

ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ИНГАЛЯЦИОННОГО УСТРОЙСТВА КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ НАЗНАЧЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.П. Терехова¹, О.В. Себекина¹, Н.М. Ненашева¹, Д.В. Терехов²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России

Адрес для переписки:

Терехова Екатерина Петровна, e.p_terekhova57@mail.ru

Ключевые слова:

бронхиальная астма, ингаляционные системы доставки, дозированный аэрозольный ингалятор со встроенным счетчиком доз Рапихалер, будесонид суспензия, противовоспалительный ингалятор будесонид/формотерол, дозированный порошковый ингалятор Турбухалер

Аннотация

В обзорной статье представлена современная классификация ингаляционных систем доставки, дана их подробная характеристика. Рассмотрены преимущества и недостатки использования разных ингаляционных устройств. Изложен персонализированный подход к выбору ингалятора в зависимости от возраста пациента, коморбидных состояний, степени обструкции дыхательных путей, внутреннего сопротивления устройства. Представлены средства доставки – дозированный аэрозольный ингалятор со встроенным счетчиком доз лекарственного препарата Симбикорт® Рапихалер (будесонид/формотерол) и суспензия для небулайзерной терапии Пульмикорт® (будесонид). Особое внимание уделено современной стратегии лечения бронхиальной астмы (БА) с применением противовоспалительного бронхолитика (будесонид/формотерол Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) для купирования симптомов у подростков и взрослых с легкой БА и в качестве средства базисной контролирующей терапии и купирования симптомов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА.

Для цитирования:

Терехова Е.П., Себекина О.В., Ненашева Н.М., Терехов Д.В. Правильный выбор ингаляционного устройства как фактор повышения приверженности назначенной терапии у пациента с бронхиальной астмой // Практическая аллергология. 2021. № 2. С. 54–65. 10.46393/2712-9667_2021_2_54_65

THE RIGHT CHOICE OF INHALATION DEVICE AS A FACTOR OF INCREASING ADHERENCE TO THE PRESCRIBED THERAPY IN A PATIENT WITH BRONCHIAL ASTHMA

E.P. Terekhova¹, O.V. Sebekina¹, N.M. Nenasheva¹, D.V. Terekhov²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Pulmonology Scientific Research Institute under FMBA of Russia

For correspondence:

Ekaterina P. Terekhova, e.p_terekhova57@mail.ru

Key words:

asthma, inhalation delivery systems, metered-dose aerosol inhaler with a built-in counter of doses Rapihaler of the drug (budesonide/formoterol), budesonide suspension, anti-inflammatory reliever budesonide/formoterol, metered-dose powder inhaler Turbuhaler

For citation:

Terekhova E.P., Sebekina O.V., Nenasheva N.M., Terekhov D.V. The right choice of inhalation device as a factor of increasing adherence to the prescribed therapy in a patient with bronchial asthma // Practical Allergology. 2021. № 2. P. 54–65. 10.46393/2712-9667_2021_2_54_65



Annotation

The review article presents a modern classification of inhalation delivery systems and gives their detailed characteristics. The advantages and disadvantages of using different inhalation devices are considered. A personalized approach to the choice of an inhaler depending on the patient's age, comorbidities, the degree of airway obstruction, and the internal resistance of the device is presented. The inhalation delivery systems are presented – a metered-dose aerosol inhaler with a built-in counter of doses of the drug Symbicort® Rapihaler (budesonide/formoterol) and a suspension for nebulizer therapy Pulmicort® (budesonide). Particular attention is paid to the modern strategy for asthma management using an anti-inflammatory reliever (budesonide/formoterol) for relief of symptoms in adolescents and adults with mild asthma and as a basic control therapy and relief of symptoms in patients with moderate to severe asthma.

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний, требующих постоянной терапии, направленной на контроль симптомов и минимизацию риска обострений, предотвращение формирования фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов лечения [1]. БА страдают 348 млн пациентов во всем мире [1]. В РФ, по данным эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10% [2]. Адекватное лечение БА – одна из наиболее острых проблем системы здравоохранения в мире. Несмотря на появление новых препаратов и постоянное совершенствование лечебных стратегий и профилактических мероприятий, ряд вопросов остается нерешенным.

Ингаляционный путь доставки лекарственных средств (ЛС) является краеугольным камнем в лечении БА. Главное преимущество ингаляционной терапии заключается в возможности доставки ЛС непосредственно в дыхательные пути, при этом достигаются быстрый положительный эффект, высокая местная концентрация препарата и низкая системная концентрация, что и определяет высокий терапевтический индекс (отношение желаемых и нежелательных эффектов) и безопасность ЛС. Но при этом ингаляционный путь доставки один из самых сложных, так как неправильная техника ингаляции не только не обеспечивает поступление адекватных доз препарата в легкие, но и может вызывать местные нежелательные эффекты за счет депозиции препарата в ротоглотке и трахее. Идеальное устройство доставки предполагает достаточно высокую депозицию препарата в легких, надежность и простоту в использовании, возможность применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания [3].

Эффективность и успех ингаляционной терапии БА зависят не только от правильно выбранного ЛС, но и от ингаляционного устройства, в котором ЛС находится, а также от желания и способности пациента правильно и регулярно применять назначенное ингаляционное устройство (рис. 1) [4].

Ингаляционная терапия (аэрозоль-терапия) – метод лечения, заключающийся во введении аэрозолей ЛС в дыхательные пути.

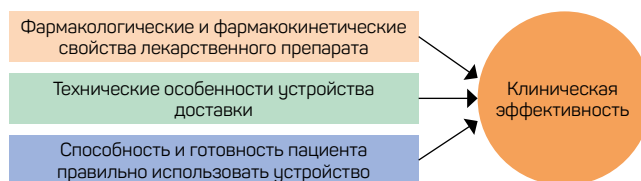


Рис. 1. Эффективность ингаляционной терапии

Преимуществами ингаляционного пути введения ЛС для лечения БА являются:

- непосредственное воздействие на орган-мишень – трахеобронхиальное дерево;
- создание высокой концентрации ЛС в дыхательных путях;
- быстрота наступления эффекта и низкое системное воздействие ЛС, что снижает потенциальный риск побочных эффектов.

Наряду с преимуществами имеются и определенные недостатки:

- технологические сложности при изготовлении специальных лекарственных форм и ингаляционных устройств;
- необходимость обучения пациента правильной технике ингаляции;
- локальные нежелательные эффекты, возникающие вследствие высокой депозиции ЛС в ротоглотке;
- низкая депозиция ЛС в легких;
- неизбежные ошибки, допускаемые пациентами при ингаляции.

Согласно данным многочисленных исследований, причинами отсутствия контроля БА являются [5]:

- низкая приверженность лечению;
- неправильная техника ингаляции;
- коморбидные состояния.

Неправильная техника ингаляции – важный фактор, способствующий более тяжелому течению астмы [6]. Значительный процент пациентов с БА не используют свои ингаляторы должным образом. Доказано, что неправильная техника ингаляции часто сочетается с плохим соблюдением режима лечения. В ряде исследований сообщается о положительной корреляции между количеством ошибок, сделанных во время ингаляции, и выраженностью симптомов, а также частотой обострений заболевания [7]. Исследования также зафиксировали положительное влия-

ние различных методов обучения по совершенствованию техники ингаляции [6]. В исследовании V. Garcia-Cardenas и соавт. было подтверждено, что обучение технике ингаляции и соблюдение режима применения лекарственных препаратов способствовали как улучшению техники ингаляции, так и контролю астмы, измеренному с помощью опросника по контролю над астмой у пациентов с данной патологией, которые использовали дозированный порошковый ингалятор Турбухалер® [8].

Низкая приверженность назначенному лечению является одной из основных причин неудовлетворительного контроля БА наряду с трудностями, возникающими при ингаляционном применении ЛС (назначение ЛС с разными устройствами доставки). Последние достижения в области технологий ингаляционных устройств способствовали их многообразию [9]. Однако такое множество ингаляционных устройств привело к сложностям в их использовании среди медицинских работников и пациентов, которые могут неверно понимать, как использовать ингаляторы. Примерно 1/3 пациентов с бронхообструктивными заболеваниями выполняют ингаляцию с серьезными техническими ошибками (табл. 1) [10]. В результате ЛС поступает в дыхательные пути в недостаточном количестве, что приводит к плохому контролю заболевания и частым обострениям. В то же время большая часть врачей не обладают достаточными знаниями по технике выполнения ингаляции для разных устройств доставки, и только 28% специалистов регулярно оценивают технику ингаляции у своих пациентов [11].

Бронхиальная астма – заболевание, при котором часто встречаются коморбидные состояния, влияющие на технику ингаляции. Больные с артритами, нарушением мелкой моторики кисти или когнитивными нарушениями, такими как слабоумие, а также дети и пожилые пациенты часто не в состоянии добиться правильной синхронизации вдоха с активацией дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ).

Для таких больных существует несколько альтернативных возможностей:

- назначение ДАИ со спейсером;
- назначение ДАИ, активируемого вдохом (ДАИ-АВ);
- назначение дозированного порошкового ингалятора (ДПИ).

Таблица 1. Основные ошибки при использовании дозированных аэрозольных и порошковых ингаляторов

Вид ингалятора	Основные ошибки (доля совершающих их больных)	Основные правила выполнения ингаляции
Дозированный аэрозольный	Плохая координация (45%) Быстрый и/или неглубокий вдох (44%) Больной не задерживает дыхание после ингаляции (46%)	Выдох перед ингаляцией Медленный глубокий вдох без усилия/активация ингалятора в начале вдоха Задержка дыхания Спокойный выдох
Порошковый	Ошибки при подготовке ингалятора к работе (29%) Больной не делает глубокий выдох перед ингаляцией (46%) Вдох без усилия (30–40%) Больной не задерживает дыхание после ингаляции (46%)	Выдох перед ингаляцией Быстрый и глубокий вдох продолжительностью 2–3 секунды Задержка дыхания Спокойный выдох

Однако использование капсульных ДПИ требует от больного дополнительных усилий, точности и аккуратности. Например, только 15% больных с артритом суставов в состоянии правильно подготовить к работе капсульный ингалятор [12]. Еще одним непереносимым условием правильного применения капсульных ДПИ является хорошее зрение: больной должен не только правильно вставить капсулу в ингалятор, но также проверить, остался ли в капсуле порошок после выполнения ингаляции. При этом примерно 1/3 больных забывают выполнить визуальную проверку капсулы. В обзоре O.S. Usmani и соавт. была отмечена статистически значимая связь между повышенной частотой ошибок в технике ингаляции и коморбидными заболеваниями: наличием двух или более сопутствующих заболеваний, ожирением, болезнями сердца, когнитивными нарушениями, невропатией [6].

Один из главных параметров эффективности ингаляционного устройства – степень депонирования ЛС в дыхательных путях, которая зависит от системы ингаляционной доставки и колеблется в диапазоне от 4 до 60% отмеренной дозы. На депонирование аэрозоля в дыхательных путях влияют следующие факторы:

- размеры частиц (аэродинамический диаметр);
- морфология ротоглотки;
- морфология гортани;
- объем вдоха пациента;
- скорость воздушного потока при вдохе;
- скорость перемещения ингалируемых веществ.

Аэродинамический размер частиц ЛС является основным фактором, определяющим его способность к депозиции в легких. Размер частиц обычно выражается в виде массового среднего аэродинамического диаметра, частицы размером 1–5 мкм являются респираторными и вполне пригодны для доставки в легкие (рис. 2) [13].

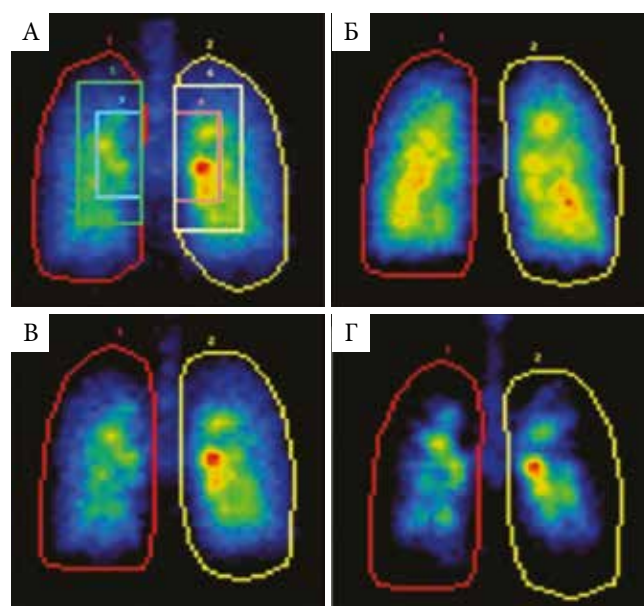


Рис. 2. Визуализация с помощью гамма-сцинтиграфии депозиции препаратов с разным размером частиц: А – исходно; Б – 1,5 мкм; В – 3 мкм; Г – 6 мкм [14]

По данным GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) за 2021 г., отсутствуют данные о большей эффективности мелкодисперсных частиц. В таблице 2 приведены данные о размерах частиц и легочной депозиции ряда ингаляционных препаратов, представленных на рынке Российской Федерации.

Таблица 2. Средние аэродинамические размеры частиц и легочная депозиция ряда ЛС, представленных на рынке Российской Федерации

Вид ингалятора	Торговое наименование, МНН	Средний аэродинамический размер частиц, мкм	Легочная депозиция, %
ДПИ	Турбухалер® (будесонид/формотерол)	3,1–3,3 [14]	Будесонида 32–44%, формотерола 28–49% [15]
	Мультидиск (флутиказона пропионат/сальметерол)	3,5–3,6 [14]	8 [16]
	Аэролайзер (будесонид + формотерол)	3,5–3,7 [17]	3–28 [18]
	Эллипта: · флутиказона фуоат	3,8	13
	· вилантерол	2,1 [19]	26 [19]
ДАИ	Флутиказона пропионат/сальметерол	2,7 [21]	16 [21]
	Беклометазона дипропионат/формотерол	1,4–1,5 [14]	31–34 [15]
	Рапихалер: · будесонид	3,6 [22]	25–30 [23]
	· формотерола фумарата дигидрат	3,3 [22]	21–37 [22]

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Классификация ингаляционных устройств

Большое количество устройств для ингаляционной доставки ЛС были созданы и продолжают разрабатываться в настоящее время. Устройство ингалятора для терапии больных БА так же важно, как и эффективность лекарственного средства.

К основным типам систем для ингаляционной доставки ЛС относятся:

- ДАИ;
- ДАИ со спейсером;
- ДАИ-АВ;
- ДПИ;
- «мягкие» аэрозоли (soft-mist) Респимат;
- небулайзеры.

Согласно данным исследований, доля ДАИ и ДПИ на мировом рынке ингаляторов составляет примерно 99,8%. Все устройства доставки имеют определенные преимущества и некоторые недостатки

и требуют индивидуального подбора для каждого пациента.

Дозированный аэрозольный ингалятор

Дозированные аэрозольные ингаляторы были введены в практику в 1956 г. как первые портативные многодозовые устройства для ингаляции бронходилататоров и по сей день остаются наиболее распространенными и часто назначаемыми. Следует отметить, что ДАИ по-прежнему наиболее популярны во всем мире. Их преимущества заключаются в удобстве, портативности, быстрой выполнении процедуры ингаляции и низкой стоимости. Все ДАИ похожи между собой и действуют по единому принципу. Главный недостаток ДАИ – сложность координации вдоха больного и активации ингалятора. Все современные ДАИ содержат нефреоновый пропеллент гидрофторалкан (134а или 227), ЛС в этом пропелленте находится в состоянии суспензии или раствора. Благодаря переходу на гидрофторалкан в качестве пропеллента некоторые ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), которые оказались легко растворимы в нем, изменили дисперсность в сторону преобладания мелкодисперсной фракции частиц, что повлияло на уменьшение эквивалентной дозы. При активации ДАИ скорость частиц в точке, отстоящей от сопла ингалятора на 5 см, составляет более 100 км/ч. Двигаясь с такой высокой скоростью, частицы по инерции ударяются о заднюю стенку глотки и задерживаются в полости рта. Из-за высокой скорости, с которой ДАИ выделяет аэрозольные частицы, основная масса препарата задерживается в полости рта и в гортани. Оставшийся в полости рта препарат проглатывается со слюной, абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и поступает в системный кровоток, что может приводить к развитию системных нежелательных эффектов. Кроме того, постоянная депозиция ИГКС в области ротоглотки и гортани может способствовать возникновению орофарингеального кандидоза и хронического ларингита. Когда больной делает вдох через ДАИ с высокой скоростью, это дополнительно увеличивает инерцию частиц аэрозоля, в результате депозиция препарата во рту повышается, а в дыхательных путях уменьшается примерно в два-три раза [24]. Поэтому при ингаляции через ДАИ от больного в первую очередь требуется сделать медленный глубокий вдох со скоростью менее 30 л/мин (или 0,5 л/с). Аэрозоль выделяется из ДАИ всего за 0,1–0,2 секунды. Это обстоятельство обуславливает высокие требования к синхронизации вдоха:

- если больной преждевременно (до начала вдоха) активирует ингалятор, легочная депозиция снижается примерно в два раза;



- если ингалятор активируется с опозданием, уже в тот момент, когда скорость вдоха достигла максимума, легочная депозиция снижается в несколько раз, так как основная масса быстро движущихся частиц задерживается в полости рта.

Для пациентов, применяющих ДАИ, одним из серьезных затруднений является отслеживание количества израсходованных доз и определение времени замены ингалятора. Для того чтобы определить, закончилось ли содержимое ДАИ, пациенты используют такие недостоверные методы, как встряхивание, оценка по массе баллончика или проверочные распыления, которые могут ввести их в заблуждение, поскольку пропелленты и другие инертные компоненты остаются в баллончике даже после полного употребления лекарственного вещества. Если в ингаляционном устройстве отсутствует счетчик доз (индикатор количества препарата, оставшегося внутри баллончика от начала его использования), пациент может ввести дозу, недостаточную для достижения терапевтического эффекта, выбросить не полностью использованный ингалятор или использовать его сверх номинального количества доз, когда качество ингаляции изготовителем уже не гарантируется.

В марте 2003 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) выпустило руководство «Встраивание в ДАИ с лекарственным средством устройства для подсчета доз», в котором рекомендуется установка счетчиков, показывающих количество доз, оставшихся в ДАИ [25]. В соответствии с рекомендациями FDA компания «АстраЗенека» разработала ДАИ со встроенным счетчиком доз лекарственного препарата Симбикорт® Рапихалер (будесонид/формотерол) 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза и 24.09.2019 зарегистрировала его в Российской Федерации. Установка счетчика доз в ДАИ позволяет повысить удовлетворенность пациентов.

Симбикорт® Рапихалер характеризуется высокой воспроизводимостью дозы, содержит будесонид и формотерол, которые имеют разные механизмы действия и проявляют аддитивный эффект при обструктивных заболеваниях дыхательных путей. Размеры частиц препарата Симбикорт® Рапихалер составляют: будесонид – 3,6 мкм, формотерола фумарата дигидрат – 3,3 мкм. Статистически была установлена эквивалентность препаратов Симбикорт® Турбухалер® и Симбикорт® Рапихалер при применении по две ингаляции 80 мкг + 4,5 мкг/доза или 160 мкг + 4,5 мкг/доза два раза в сутки у пациентов с бронхиальной астмой [23].

Преимущества ДАИ со счетчиком доз:

- стрелка счетчика доз в верхней части ингалятора указывает на количество доз препарата, оставшихся в ингаляторе;

- позволяет пациенту знать количество израсходованных и оставшихся доз;
- предупреждает пациента о необходимости приобрести новый ингалятор при малом количестве оставшихся доз;
- позволяет пациенту отслеживать потребление лекарственного препарата (особенно в случае контролируемых препаратов);
- позволяет родителям лучше следить за использованием ингалятора их ребенком, особенно если речь идет об ингаляторе, который ребенок берет с собой в школу;
- избавляет от беспокойства по поводу неожиданного окончания лекарственного препарата;
- уменьшает риск применения пациентом доз, недостаточных для достижения терапевтического эффекта;
- улучшает соблюдение предписанного режима применения лекарственного препарата и приверженность терапии;
- усиливает доверие пациента и его веру в эффективность препарата.

Таким образом, ДАИ со встроенным счетчиком доз предоставит пациентам надежный способ определения количества оставшихся доз лекарственного препарата в ингаляторе, повысит удовлетворенность пациентов, создаст условия для соблюдения предписанного режима применения препарата и приверженности терапии. Кроме того, врачам будет обеспечено объективное средство контроля за выполнением предписаний в лечении. Счетчики доз должны помочь снизить расход денежных средств на необоснованное приобретение новых запасов препарата, а также уменьшить количество обращений в поликлинику.

Основные правила ингаляции при помощи ДАИ следующие:

- снимите защитный колпачок и активируйте ингалятор (в соответствии с инструкцией);
- держите ингалятор в вертикальном положении;
- сделайте полный выдох;
- плотно обхватите губами мундштук;
- начните медленный спокойный вдох и одновременно нажмите на баллончик ингалятора;
- продолжайте спокойный глубокий максимальный вдох (обычно 4–5 секунд);
- по окончании вдоха выньте ингалятор и задержите дыхание на 10 секунд;
- сделайте спокойный выдох через нос [4].

Основными требованиями при ингаляции через ДАИ являются медленный долгий вдох без усилия и активация ингалятора одновременно с началом вдоха. Но обеспечить выполнение обоих условий довольно сложно: по оценкам независимого исследования, 47% больных при использовании ДАИ осуществляют



вдох слишком быстро и 25% больных испытывают проблемы с синхронизацией вдоха [26].

Спейсеры

Чтобы решить проблему координации вдоха с активацией ДАИ, в 1970 г. было предложено использовать ДАИ с дополнительным устройством – спейсером. Это могут быть как простые приспособления, увеличивающие расстояние между ДАИ и ротоглоткой пациента, тем самым уменьшающие депонирование ЛС в ротоглотке на 80–90% и снижающие системную биодоступность, так и более сложные. Некоторые спейсеры снабжены односторонним клапаном (клапанные спейсеры), позволяющим пациенту ингалировать статичное облако аэрозоля. Клапанные спейсеры не требуют координации вдоха с активацией ингалятора и повышают депонирование ЛС в легких у тех пациентов, которые не могут добиться оптимальной координации при пользовании ДАИ [26].

Спейсеры бывают двух объемов – малого (130–300 мл) и большого (600–800 мл). В некоторые из них встроен свисток, который подает сигнал при слишком быстром вдохе. Пациент должен научиться оптимальной технике ингаляции и делать вдох, не вызывающий звуковых сигналов. Некоторые спейсеры имеют обратный поток для улучшения доставки в дыхательные пути мелких частиц аэрозоля. В таких спейсерах до начала вдоха движение аэрозоля направлено от дыхательных путей, во время вдоха аэрозоль меняет направление движения в сторону ротовой полости. Высвобождение в спейсер сразу нескольких доз ЛС повышает его потерю в результате усиления турбулентности, поэтому каждая доза должна высвобождаться в спейсер и ингалироваться из него отдельно. Более того, каждую дозу следует ингалировать из спейсера немедленно после ее высвобождения. Отсрочка ингаляции снижает эмитируемую дозу: чем дальше ЛС находится в спейсере, тем больше частиц оседает на его стенках. На практике это означает, что больной должен сделать ингаляцию через 5 секунд после нажатия на баллончик, однако если на стенках спейсера не накопился заряд статического электричества, то эффективная доставка препарата возможна и через 20 секунд.

ДАИ, активируемые вдохом

В 1990 г. был создан ДАИ-АВ Аутохалер® (EasyBreathe).

В России он зарегистрирован под названием «Легкое Дыхание». Такое ингаляционное устройство было разработано для того, чтобы решить проблему плохой координации вдоха с активацией ингалятора при использовании стандартных ДАИ.

Особенностью подобной ингаляционной системы является наличие пружинного механизма, кото-

рый взводится при открытии колпачка. В ответ на вдох в течение 0,2 секунды происходит высвобождение фиксированной дозы препарата. Для активации ингалятора пациенту достаточно развить скорость вдоха около 10–25 л/мин. Эта характеристика устройства делает его доступным для большинства больных БА [27].

Дозированный порошковый ингалятор

В ДПИ препарат находится в сухом виде – в виде мелкодисперсного порошка, который при помощи энергии вдоха пациента попадает в его дыхательные пути. В связи с этим нет необходимости координировать вдох и активацию ингалятора, поскольку последняя происходит в результате вдоха пациента. Все ДПИ – это пассивные устройства, которые обеспечивают достаточную легочную депозицию частиц только в том случае, если больной выполняет вдох с усилием. Глубокий вдох с усилием необходим для того, чтобы обеспечить максимально возможную скорость воздушного потока в процессе ингаляции [28]. Активация ингалятора и высвобождение необходимой дозы ЛС напрямую зависят от инспираторного потока, то есть от усилия пациента на вдохе. Именно поэтому очень важно объяснить пациенту, что он должен делать как можно более сильный вдох через ДПИ. Это необходимо еще и потому, что ЛС в ДПИ находится в виде довольно крупных частиц, соединенных с носителем (частицами лактозы), и именно турбулентный поток, генерируемый вдохом пациента, приводит к образованию мелких респираторных частиц препарата, достигающих дыхательных путей. В случае правильного и сильного вдоха легочная депозиция препарата может быть существенно больше, чем при ингаляции через ДАИ, и может достигать 40% – это максимальный показатель легочной депозиции в классе ДПИ [29, 30]. Недостатком данного вида ингаляционных устройств является то, что все они различные и требуют разных процедур подготовки дозы ЛС для ингаляции. По типу дозирования ДПИ подразделяются на однодозовые капсульные, мультidosовые резервуарные и мультidosовые блистерные.

Различные ДПИ имеют разное внутреннее сопротивление, которое влияет на инспираторный поток. Для некоторых ДПИ требуется высокий инспираторный поток, что может вызывать затруднения при использовании ингалятора у пожилых пациентов и у детей, а также при значимой выраженности заболевания. Для большинства ДПИ известна минимально требуемая скорость инспираторного потока (табл. 3), ниже порога которой ингаляция будет неэффективной, то есть произойдет нарушение высвобождения дозы ЛС [4]. Вместе с тем ингаляция через ДПИ с очень низким сопротивлением может приводить к высокой депозиции препарата в ротоглотке и низкой легочной депозиции.



Таблица 3. Минимальная пороговая скорость инспираторного потока для различных ДПИ, зарегистрированных в Российской Федерации [4]

ДПИ	Скорость инспираторного потока, л/мин
Аэролайзер	> 60
Новолайзер	> 35
Хандихалер	30
Будесонид (Будесонид Изихейлер)	28
Мультидиск	30
Релвар Эллипта	30
Будесонид/формотерол (Симбикорт Турбухалер)	30
ДуоРесп Спиромакс	30

Требования, предъявляемые пациентами и врачами к дозированным ингаляторам, включают простоту использования и небольшие размеры, ощущение принятой дозы и точность контроля доз, отсутствие потребности во вспомогательных устройствах и простоту подготовки ингалятора к применению, надежность ингаляционного устройства и доступную стоимость.

Основные правила ингаляции через ДПИ следующие:

- откройте ингалятор/снимите защитный колпачок;
- подготовьте одну дозу ЛС для ингаляции, как описано в инструкции производителя;
- сделайте полный выдох (не делайте выдох в ингалятор);
- обхватите мундштук ингалятора губами и сделайте мощный вдох из ингалятора;
- по окончании вдоха выньте ингалятор и задержите дыхание на 10 секунд;
- сделайте спокойный выдох через нос.

При использовании капсульного ДПИ, особенно с высоким сопротивлением, необходимо делать повторный вдох для уверенности получения всей дозы ЛС и провести визуальный контроль капсулы [4].

Ингаляторы, продуцирующие «мягкий» аэрозоль (soft-mist)

В настоящее время выпускается только один ингалятор, продуцирующий «мягкий» аэрозоль, – Респимат® SoftMist™. Наиболее часто он применяется в Германии для доставки комбинации фенотерола и ипратропиума бромида (50 и 20 мкг в одной дозе соответственно). В России он используется для ингаляций тиотропия бромида (2,5 мкг в одной дозе) и олодатерола + тиотропия бромида (2,5/2,5 мкг в одной дозе). Респимат не содержит пропелленты, так как лекарственный препарат высвобождается через сжатую пружину внутри ингалятора, которая проталкивает

препарат через мембрану, выделяя аэрозоль из мелких частиц, с медленной скоростью движения, обеспечивающей низкое депонирование во рту и глотке и относительно высокое депонирование в легких (~39%) [31]. Контейнер с лекарственным препаратом вставляется в ингалятор, и оба выбрасываются после использования всех доз. Это единственный ингалятор с жидкими аэрозолями, который прекращает выпуск дозы при достижении заявленного количества раз использования. Перед началом использования ингалятор встряхивать не нужно.

Небулайзеры

Небулайзерная терапия – метод ингаляционной терапии, использующий эффект преобразования жидких форм лекарственных препаратов в мелкодисперсный аэрозоль.

Важнейшие особенности ингаляционной небулайзерной терапии – простота, доступность и возможность проведения лечения в домашних условиях, машине скорой помощи, больничной палате. Важное значение небулайзеры имеют в лечении детей и лиц пожилого возраста, для которых простота метода позволяет обеспечить высокую эффективность терапии.

Абсолютные показания для небулайзерной терапии (по данным M.F. Muers) [32]:

- невозможность доставки лекарственного препарата в дыхательные пути никаким другим видом ингаляторов;
- необходимость доставки препарата в альвеолы;
- необходимость в быстром получении лечебного эффекта;
- инспираторный поток менее 30 л/мин;
- неспособность пациента задержать дыхание более чем на 4 секунды.

Показания для проведения небулайзерной терапии:

- недостаточная эффективность базовой терапии и необходимость введения более высоких доз препаратов, которые оказывают бронхолитический эффект;
- плановая терапия персистирующей БА средней степени тяжести и тяжелого течения, когда контроль над заболеванием с помощью базовой терапии в стандартных дозах труднодостижим;
- в качестве первого выбора при лечении средней степени тяжести и тяжелого обострения БА, тяжелого приступа, астматического статуса;
- объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 35% от должных величин;
- получение хорошего клинического эффекта и прироста ОФВ₁ на 12% и пиковой скорости выдоха на 15% через неделю после пробного курса небулайзерной терапии в стационарных или амбулаторных условиях.



Противопоказания для проведения небулайзерной терапии:

- легочные кровотечения и спонтанный пневмоторакс на фоне буллезной эмфиземы легких;
- сердечная аритмия и сердечная недостаточность;
- индивидуальная непереносимость ингаляционной формы медикаментов.

В настоящее время в зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, различают **три основных типа небулайзеров:**

- 1) компрессорные (струйные) – использующие струю газа (воздух или кислород);
- 2) ультразвуковые – использующие энергию колебаний пьезокристалла;
- 3) мембранные (mesh) – использующие вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция.

Необходимо помнить, что категорически нельзя использовать для ингаляций через небулайзер эфирные масла и масляные растворы, а также суспензии и растворы, содержащие взвешенные частицы, в том числе настои и настойки трав, метилксантины, папаверин, платифиллин, антигистаминные препараты и системные ГКС (гидрокортизон, преднизолон).

Для проведения небулайзерной терапии используются только специально предназначенные для этих целей растворы лекарственных препаратов, разрешенные к применению Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации. При этом даже маленькая частица раствора в аэрозоле сохраняет все лекарственные свойства вещества, сами растворы не вызывают повреждения слизистой бронхов и альвеол, а упаковка в виде флаконов или небул позволяет удобно дозировать препараты как в стационарных, так и в домашних условиях.

К числу основных препаратов, которые используют для небулайзерной терапии БА, относятся бронходилататоры – короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА – сальбутамол, фенотерол), короткодействующие антихолинергические препараты (ипратропиум), их комбинации (фенотерол/ипратропиум), которые по сравнению с теофиллинами являются более сильными бронходилататорами и обладают меньшим числом побочных эффектов. Кроме того, достаточно часто при БА применяется небулайзерная терапия ГКС. Основным при **лечении обострений БА** является интенсивная терапия КДБА, позволяющими быстро уменьшить симптомы заболевания, улучшить вентиляционные показатели, препятствовать нарастанию дыхательной недостаточности и начать интенсивную противовоспалительную терапию кортикостероидными гормонами [33].

Небулизированный будесонид (Пульмикорт®) при обострении БА рассматривается в качестве альтернативы системным ГКС, его преимуществом является гораздо меньший риск развития побочных эффектов. В то же время получены данные о более быстром действии ГКС при их ингаляционном назначении (в течение 1–3 часов) [2, 34]. В современной редакции руководства GINA ИГКС рассматриваются как «эффективные препараты для терапии обострений БА» [1]. В национальных клинических рекомендациях по БА применение суспензии будесонида в средней дозе 4 мг в течение 5–7 дней через небулайзер рекомендуется в качестве терапии легких и среднетяжелых обострений БА [2].

Пульмикорт® (будесонид) суспензия для небулайзерной терапии (компания «АстраЗенека») зарегистрирован в России в 1998 г. и является одним из наиболее изученных препаратов для применения у детей (с 6 месяцев) и у взрослых с БА в качестве базисной терапии и терапии обострений. Пульмикорт® (будесонид) суспензия оказывает выраженное местное противовоспалительное действие. Сродство будесонида к ГКС-рецепторам приблизительно в 15 раз выше, чем преднизолона. Противовоспалительное действие обуславливает уменьшение бронхиальной обструкции как на раннем, так и позднем этапе аллергической реакции. Будесонид снижает активность гистамина и метахолина. Клиническая эффективность будесонида определяется его уникальными свойствами, включающими высокую глюкокортикостероидную активность и способность долго задерживаться в ткани легких; его безопасность обеспечивают низкая системная биодоступность, а также относительно небольшие липофильность и объем распределения.

Использование суспензии Пульмикорт® (будесонида) как безопасной альтернативы терапии системными ГКС при тяжелом обострении БА оценивалось у взрослых. В российское многоцентровое рандомизированное клиническое исследование было включено 93 больных с обострением БА (средний ОФВ₁ 45 ± 12%), больные были слепым методом разделены на две группы: терапия будесонидом 2 мг 2 раза в сутки и терапия преднизолоном 40 мг в сутки в течение 7 дней. Все больные также получали β_2 -агонисты и кислород при необходимости [35]. Терапия ингаляционным будесонидом и терапия преднизолоном *per os* привели к сходным изменениям параметров функции внешнего дыхания и оксигенации. У больных, применявших будесонид, наблюдалось более значительное уменьшение одышки по шкале Борга (2, 5 и 7-й дни: $p < 0,05$). Также у пациентов группы будесонида отмечено более выраженное снижение интенсивности свистящих хрипов и работы вспомогательных мышц дыхания ($p < 0,05$ после 3-го дня). У больных, принимавших преднизолон, достоверно чаще наблюдались побочные эффек-



ты: гипергликемия (21,3 против 4,3%, $p = 0,034$), повышение артериального давления (25,5 против 6,5%, $p = 0,027$) и боли в эпигастрии (12,8 против 0%, $p = 0,037$). Таким образом, данное исследование продемонстрировало преимущество небулизированного будесонида перед пероральным преднизолоном у больных с тяжелым обострением БА [36].

Выбор ингаляционного устройства

Неправильное использование ингаляционных устройств имеет хорошо доказанные нежелательные последствия для пациентов с БА, способствуя повышению риска госпитализаций, обращений за неотложной помощью, назначения системных ГКС и антибактериальных препаратов по крайней мере в 1,5 раза. Плохая техника ингаляции и отсутствие приверженности терапии приводят к высокой вариабельности доставленной дозы, потере клинической эффективности и контроля БА. Необходим персонализированный подбор ингаляционного устройства для каждого пациента в зависимости от его возраста, имеющихся коморбидных состояний, степени обструкции дыхательных путей, внутреннего сопротивления устройства.

Как для врача, так и для пациента наиболее важны следующие характеристики ингаляционного устройства:

- обеспечение постоянства доставки точной дозы ЛС;
- легкость и удобство в использовании;
- уверенность в правильности применения.

В таблице 4 представлен алгоритм выбора ингаляционного устройства доставки ЛС в зависимости от скорости инспираторного потока и способности координации вдоха с активацией ингалятора [37].

С целью разработки практических рекомендаций по выбору устройства для ингаляционной доставки ЛС N.R. Labiris, M.B. Dolovich провели систематический обзор отобранных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность различных типов ингаляционных устройств. В анализ было включено 131 исследование. Исследования были неоднородны по целям, дизайну и группам больных. Пациентов обучали правильному использованию ингаляционных устройств, что впоследствии строго контроли-

Таблица 4. Выбор ингаляционного устройства доставки в зависимости от скорости инспираторного потока и способности координации вдоха с активацией ингалятора (адаптировано из [37])

Хорошая координация активации и ингаляции		Плохая координация активации и ингаляции	
Скорость потока на вдохе		Скорость потока на вдохе	
≥ 30 л/мин	< 30 л/мин	≥ 30 л/мин	< 30 л/мин
ДАИ	ДАИ	ДАИ + спейсер	ДАИ + спейсер
ДАИ, активируемые вдохом	-	ДАИ, активируемые вдохом	-
ДПИ	-	ДПИ	-
Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер

ровалось. Авторы приводят рекомендации по выбору ингаляционного устройства (ДАИ, ДАИ-АВ, ДАИ + спейсер/встроенный резервуар, ДПИ, небулайзер малого размера) для различных ЛС (β_2 -агонистов, ИГКС, антихолинергических препаратов) в различных клинических ситуациях (в отделении неотложной помощи, стационаре, в амбулаторных условиях) при лечении БА.

Во всех клинических ситуациях выбор ингаляционного устройства зависит:

- от способности пациента правильно использовать ингалятор;
- предпочтений пациента;
- наличия необходимого ЛС в конкретных ингаляционных устройствах;
- объемной скорости вдоха (скорость воздушного потока на вдохе, л/мин);
- внутреннего сопротивления (респираторного сопротивления) устройства;
- возможности врача обучить больного правильному применению ингалятора и мониторирувать приобретенные навыки впоследствии;
- стоимости терапии и возможности ее компенсации страховыми компаниями.

Был сделан следующий важный вывод: в идеале пациент должен использовать только один тип ингалятора для всех назначенных ему ингаляционных ЛС. Это упрощает обучение больного и снижает вероятность ошибок [38]. Правильная ингаляционная техника при использовании любого устройства оказывает решающее влияние на доставку ЛС в легкие и в итоге определяет эффективность терапии. Ниже представлены рекомендации экспертов GINA (2017) по выбору ингалятора и обучению правильной технике ингаляции [39].

Выберите:

- выберите соответствующее устройство, прежде чем назначить;
- рассмотрите возможные варианты с учетом наличия/отсутствия артрита, навыков пациента и стоимости. Для ИГКС в ДАИ рекомендуем спейсер;
- избегайте назначения нескольких различных типов ингаляторов, если это возможно.

Проверьте:

- проверяйте технику при каждой возможности: «Можете ли вы показать мне, как используете ваш ингалятор в настоящее время?»

Исправьте:

- продемонстрируйте, как правильно использовать ингалятор;
- проверьте еще раз (до двух-трех раз);
- проверяйте технику ингаляции часто, так как ошибки могут повторяться по прошествии 4–6 недель.



Подтвердите:

- можете ли вы продемонстрировать правильную технику для ингаляторов, которые вы назначаете?
- краткий тренинг по использованию ингалятора улучшает контроль БА.

Учитывая, что плохая техника ингаляции и низкая приверженность лечению – основные причины недостижения контроля БА, следует исключить эти причины, прежде чем увеличивать объем терапии БА [4].

Стратегия «противовоспалительный бронхолитик»

Стратегия «противовоспалительный бронхолитик» изучалась в нескольких обширных сравнительных рандомизированных клинических исследованиях, которые продемонстрировали, что применение комбинации будесонида/формотерол (БУД/ФОР) (Симбикорт® Турбухалер®) в режиме единого ингалятора снижает частоту тяжелых обострений БА, требующих госпитализации и назначения системных ГКС, уменьшает симптомы бронхиальной астмы и улучшает функцию легких в сравнении с терапией четырехкратной дозой будесонида или применением БУД/ФОР для поддерживающей терапии и КДБА для купирования симптомов. Этот эффект наблюдался у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, не контролируемой средними дозами ИГКС или их комбинацией с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), имеющими к тому же в анамнезе тяжелые обострения БА.

Принципиальным отличием концепции «противовоспалительный бронхолитик» является порядок выбора компонентов терапии для пациента с БА и последующего обсуждения выбранной схемы лечения с пациентом: в концепции «противовоспалительный бронхолитик» на первое место выходит выбор и объяснение пациенту с БА любой степени тяжести преимуществ важного для него препарата для купирования симптомов (в данном случае с противовоспалительным действием), а затем уже присоединение к нему при необходимости этого же препарата для поддерживающей терапии пациентам с БА среднетяжелого и тяжелого течения.

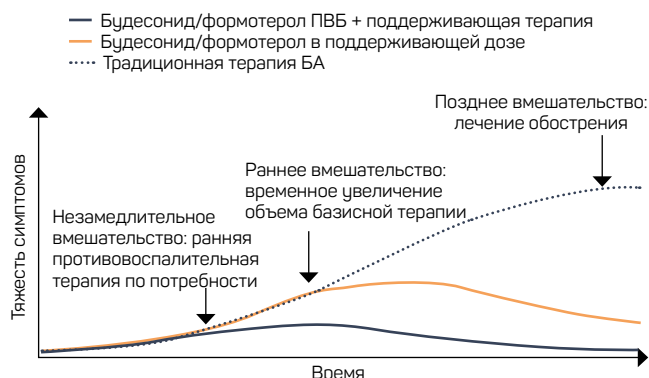
Эффективность режима противовоспалительного бронхолитика для применения по потребности и базисной терапии заключается в возможности своевременной коррекции объема терапии ИГКС самим пациентом, когда эта коррекция особенно нужна. Дополнительные ингаляции БУД/ФОР по потребности, для купирования симптомов вместо КДБА, позволяют при нарастании воспаления быстро увеличивать, а при последующем улучше-

нии состояния и снижении частоты возникновения симптомов быстро уменьшать суточный объем противовоспалительной терапии ИГКС, не дожидаясь развития обострения на фоне запоздалого пересмотра объема базисной терапии через 1–3 месяца, на регулярном приеме у врача. То есть максимально раннее увеличение объема противовоспалительной терапии ИГКС с помощью гибкого применения противовоспалительного бронхолитика по потребности в большинстве случаев может предотвратить обострение БА и улучшить контроль заболевания (рис. 3) [40].

Стратегия противовоспалительного бронхолитика в режиме «по потребности», для купирования симптомов БА у пациентов с легкой БА, изучалась в нескольких обширных сравнительных рандомизированных клинических исследованиях [41–43]. На основании результатов данных исследований эксперты GINA в 2019 г. внесли самое важное изменение в лечение БА за последние 30 лет. В целях безопасности GINA больше не рекомендует лечение бронхиальной астмы с применением только КДБА у подростков и взрослых [44].

Низкие дозы ИГКС/формотерола (доказательства получены только для будесонида/формотерола Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) – предпочтительная терапия для купирования симптомов у пациентов с легкой БА (будесонид/формотерол по потребности) и обеспечивает получение пациентами дозы ИГКС в момент ухудшения течения БА у пациентов старше 12 лет.

Подростки с 12 лет и взрослые с легкой БА должны применять одну ингаляцию БУД/ФОР Турбухалер® 160/4,5 мкг по требованию при развитии симптомов и для профилактики бронхоконстрикции, вызванной аллергенами или физической нагрузкой, для контроля БА. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще одна дополнитель-



ПВБ – противовоспалительный бронхолитик.

Рис. 3. Предотвращение обострения БА при раннем применении будесонида/формотерола в качестве противовоспалительного бронхолитика в режиме «по требованию» [адаптировано из [40]]

ная ингаляция, но не более шести ингаляций для купирования одного приступа [15].

Заключение

Большое разнообразие средств доставки препаратов создает условия для персонализированного выбора препарата. При выборе ингалятора следует в первую очередь ориентироваться на то, какой из видов инспираторного маневра больному легче выполнить. При быстром и глубоком вдохе продолжительностью две-три секунды следует использовать ДПИ. При этом резервуарные многодозовые ингаляторы в целом являются более предпочтительными по сравнению с капсульными системами доставки. При медленном и равномерном вдохе продолжительностью три-четыре секунды больше подходят ДАИ и Респимат. Больным с плохой координацией следует рекомендовать ДАИ со спейсером, ДАИ-АВ и ДПИ. Универсальным средством доставки для больных любого возраста является небулайзер. Персонализированный подход к выбору ингалятора, обучение больных правильной технике ингаляции и использование современных устройств доставки ингаляционных препаратов – залог успеха терапии БА.

Дозированный аэрозольный ингалятор со встроенным счетчиком доз лекарственного препарата Симбикорт® Рапихалер (будесонид/формотерол) предоставляет пациентам надежный способ определения количества оставшихся доз ЛС в ДАИ, создает условия для соблюдения предписанного режима приема ЛС и приверженности терапии.

Использование препарата Пульмикорт® (небулизированного будесонида) является более безопасной альтернативой терапии системными ГКС при обострении БА.

БУД/ФОР Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза показан к применению у пациентов с бронхиальной астмой старше 12 лет в качестве противовоспалительного бронхолитика для поддерживающей терапии и купирования приступов/симптомов и характеризуется более высокой эффективностью (снижение частоты тяжелых обострений, повышение функции дыхания, улучшение контроля заболевания), более продолжительным периодом времени до первого обострения и сопоставимым профилем безопасности по сравнению с традиционными вариантами терапии (раздельные ингаляторы для поддерживающей и симптоматической терапии). У пациентов с легкой БА БУД/ФОР Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза как противовоспалительный бронхолитик «по потребности» превосходит по эффективности КДБА «по требованию» и не уступает по эффективности поддерживающей терапии будесонидом плюс КДБА «по требованию».

Литература

1. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы. 2021 // www.ginasthma.org.
2. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Бронхиальная астма». 2021 // https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2
3. Авдеев С.Н. Основы ингаляционной терапии. Дозированные аэрозольные ингаляторы // Астма и аллергия. 2013. Т. 4. № 67. С. 2–7.
4. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 303 с.
5. Haughney J., Price D., Kaplan A. et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control // *Respir. Med.* 2008. Vol. 102. № 12. P. 1681–1693.
6. Usmani O.S., Lavorini F., Marshall J. et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes // *Respir. Res.* 2018. Vol. 19. № 1. P. 10.
7. Molimard M., Raheison C., Lignot S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 49. № 2. P. 1601794.
8. Garcia-Cardenas V., Sabater-Hernandez D., Kenny P. et al. Effect of a pharmacist intervention on asthma control. A cluster randomised trial // *Respir. Med.* 2013. Vol. 107. № 9. P. 1346–1355.
9. Lavorini F., Fontana G.A., Usmani O.S. New inhaler devices – the good, the bad and the ugly // *Respiration.* 2014. Vol. 88. № 1. P. 3–15.
10. Sanchis J., Gich I., Pedersen S. Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? // *Chest.* 2016. Vol. 150. № 2. P. 394–406.
11. Plaza V., Sanchis J., Roura P. et al. Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2012. Vol. 25. № 1. P. 16–22.
12. Shirmanesh Y.K., Jones M.D. Physical ability of people with rheumatoid arthritis and age-sex matched controls to use four commonly prescribed inhaler devices // *Resp. Med.* 2018. Vol. 135. P. 12–14.
13. Usmani O.S. Treating the small airways // *Respiration.* 2012. Vol. 84. № 6. P. 441–453.
14. Fabbri L.M., Nicolini N., Olivieri D., Papi A. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives // *Expert Opin. Pharmacother.* 2008. Vol. 9. № 3. P. 479–490.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированный) с учетом изменений № 1, 2. Регистрационное удостоверение П N013167/01 от 28.09.2011 (переоформлено 26.12.2018).

16. *De Backer W., Devolder A., Poli G. et al.* Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010. Vol. 23. № 3. P. 137–148.
17. *Thorsson L., Edsbäcker S., Källén A., Löfdahl C.G.* Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 52. № 5. P. 529–538.
18. *Погодин О.А.* Исследование аэродинамических свойств ингаляционных лекарственных форм с помощью импакционных методов анализа: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. М., 2010. 25 с.
19. *Meyer T., Brand P., Ehlich H. et al.* Deposition of Foradil P in human lungs: comparison of in vitro and in vivo data // *J. Aerosol Med.* 2004. Vol. 17. № 1. P. 43–49.
20. *Mignot B., Belmans D., Poli G. et al.* Late breaking abstract-lung deposition of two different ICS/LABA combinations with Dry Powder Inhaler (DPI) in asthmatic patients using Functional Respiratory Imaging (FRI) // *Eur. Resp. J.* 2019. Vol. 54. Suppl. 63. P. PA4822.
21. *Leach C.L., Kuehl P.J., Chand R. et al.* Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012. Vol. 108. № 3. P. 195–200.
22. *Chambers F., Chem C., Ludzic A. et al.* In vitro drug delivery performance of a new budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhale // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2009. Vol. 22. № 2. P. 113–120.
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Рапихалер 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (аэрозоль для ингаляций дозированный) с учетом изменений № 1, 2. Регистрационное удостоверение ЛП-005555 от 20.05.2019 (переоформлено 05.03.2020).
24. *Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J.* Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 172. № 12. P. 1497–1504.
25. Integration of dose counting mechanisms into MDI drug products // <http://www.fda.gov/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm064981.htm>.
26. *Price D.B., Román-Rodríguez M., McQueen R.B. et al.* Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. № 4. P. 1071–1081.e9.
27. *Roller C.M., Zhang G., Troedson R.G. et al.* Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. № 2. P. 299–306.
28. *Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В.* Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2012. № 4. С. 41–45.
29. *Архипов В.В.* Ингаляторы: работа над ошибками // *Астма и аллергия.* 2018. № 3. С. 16–20.
30. *Virchow J.C., Poli G., Herpich C. et al.* Lung deposition of the dry powder fixed combination beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate using NEXThaler® device in healthy subjects, asthmatic patients, and COPD patients // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018. Vol. 31. № 5. P. 269–280.
31. *Anderson P.* Use of Respimat Soft Mist inhaler in COPD patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006. Vol. 1. № 3. P. 251–259.
32. *Чучалин А.Г., Княжеская Н.П., Потапова М.О.* Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных заболеваний легких // *РМЖ.* 2006. Т. 14. № 7. С. 521–524.
33. *Татарский А.П., Бобков Е.В., Бабак С.Л.* Роль небулайзеров в терапевтической практике // *Consilium Medicum.* 2007. Т. 9. № 3. С. 70–77.
34. *Rodrigo G.J.* Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation // *Chest.* 2006. Vol. 130. № 5. P. 1301–1311.
35. *Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др.* Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование. // *Пульмонология.* 2006. № 4. С. 58–67.
36. *Авдеев С.Н.* Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких // *Consilium Medicum.* 2011. Т. 13. № 3. С. 36–42.
37. IMS Health: IMS MIDAS Q4 MAT 2016, EU5. 2016.
38. *Княжеская Н.П., Новиков Ю.К.* Влияние средств доставки ингаляционных препаратов на эффективность лечения бронхиальной астмы // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2007. № 3. С. 37–41.
39. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2017. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2017/02/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf Accessed 2019. Dec 12.
40. *Ankerst J.* Combination inhalers containing inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists: improved clinical efficacy and dosing options in patients with asthma // *J. Asthma.* 2005. Vol. 42. № 9. P. 715–724.
41. *O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al.* Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 20. P. 1865–1876.
42. *Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al.* As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 20. P. 1877–1887.
43. *Beasley R., Holliday M., Reddel H.K. et al.* Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. № 21. P. 2020–2030.
44. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы. 2020 // www.ginasthma.org.

