicines Compendium, <http://www.medicines.org.uk/emc/>; Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/>].

Дезагломерация частиц происходит внутри устройства до выхода отмеренной дозы из устройства, доля мелких частиц увеличивается, если имеется высокое ускорение

в начале ингаляции. Эмиссия порошка из однодозных (капсульных) и многодозных устройств при вдохе пациента происходит неодинаково. Из многодозных ДПИ с резервуаром или блистером доза эмитируется раньше в сравнении с капсулой. С этой точки зрения для многодозных ДПИ, таких как Турбухалер, Дискус, Изихалер, крайне важен пик начала вдоха. При ингаляции из капсулы эмиссия происходит позже и пик выброса препарата не выражен, пациент имеет возможность повторить вдох из устройства, чтобы получить всю дозу [Chrystyn H., Price D., 2009]. Так, при ингаляции из Хандихалера рекомендуется несколько раз вдохнуть, чтобы обеспечить получение полной дозы препарата.

Исследования показывают, что дезагломерация частиц происходит внутри устройства до выхода отмеренной дозы, фракция мелких частиц увеличивается, если имеется высокое ускорение именно в начале ингаляции. Отмечено, что объем такого устройства, как Турбухалер, мал по сравнению с ЖЕЛ вдоха пациента, и это делает возможной ситуацию, когда весь отмеренный порошок покинет устройство до того, как будет достигнут пик инспираторного потока, особенно если этот пик отсрочен. Фракция мелких частиц будет больше, а медиана частиц меньше, если высоко начальное ускорение вдоха [Everard M.L. et al., 1997], т. е. при вдохе из Турбухалера или Изихалера важно научить пациента делать резкий, сильный и глубокий вдох.

Когда мы говорим об инспираторном потоке, следует определить, о чем идет речь. В большинстве статей говорится о потоке, развиваемом при вдохе через устройство, т. е. с учетом сопротивления прибора. Когда же сравнивают доступность устройств, иногда говорят о потоке, который способен развить пациент, т. е. измеренный спирометром. Это две разные физические величины, и сравнивать их некорректно. Так, ребенок способен развить скорость инспираторного потока в 100–120 л/мин, а инспираторный поток, развиваемый больным при вдохе через Бризхалер, составляет в среднем 72 л/мин (ДПИ с низким сопротивлением), а через Хандихалер — 36 л/мин (ДПИ с высоким сопротивлением) [Chapman K.R. et al., 2011]. При вдохе через ДПИ высокого сопротивления Изихалер инспираторный поток больных ХОБЛ и того ниже — до 28 л/мин [Malmberg L.P. et al., 2010].

■ ФРАКЦИЯ МЕЛКИХ ЧАСТИЦ

После вхождения в ротовую полость с потоком вдыхаемого воздуха частицы, составляющие аэрозоль, распределяются по месту конечного осаждения в зависимости от их размера [Gerrity T.R. et al., 1983]. Частицы размером 0,5 мм остаются в ротоглотке, частицы в 4–5 мкм оседают в бронхах и проводящих дыхательных путях, тогда как более мелкие остаются в потоке воздуха и следуют к периферическим дыхательным путям и альвеолам. На периферии легких скорость потока воздуха снижается, и частицы оседают, подобно дождю, вследствие гравитации и локализуются на поверхности дыхательных путей. Большинство частиц диаметром

0,1–1,0 мкм продвигаются с броуновским движением и оседают при столкновении со стенкой дыхательных путей, если пациент тотчас не выдохнет их. Рекомендуется после вдоха ингалируемого аэрозоля задерживать дыхание, поскольку задержка дыхания увеличивает время присутствия препарата в легких и увеличивает долю осажденного в периферических дыхательных путях вещества. Неосевшие частицы аэрозоля уходят с выдохом [Köbrich R. et al., 1994]. Иными словами, респираторной является фракция частиц в аэрозоле, имеющих диаметр 4–5 микрона. Многие работы, сопоставляющие разные ингаляторы, направлены именно на оценку этой фракции. В эксперименте *in vitro* были сопоставлены аэрозоли формотерола, эмитируемые ДПИ Аэролайзером, Турбухалером и Новолайзером при разных искусственно созданных воздушных потоках. Аэролайзер давал более стабильные характеристики доставки респираторной дозы при низком инспираторном усилии в сравнении с Турбухалером и Новолайзером. Респираторная фракция, полученная из Новолайзера и Турбухалера, была выше, чем из Аэролайзера, но имела большую вариабельность и больше зависела от инспираторного усилия [Krummen M. et al., 2006]. Сравнение распределения эмитируемых частиц по размеру в эксперименте было проведено для устройств Турбухалер и Аэролайзер при потоках 28,3, 40, 60 и 80 л/мин. Оптимальные ингаляции из обоих ДПИ происходили при потоке 40–60 л/мин. Турбухалер давал более мелкие частицы, чем Аэролайзер, что предполагает более глубокое проникновение препарата в дыхательные пути. Однако авторы отметили, что высокое специфическое сопротивление дыхательному потоку влияет на возможность больных тяжелой бронхиальной астмой и детей использовать этот ДПИ [Weuthen T. et al., 2002]. Новый дозирующий порошковый ингалятор для доставки индакатерола Бризхалер, подобно Аэролайзеру, имеет невысокое сопротивление (0,07 смН₂О^{1/2}/л/мин) [Pavkov, 2010]. Поэтому даже пациенты с выраженной обструкцией способны развить достаточный инспираторный поток (50 л/мин). Доставленная доза и фракция мелких частиц в Бризхалере характеризуются постоянством и не зависят от инспираторного потока и тяжести бронхиальной обструкции [Pavkov, 2010]. У Бризхалера также хорошие характеристики относительно фракции мелких частиц и легочной депозиции. Фракция мелких частиц для Бризхалера и Хандихалера составляла 27 и 10%, а легочная депозиция составляла 31 и 22% соответственно [Chapman K.R. et al., 2011].

ВЫБОР УСТРОЙСТВА ПАЦИЕНТОМ

Выбор устройства пациентом является предельно важным моментом ингаляционной терапии. Европейский согласительный документ подчеркивает две важные позиции.

Во-первых, при назначении пациенту ингаляционной терапии врач должен выбрать тот метод доставки и то устройство, которые больной хочет, может (способен выполнить) указанный производителем ингаляционный маневр) и

будет применять. Иначе самое хорошее устройство становится пустой тратой времени и денег, приводит к потере контроля над болезнью.

■ Доставка аэрозолей интубированным или находящимся на механической вентиляции больным возможна через ДАИ со спейсером либо через небулайзер.

Во-вторых, установлено, что замена одного устройства доставки аэрозоля на другое по назначению врача или на этапе выдачи без участия пациента приводит к ухудшению контроля над бронхиальной астмой. Назначающим 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) [Laube B.L. et al., 2011]. Было проведено исследование, включившее 1 380 взрослых больных среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, в котором оценивали простоту использования Аэролайзера и приверженность к терапии, а также связь между этими показателями. Примерно 91% больных применяли препарат правильно к концу исследования, 93% считали применение Аэролайзера очень простым или простым в течение исследования, что приводило к высокой приверженности к лечению (> 90%) [Clauzel A-M. et al., 1998]. При исследовании различных ДПИ у 984 больных ХОБЛ критические ошибки в технике ингаляции для Аэролайзера, Аутохалера или Мультидиска были примерно равными (12–15%), тогда как для ДАИ они составили 37% [Girodet P.O. et al., 2003]. Исследователи из Великобритании сопоставили правильность использования и восприятие пациентами двух однодозных ДПИ — Аэролайзера и Хандихалера и двух многодозных ДПИ — Мультидиска и Турбухалера. Наиболее комфортными для ингаляции больные назвали Турбухалер и Аэролайзер, а наименьшее количество критических ошибок сделали пациенты, применявшие Мультидиск и Турбухалер [Wilson D.S. et al., 2007]. В результате оценки правильности применения дозирующих порошковых ингаляторов у 3 811 пациентов выявлено, что наименьшее количество ошибок наблюдалось у больных, использующих Мультидиск и Аэролайзер [Molimard 2003]. Эти данные согласуются с работой немецких ученых, в которой обнаружено, что меньше всего ошибок пациенты совершали при выполнении ингаляции через Аэролайзер [Wieshammer, 2008]. В отечественном многоцентровом исследовании «Фристайл», в котором оценили эффективность формотерола и будесонида при их последовательной ингаляции через Аэролайзер (Форадил Комби), спустя 6 месяцев терапии 99,4% больных бронхиальной астмой оценили устройство как очень удобное (62,7%) и удобное для использования (36,7%) [Чучалин А.Г. и др., 2011].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Критические сравнения инспираторного потока, сопротивления устройства, предпочтений больных и количества сделанных ошибок уходят на второй план, когда оценивается непосредственный клинический эффект аэрозоля, оценить который наиболее точно можно для бронхолитика. При сравнении эффективности разовой дозы (12 мкг) у взрослых больных со среднетяжелой бронхиальной астмой начало действия, максимальный эффект и длительность действия были сходными для этих двух устройств [Lotvall J. et al., 1999]. В другой работе было проведено сравнение лечения 200 взрослых с бронхиальной астмой, получавших формотерол через Аэролайзер либо через Турбухалер. В обоих случаях клиническая эффективность спустя 4 недели терапии была сходной, различий по шкале симптомов и применению КДБА не было [Eliraz A. et al., 2001]. В перекрестном исследовании одной дозы 12 мкг формотерола, доставленной посредством Аэролайзера и Изихалера, на основании сравнения площади под кривой ОФВ₁ был сделан вывод о равной эффективности устройств [Dubakiene R. et al., 2006]. Второе перекрестное исследование отражало сравнение кумулятивной дозы в 96 мкг посредством двух устройств и также не выявило достоверных различий между этими ДПИ как по эффективности, так и безопасности (уровень калия и глюкозы сыворотки крови, ЭКГ) [Randell J. et al., 2005]. Защитное действие 12 мкг формотерола при провокации с метахолином (PD₂₀) было оценено при его доставке через ДПИ Аэролайзер, фреоновый ДАИ и безфреоновый ДАИ (Modulite). Разницы выявлено не было [Houghton C.M. et al., 2004]. Клиническая эффективность нового 24-часового ДДБА индакатерола при его доставке через ДПИ Бризхалер была изучена в серии контролируе-

мых клинических исследований, все они показали высокую клиническую эффективность этого препарата. Препарат был сопоставлен с тиотропием, формотеролом и сальметеролом (с соответствующими устройствами доставки) и показал, что не уступает существующим препаратам по безопасности и проявляет преимущества в терапии ХОБЛ [Moen M.D., 2010].

**■ В 1997 г. в Европе в лечении
бронхиальной астмы начали применять
формотерол, доставляемый в легкие
с помощью однодозового порошкового
ингалятора Аэролайзера. Спустя несколько
лет этот препарат был зарегистрирован
и для терапии ХОБЛ.**

Таким образом, в современной клинической практике в России используется широкий спектр средств доставки препаратов непосредственно в легкие, среди которых заметное место занимают ДПИ. ДПИ представлены устройствами разного типа — многодозные и однодозные, с высоким и низким внутренним сопротивлением, что не позволяет проводить их прямое сравнение по отдельным физическим характеристикам. Основными критериями оценки и сравнения являются клиническая эффективность и безопасность. Однодозные ДПИ с низким сопротивлением, содержащие каждую дозу в отдельной капсуле, не только сохраняют свою клиническую значимость с 1997 г. (при доставке формотерола, как Аэролайзер), но и применяются при создании новых 24-часовых бронходилататоров (для доставки индакатерола через Бризхалер).

Р

ЛИТЕРАТУРА

1. Laube B.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. and Chrystyn H. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies: ERS/ISAM task force report // Eur. Respir. J. 2011; 37(6): 1308–1331. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
2. Thomas M., Price D., Chrystyn H. et al. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control // BMC Pulm. Med. 2009; 9: 1–10. <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/9/1>.
3. Brocklebank D., Ram F., Wright J. et al. 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.
4. Direkwatanachai C., Teeratakulpisarn J., Suntornlohanakul S. et al. Comparison of salbutamol efficacy in children — via the metered-dose inhaler (MDI) with Volumatic spacer and via the dry powder inhaler, Easyhaler, with the nebulizer — in mild to moderate asthma exacerbation: a multicenter, randomized study // Asian. Pac. J. Allergy Immunol. 2011; 29(1): 25–33.
5. Ahonen A., Leinonen M., Ramki-Pesonen M. Patient satisfaction with Easyhaler® compared with other inhalation systems in the treatment of asthma: A meta-analysis // Current Therapeutic Research, 1999; 61(2): 74–82.
6. Longest P.W., Tian G., Walenga R.L., Hindle M. Comparing MDI and DPI aerosol deposition using in vitro experiments and a new stochastic individual path (SiP) model of the conducting airways // Pharm. Res. 2012; 29(6): 1670–1688.

70506/GenMed/A4/1012/30000

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные отношения к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.