



Принципы адекватного выполнения ингаляции

В.В. Архипов, Н.Б. Лазарева

На сегодняшний день в распоряжении врача имеется несколько десятков устройств для доставки препаратов в дыхательные пути, но, несмотря на такое разнообразие, подбор ингалятора для конкретного больного по-прежнему вызывает трудности. Больше половины больных допускают серьезные ошибки при ингаляции с помощью порошковых ингаляторов, а при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов выполняют ингаляцию с ошибками до 90% больных. В настоящем обзоре изложены ключевые принципы ингаляционной терапии, знание которых позволит врачу правильно подобрать ингалятор и корректно оценить технику ингаляционного маневра у каждого пациента.

Ключевые слова: ингаляционная терапия, техника ингаляции, порошковый ингалятор, дозированный аэрозольный ингалятор, Респимат.

Введение

На сегодняшний день в распоряжении врача имеется несколько десятков устройств для доставки препаратов в дыхательные пути, но, несмотря на такое разнообразие, подбор ингалятора для конкретного больного по-прежнему вызывает трудности. В частности, примерно 1/3 больных бронхиальной астмой (БА) считают ингалятор, назначенный врачом, слишком сложным [1]. Больше половины больных допускают серьезные ошибки при ингаляции с помощью порошковых ингаляторов (ПИ), а при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) выполняют ингаляцию с ошибками до 90% больных [2–4]. Ошибки при выполнении ингаляционного маневра способствуют существенному уменьшению доставки препарата в дыхательные пути. В результате снижается эффективность лечения, больные нуждаются в дополнительной медицинской помощи, повышается риск обострений БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), увеличиваются общие расходы, связанные с терапией этих заболеваний [5].

При этом такой фактор, как техника ингаляции, обычно выпадает из поля зрения практиче-

ских врачей. Только 28% врачей регулярно оценивают технику ингаляции у своих пациентов, а большинство врачей общей практики (86%) не обладают достаточными знаниями о правилах выполнения ингаляции [6].

Ошибки при выполнении ингаляционного маневра в последнее время стали предметом множества исследований. Большинство авторов стремятся показать, что выбор определенного устройства позволяет снизить число ошибок в сравнении с устройствами конкурентов. К сожалению, для оптимизации ингаляционного маневра у конкретного больного эти исследования практически ничего не дают.

В тех случаях, когда исследование на тему ошибок спонсирует фармацевтическая компания, протокол оценки проведения ингаляции может быть составлен таким образом, чтобы обеспечить преференции для продукта компании спонсора. В этом случае часть ошибок, которые совершают больные, расцениваются как незначительные, когда пациенты используют ингалятор спонсора, но качество ингаляционного маневра с ингалятором конкурентов оценивается с максимальной строгостью.

Например, доля критических ошибок при входе препаратов через Аэролайзер и Бризхалер оценивалась компанией-производителем на уровне 12 и 15% соответственно, в то время как по данным исследований, выполненных конкурентами или независимыми исследователями, больные, которым были назначены эти же ингаляторы, совершали серьезные ошибки примерно в 3 раза чаще (45–46%) [7–10]. Можно было бы привести еще целый ряд примеров, которые свидетельствуют о том, что подобные исследова-

Владимир Владимирович Архипов – докт. мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” МЗ РФ, Москва.

Наталья Борисовна Лазарева – докт. мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).
Контактная информация: Архипов Владимир Владимирович, arkhipov@gmx.us



ния не только не облегчают выбор оптимального устройства, но и нередко становятся источником заблуждений относительно качества отдельных ингаляторов.

Таким образом, проблема оптимальной доставки препаратов в дыхательные пути по-прежнему далека от решения. Настоящий обзор ставит своей целью изложение ключевых принципов ингаляционной терапии, знание которых позволит врачу правильно подобрать ингалятор и корректно оценить технику ингаляционного маневра у каждого пациента.

Как препараты попадают в дыхательные пути?

Современные ингаляторы служат для доставки в дыхательные пути жидких (суспензия или раствор) или твердых частиц препаратов. После ингаляции эти частицы должны более или менее равномерно распределиться по значительному пространству бронхов, создавая необходимую для терапевтического эффекта концентрацию препарата.

Все ингаляторы можно разделить на два класса:

- активные устройства, создающие быстрый (ДАИ) или медленный (Респимат, небулайзеры) поток частиц на выходе из ингалятора;
- пассивные устройства (ПИ), в которых для высвобождения частиц препарата используется поток воздуха, создаваемый на вдохе.

Принципиальная разница между активными и пассивными устройствами заключается в начальной скорости частиц. Например, при активации Серетиды ДАИ скорость частиц в точке, отстоящей от сопла ингалятора на 5 см, составляет 37–47 м/с*, что соответствует примерно 140 км/ч. В точке 10 см скорость частиц снижается до 28 м/с, но и это всё еще больше 100 км/ч [11]. На такой скорости в потоке частиц возникает турбулентность (рис. 1), частицы, хаотично двигаясь в различных направлениях, сталкиваются с поверхностью полости рта и глотки. Высокая скорость выделения частиц через ДАИ может приводить к тому, что основная масса препарата задерживается в полости рта и в гортани (рис. 2). При этом оставшийся в полости рта препарат проглатывается со слюной, абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и поступает в системный кровоток, что может способствовать развитию системных нежелательных эффектов.

* По мере расходования препарата скорость частиц на выходе из ДАИ снижается. В нашем примере скорость 47 м/с соответствует ингалятору, заполненному на 90%, а скорость 37 м/с – ингалятору, в котором осталось только 10% препарата.

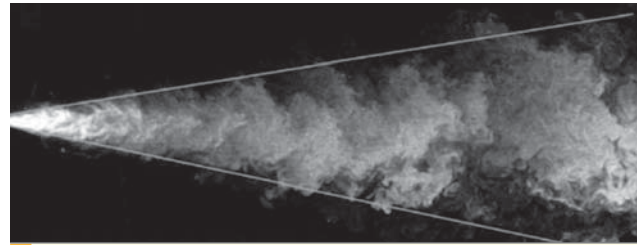


Рис. 1. Турбулентный поток частиц на выходе из ДАИ.

Кроме того, постоянная депозиция ингаляционных глюкокортикостероидов в области ротоглотки и гортани может приводить к орофарингеальному кандидозу и хроническому ларингиту [12].

Начальная скорость частиц при ингаляции препарата через Респимат почти в 10 раз ниже, чем при использовании ДАИ, и составляет всего 5–6 м/с в точке 5 см [11]. Благодаря этому только 19% препарата задерживается в верхних дыхательных путях [13].

Задерживаясь в верхних дыхательных путях, некоторые препараты способны вызывать местные и системные нежелательные эффекты [14]. Не менее важен и следующий аспект: чем меньше легочная депозиция, тем более высокие дозы приходится назначать для того, чтобы обеспечить адекватное лечебное действие. Увеличение собственно легочной депозиции позволяет снизить лечебную дозу и сделать терапию более безопасной. Например, увеличение легочной депозиции с 18% (ХандиХалер) до 52% (Респимат) позволило снизить эффективную дозу тиотропия с 18 до 5 мкг [13, 15].

Легочную депозицию можно увеличить не только за счет снижения скорости потока, но и за счет уменьшения среднего размера частиц (рис. 3) [16]. Частицы относительно меньших размеров обладают меньшей инерцией, следовательно, ниже риск столкновения частиц с задней стенкой глотки и другими анатомическими препятствиями. В нижних дыхательных путях мелкие частицы реже сталкиваются со стенками бронхов и имеют больше шансов достичь периферических дыхательных путей (рис. 4) [17].

Наряду с преимуществами (способность проникать в периферические ды-

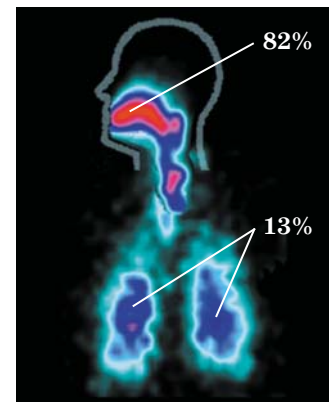


Рис. 2. Депозиция препарата, ингалируемого при помощи ДАИ [12].

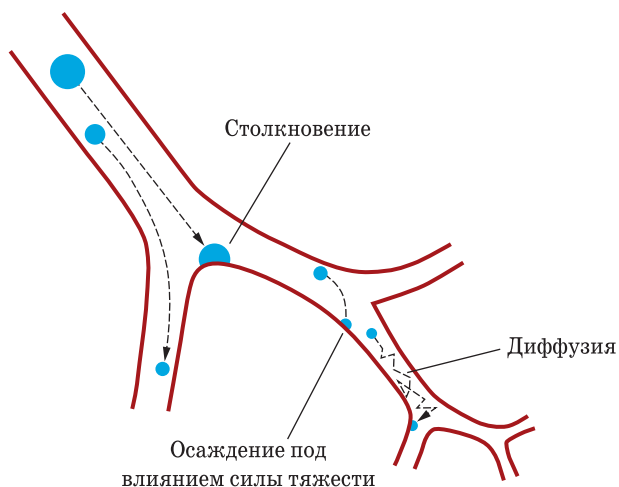


Рис. 3. Механизмы депозиции препаратов в нижних дыхательных путях.

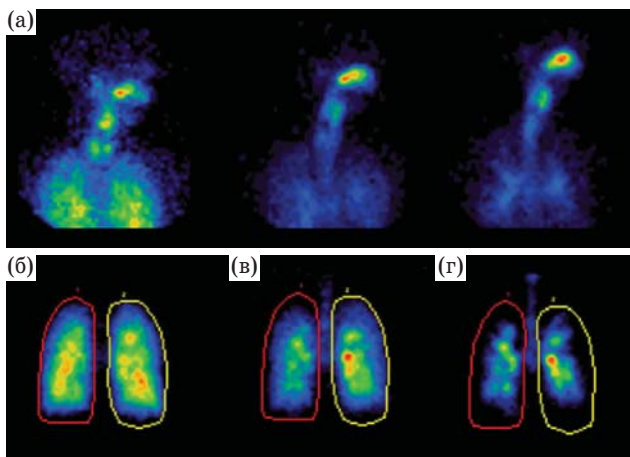


Рис. 4. Депозиция частиц в легких и ротоглотке при ингаляции частиц различного размера (при использовании монодисперсного аэрозоля, все частицы которого имеют примерно одинаковый размер) [17]. а – орофарингеальная депозиция; б–г – легочная депозиция аэрозольных частиц размером 1,5 мкм (б), 3 мкм (в) и 6 мкм (г).

хательные пути) у небольших частиц есть и недостатки:

- слишком мелкие частицы поступают в бронхиолы и альвеолы, откуда препарат активно абсорбируется в системный кровоток;

- при приеме бронхолитика через ингалятор, создающий мелкодисперсные частицы, бронхолитическая активность препарата снижается, так как эффект бронхолитиков определяется, главным образом, поступлением крупных частиц, содержащих большое количество препарата, в крупные проксимальные бронхи, на долю которых приходится 90% от общего сопротивления дыхательных путей [18, 19];

- если препарат представлен в виде суспензии (взвесь нерастворимых твердых частиц в жидкости), на долю мелких частиц приходится менее

30% от общего количества препарата [20]. Вместе с тем площадь поверхности периферических бронхов в несколько раз превосходит площадь центральных дыхательных путей. Распределение относительно небольшого количества препарата по большой площади не позволяет создать достаточную терапевтическую концентрацию. Следовательно, мелкодисперсные аэрозоли эффективны только в тех случаях, когда препарат представлен раствором*, а не суспензией.

Требования к ингаляции через ДАИ

Как уже отмечалось, в ДАИ создается поток аэрозоля с высокой (более 100 км/ч) начальной скоростью. Инженеры, занятые созданием ингаляционных устройств, не смогли найти решение, позволяющее снизить скорость частиц. Дело в том, что содержащийся в ДАИ жидкий пропеллент испаряется внутри баллончика, создавая относительно небольшое давление – 3–5 атм [21]. Увеличить давление внутри ингалятора при комнатной температуре невозможно, следовательно, разработчики снабжают ингаляторы относительно широким соплом (0,15–0,6 мм), проходя через которое поток жидкости приобретает слишком высокую скорость.

В новых ингаляторах, которые содержат в качестве пропеллента гидрофторалкан (HFA)**, скорость потока аэрозоля несколько ниже, чем в ДАИ на основе фреонов (CFC), однако это принципиально не изменило ситуацию: аэрозоль по-прежнему выходит слишком быстро – вся доза выделяется всего за 0,1–0,2 с [21, 22]. Последнее обстоятельство обуславливает высокие требования к синхронизации вдоха [23]:

- если больной преждевременно (до начала вдоха) активирует ингалятор, легочная депозиция препарата снижается примерно в 2 раза;

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

Таким образом, основными требованиями при ингаляции через ДАИ являются **медленный долгий вдох без усилия** и **активация ингалятора одновременно с началом вдоха**. Однако обеспечить выполнение обоих условий довольно сложно: по оценкам независимого исследования, 47%

* На сегодняшний день в большинстве ДАИ используются суспензии препаратов. Растворы применяются только в отдельных ДАИ (Фостер, Альвеско) и жидкостных ингаляторах (Спирива, Спиолто).

** Соединение, температура кипения которого составляет –29°С.



больных вдыхают через ДАИ слишком быстро и 25% больных испытывают проблемы с синхронизацией вдоха [24].

По оценкам экспертов, при ингаляции через ДАИ оптимальной является объемная скорость ниже 30 л/мин (0,5 л/с). Поддерживать такую скорость потока на вдохе можно только в том случае, если вдох больного будет достаточно продолжительным: 4–5 с у взрослых и 2–3 с у детей [25]. Следовательно, надо обучать пациентов выполнять медленный глубокий вдох за заданный промежуток времени (4–5 с).

Плохую координацию вдоха не всегда удается скорректировать при помощи обучения. По-видимому, ряд пациентов с артритами суставов кисти и нарушением мелкой моторики любого генеза в принципе неспособны достаточно точно синхронизировать вдох и активацию ДАИ [26, 27]. Для таких пациентов оптимальным будет применение ингаляторов, которые не требуют синхронизации, – ПИ и ДАИ, активируемых вдохом.

Медленный вдох и правильная синхронизация ингалятора являются важнейшими требованиями, на основании которых определяется способность пациента правильно использовать ДАИ. Но существует также ряд других требований к технике ингаляции:

- большинство ДАИ перед ингаляцией надо встряхивать, чтобы частицы препарата образовали равномерную взвесь. Исключение составляют ингаляторы, в которых препарат растворен в пропелленте (Фостер, Альвеско). Кроме того, не следует начинать ингаляцию сразу же после встряхивания, необходимо подождать примерно 20–30 с [28];

- ингаляции должен предшествовать спокойный глубокий выдох, благодаря которому увеличивается объем последующего вдоха и повышается степень легочной депозиции;

- не следует наклонять голову вперед во время ингаляции;

- после ингаляции надо задержать дыхание, чтобы дать возможность мелким частицам осесть в дыхательных путях [25].

Требования к ингаляции через ПИ

Порошковые ингаляторы – пассивные устройства, которые обеспечивают достаточную легочную депозицию частиц только в том случае, если больной выполняет **вдох с усилием**. К сожалению, часть больных физически не могут обеспечить адекватное усилие. Например, среди больных, которым был назначен Серетид Мультидиск, таких лиц оказалось 38,4%, а среди больных БА, получавших Симбикорт Турбухалер, – 32,1% [24].

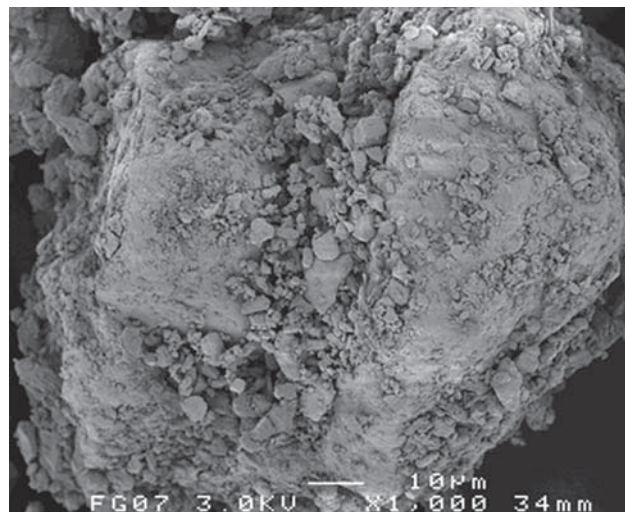


Рис. 5. Адгезивная смесь: мелкие частицы препарата (2–4 мкм) на поверхности относительно более крупной частицы лактозы (50–150 мкм) [30].

Усилие на вдохе необходимо не только для того, чтобы переместить частицы порошка из ингалятора в дыхательные пути. Дело в том, что ни один ПИ не содержит препарат в “чистом” виде. Для большинства препаратов разовая доза крайне мала и исчисляется в микрограммах. Такое количество препарата крайне трудно точно отмерить. Поэтому внутри ингалятора мелкие частицы препарата образуют адгезивную смесь* с более крупными частицами лактозы (рис. 5) [29, 30]. Это позволяет заметно увеличить общий объем порошка. Так порошок легче дозировать и подготовить для ингаляции. Однако на выходе из ингалятора частицы препарата и частицы лактозы должны разделиться (деагрегация). Крупные частицы лактозы оседают в полости рта, а существенно более мелкие частицы препарата под воздействием воздушного потока перемещаются в дыхательные пути.

Для успешной деагрегации смеси препаратов и лактозы в ингаляторе следует создать быстрый турбулентный поток частиц, который возникает при разнице давлений порядка 4 кПа.

Этот процесс описывается уравнением

$$\sqrt{dP} = R_{inh} \times Q,$$

где dP – перепад давления, R_{inh} – собственное сопротивление ингалятора, Q – поток на вдохе.

Таким образом, адекватная деагрегация частиц зависит от потока воздуха на вдохе, который создает большой, и собственного сопротивления ингалятора [31]. Для успешной ингаляции че-

* Благодаря адгезии мелкие частицы препарата “прилипают” к крупным частицам лактозы. Для разделения этой смеси требуется энергия, создаваемая вдохом больного.



Характеристики некоторых ингаляторов [32–44]

Ингалятор	Фракция частиц оптимального размера	Диаметр выходного отверстия, мм	Собственное сопротивление ингалятора, Па мин ² /л ²	Минимальная скорость потока для эффективной ингаляции, л/мин
Аэролайзер	Увеличивается при увеличении потока	Нет данных	Нет данных	Более 90
Бризхалер	Постоянная	5,80	0,42	Более 50
Дженуэйр	Незначительно увеличивается при увеличении потока	4,20	1,07	Более 45
Некстхалер	Постоянная	Нет данных	Нет данных	Более 35
Твистхейлер	Незначительно увеличивается при увеличении потока	3,60	1,85	Более 30
Турбухалер	Увеличивается при увеличении потока	4,03	1,15	Более 30
Спиромакс	Постоянная	Нет данных	Нет данных	Более 30
Эллипта	Незначительно увеличивается при увеличении потока	5,38	0,66	Более 30
Мультидиск	Постоянная	5,38	0,66	Более 30
ХандиХалер	Постоянная	3,33	3,03	Более 20
Респимат	Постоянная	10,00	0,13	Низкая скорость лучше

рез ПИ от больного требуется энергичный вдох, но, если ингалятор имеет высокое собственное сопротивление, эффективная дезагрегация возможна и при относительно низких скоростях инспираторного потока. Поэтому для каждого ингаляционного устройства существует минимальная объемная скорость вдоха (таблица), которая пропорциональна сопротивлению ингалятора. Так, ингаляторы с высоким сопротивлением, например ХандиХалер, эффективны даже у больных с низким потоком на вдохе (>20 л/мин или 330 мл/с). Напротив, при низком собственном сопротивлении ингалятора (например, Аэролайзер) для успешной ингаляции от больного требу-

ется вдох со скоростью >90 л/мин, т.е. примерно 1,5 л/с.

Кроме того, средний размер частиц на выходе из ингалятора может заметно различаться в зависимости от скорости вдоха (рис. 6). Ингаляторы, продуцирующие более мелкие частицы при быстром вдохе (например, Аэролайзер или Турбухалер), дают дополнительные преимущества больным, которые способны на значительное усилие при выполнении инспираторного маневра.

Для измерения скорости потока у больных были разработаны простые и дешевые устройства, которые, к сожалению, пока не нашли применения в нашей стране [46]. Многие модели спирографов также могут измерять скорость потока на вдохе. Однако при вдохе через ингалятор скорость потока несколько снижается благодаря сопротивлению. Обычный спирограф не учитывает это явление. В итоге врачу обычно приходится оценивать способность больного выполнить вдох с усилием без объективных данных. При этом, как было отмечено выше, примерно 1/3 больных неспособны обеспечить необходимое усилие на вдохе. Применение ингаляторов с высоким собственным сопротивлением позволяет отчасти решить эту задачу.

Помимо усилия на вдохе для ПИ критичными являются еще несколько аспектов выполнения ингаляции:

– принято считать, что **выполнение ингаляции с наклоном головы вперед** может приводить к снижению легочной депозиции. Однако в недавних исследованиях с ингалятором Мультидиск было установлено, что положение головы практически не влияет на доставку препарата,

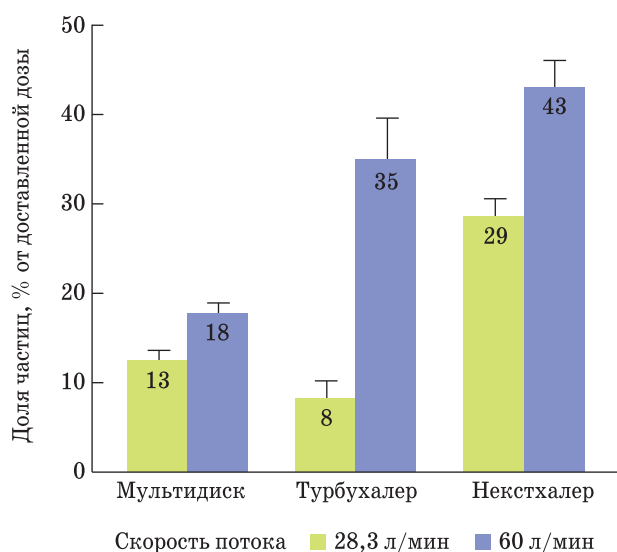


Рис. 6. Доля частиц оптимального размера (<5 мкм) в зависимости от скорости вдоха через ПИ (рассчитано для глюкокортикостероидов) [45].



по крайней мере при использовании указанного ингалятора [47];

– **задержка дыхания после вдоха** при использовании ПИ так же важна, как и при использовании ДАИ. Более того, в исследованиях отмечено, что необычно долгая задержка дыхания (на 25 с, что значительно дольше 5–10 с, которые фигурируют в инструкциях для большинства ингаляторов) способна дополнительно увеличить доставку препарата на 20–40% [48];

– готовясь к вдоху препарата через ПИ, больной должен сделать спокойный выдох, но если он при этом **выдыхает в ингалятор**, влага, которая содержится в выдыхаемом воздухе, смачивает частицы порошка. Это приводит к снижению легочной депозиции препаратов [47].

Дополнительные особенности капсульных ингаляторов

Ингаляторы, предназначенные для ингаляции порошка, который содержится в капсулах, обычно обходятся дешевле. Большинство практических врачей считают эти устройства достаточно удобными и простыми. Вместе с тем подготовка таких ингаляторов к использованию требует от больных дополнительных усилий, точности и аккуратности.

Например, только 15% больных с артритом суставов кисти в состоянии правильно подготовить к работе капсульный ингалятор [26]. Еще одним непереносимым условием является хорошее зрение: больной должен не только правильно вставить в ингалятор капсулу, но также проверить, остался ли в капсуле порошок после выполнения ингаляции. При этом примерно 1/3 больных забывают выполнить визуальную проверку капсулы [49].

Капсульные ингаляторы содержат гораздо больший объем порошка (20–25 мг с учетом лактозы) по сравнению с резервуарными многодозовыми устройствами (Турбухалер содержит примерно 0,5 мг, Мультидиск и другие ПИ – примерно 1–5 мг). При этом, поскольку порошок покидает капсулу через несколько небольших отверстий, больной должен сделать очень долгий вдох (в течение примерно 4 с) или два последовательных вдоха [29, 50].

В исследовании, проведенном в когорте больных ХОБЛ, ни один пациент не смог выполнить вдох продолжительностью 4 с. При этом больной, у которого продолжительность вдоха составила 3,2 с, получил всего 68% от номинальной дозы, а при продолжительности вдоха 1,3 с – всего 58% [51]. Проблемы с использованием капсульных ингаляторов чаще всего возникают у пациентов с низкими легочными объемами – у

больных ХОБЛ, детей и пожилых лиц, значительная часть которых неспособны выполнить долгий вдох с большим усилием [52].

Таким образом, принципиальными моментами для правильного выполнения ингаляции больными, которым были назначены капсульные ПИ, являются:

- выполнение двух последовательных вдохов;
- визуальный контроль капсулы.

Особенности ингаляции через Респимат

Респимат относится к классу жидкостных ингаляторов. Он объединяет в себе лучшие качества ДАИ (простоту, компактность, возможность быстро выполнить ингаляцию) и положительные свойства небулайзера (ингалятор медленно, приблизительно в течение 1,5 с, выделяет аэрозоль), таким образом, у больных, как правило, не возникает проблем с координацией дыхания в процессе ингаляции.

В отличие от ДАИ давление в ингаляторе Респимат создает не пропеллент, а механическая пружина. Это позволяет повысить давление до 150 атм и одновременно уменьшить просвет сопла, через которое аэрозоль покидает ингалятор, до 0,0008 мм [53]. В результате скорость аэрозоля на выходе из ингалятора составляет всего 0,8 м/с, а продолжительность времени выделения препарата увеличивается до 1,5 с [11, 54]. Ингалятор генерирует частицы размерами 3,3–3,7 мкм, что является оптимальным для доставки бронхолитиков [55]. Препарат в ингаляторе Респимат содержится в виде водного раствора, это позволяет обеспечить высокую легочную депозицию вне зависимости от свойств препарата.

Низкая скорость аэрозольных частиц способствует уменьшению турбулентности и столкновения частиц с поверхностью ротоглотки [11]. Как следствие, существенно увеличивается количество действующего вещества, доставленного в дыхательные пути.

Кроме того, длительное выделение препарата компенсирует недостатки в координации вдоха, которые при ингаляциях через ДАИ допускают 40–50% больных [49]. В результате Респимат способен в несколько раз увеличить депозицию препарата в нижних дыхательных путях в сравнении с ДАИ. В исследованиях с радиоактивной меткой легочная депозиция препарата составляла 52%, при этом в ротоглотке больного задерживалось только 19% препарата – это самая низкая величина депозиции в полости рта и верхних дыхательных путях для известных ингаляционных устройств [13].

В прямых сравнительных исследованиях *in vitro* по уровню легочной депозиции Респимат

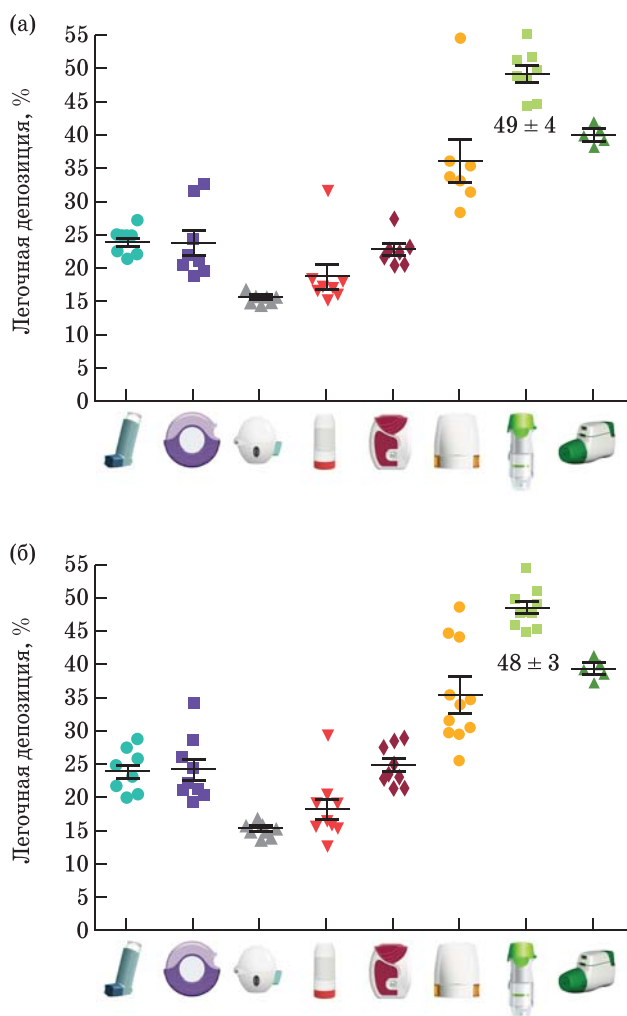


Рис. 7. Легочная депозиция при использовании различных ингаляторов у больных ХОБЛ стабильного течения (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 42%) (а) и с обострением заболевания (ОФВ₁ 35%) (б) [58].

существенно превосходил такие ингаляторы, как Бризхалер, Дженуэйр и Эллипта [56, 57]. Важно также отметить, что при ингаляции через Респимат степень легочной депозиции препарата у больных ХОБЛ с обострением практически не отличается от таковой у больных в стабильном состоянии (рис. 7) [58].

Респимат прост в использовании. При опросе 97,7% пациентов заявили, что использовать Респимат «очень просто» или «просто». На вопрос: «Как быстро вы почувствовали уверенность при использовании ингалятора Респимат?» – большинство больных (76,6%) ответили, что почувствовали уверенность после первого или второго опыта использования этого ингалятора. Среди больных ХОБЛ, применявших как Респимат, так и ДАИ, 74% отдали предпочтение ингалятору Респимат, 19% – ДАИ и только 9% затруднились дать ответ [59].

При использовании ингалятора Респимат не предъявляется особых требований к дыхательному маневру, осуществляемому больным. Больному нужно выполнить вдох с обычным усилием (не форсируя) и обычной продолжительности. Таким образом, Респимат на сегодняшний день является одним из наиболее удобных средств доставки препаратов в дыхательные пути даже для пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и БА.

Выбор ингалятора

В настоящее время врач имеет возможность подбирать для каждого пациента не только действующее вещество, но и средство доставки. При выборе средства доставки следует ориентироваться в первую очередь на то, какой из видов инспираторного маневра больному легче выполнить:

- быстрый и глубокий вдох продолжительностью 2–3 с. В этом случае следует рассмотреть назначение ПИ, причем резервуарные многодозовые ингаляторы в целом представляются предпочтительными по сравнению с капсульными системами доставки;

- медленный и равномерный вдох продолжительностью 3–4 с. Таким больным больше подходят ДАИ и Респимат.

Больным, которые одинаково хорошо выполняют оба типа инспираторных маневров, доступны ингаляторы любых типов. Но если больному назначены устройства, требующие разных ингаляционных маневров (например, ДАИ и ПИ), врач должен быть уверен, что больной хорошо усвоил, какой маневр требуется для каждого из устройств.

Особое внимание следует уделять больным с плохой координацией маневра (такие пациенты могут использовать ДАИ, активируемые вдохом, небулайзер, Респимат), с дефектами мелкой моторики, со сниженным зрением и т.п.

Таким образом, при подборе ингаляционного устройства необходимо тщательное изучение возможностей больного, которое позволит врачу применять индивидуальный подход. Также большое значение имеет обучение. По данным исследований, врач должен как минимум 3 раза разъяснить и показать все этапы ингаляции больному и в дальнейшем контролировать правильность выполнения маневра на каждом очередном визите [7].

Список литературы

1. Price D, David-Wang A, Cho SH, Ho JC, Jeong JW, Liam CK, Lin J, Muttalif AR, Perng DW, Tan TL, Yunus F, Neira G. Time for a new language for asthma control: results from REALISE Asia. *Journal of Asthma and Allergy* 2015 Sep;8:93-103.



2. Sanchis J, Gich I, Pedersen S; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? *Chest* 2016 Aug;150(2):394-406.
3. Plaza V, Sanchis J. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. CESEA Group. *Respiration* 1998;65(3):195-8.
4. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan C, Corbetta L, Dekhuijzen R, Dubus JC, Magnan A, Massone F, Sanchis J, Viejo JL, Voshaar T; Aerosol Drug Management Improvement Team. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respiratory Medicine* 2006 Sep;100(9):1479-94.
5. Roggeri A, Micheletto C, Roggeri DP. Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016 Mar;11:597-602.
6. Plaza V, Sanchis J, Roura P, Molina J, Calle M, Quirce S, Viejo JL, Caballero F, Murio C. Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2012 Feb;25(1):16-22.
7. Takaku Y, Kurashima K, Ohta C, Ishiguro T, Kagiya N, Yanagisawa T, Takayanagi N. How many instructions are required to correct inhalation errors in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2017 Feb;123:110-5.
8. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *Journal of Aerosol Medicine* 2003 Fall;16(3):249-54.
9. van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, Sharma RK, van der Valk PD, Goosens M, Wilkinson T, Stonham C, Chauhan AJ, Imber V, Zhu CQ, Svedater H, Barnes NC. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine* 2016 Nov;26:16079.
10. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2010 Oct;23(5):323-8.
11. Dal Negro RW, Longo P, Ziani OV, Bonadiman L, Turco P. Instant velocity and consistency of emitted cloud change by the different levels of canister filling with Metered Dose Inhalers (MDIs), but not with Soft Mist Inhalers (SMIs): a bench study. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2017;12:13.
12. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *The European Respiratory Journal* 1998 Dec;12(6):1346-53.
13. Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *Journal of Aerosol Medicine* 2005 Fall;18(3):264-72.
14. DelGaudio JM. Steroid inhaler laryngitis: dysphonia caused by inhaled fluticasone therapy. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2002 Jun;128(6):677-81.
15. Brand P, Meyer T, Weuthen T, Timmer W, Berkel E, Wallenstein G, Scheuch G. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Pharmacology* 2007 Oct;47(10):1335-41.
16. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005 Dec;172(12):1497-504.
17. Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC. Drug delivery to the lung. (*Lung Biology in Health and Disease*. Volume 162.) New York, NY: CRC Press; 2001. 536 p.
18. Zanen P, Go LT, Lammers JW. Optimal particle size for beta2-agonist and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction. *Thorax* 1996 Oct;51(10):977-80.
19. Macklem PT. The physiology of small airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998 May;157(5 Pt 2):S181-3.
20. Dolovich M. New delivery systems and propellants. *Canadian Respiratory Journal* 1999 May-Jun;6(3):290-5.
21. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respiratory Care* 2005 Sep;50(9):1177-90.
22. Smyth HD. The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered dose inhalers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2003 Jul;55(7):807-28.
23. Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991 Oct;46(10):712-6.
24. Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, Haughney J, Heinrichsen S, Hutton C, Infantino A, Lavorini F, Law LM, Lisspers K, Papi A, Ryan D, Stållberg B, van der Molen T, Chrystyn H. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice* 2017 Jul-Aug;5(4):1071-81.e9.
25. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *The European Respiratory Journal* 2011 Jun;37(6):1308-31.
26. Kafaei Shirmanesh Y, Jones MD. Physical ability of people with rheumatoid arthritis and age-sex matched controls to use four commonly prescribed inhaler devices. *Respiratory Medicine* 2018 Feb;135:12-4.
27. Hanania NA, Braman S, Adams SG, Adewuya R, Ari A, Brooks J, Mahler DA, Ohar JA, Peters J, Sanjar S. The role of inhalation delivery devices in COPD: perspectives of patients and health care providers. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (Miami, Fla.)* 2018 Apr;5(2):111-23.
28. Hatley RH, Parker J, Pritchard JN, von Hollen D. Variability in delivered dose from pressurized metered-dose inhaler formulations due to a delay between shake and fire. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2017 Feb;30(1):71-9.
29. Lavorini F, Pistolesi M, Usmani OS. Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2017 May;12:19.
30. Hoppentocht M, Hagedoorn P, Frijlink HW, de Boer AH. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2014 Aug;75:18-31.
31. Azouz W, Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Primary Care Respiratory Journal* 2012 Jun;21(2):208-13.
32. Demoly P, Hagedoorn P, de Boer AH, Frijlink HW. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respiratory Medicine* 2014 Aug;108(8):1195-203.
33. Hira D, Koide H, Nakamura S, Okada T, Ishizeki K, Yamaguchi M, Koshiyama S, Oguma T, Ito K, Funayama S, Komase Y, Morita SY, Nishiguchi K, Nakano Y, Terada T. Assessment of inhalation flow patterns of soft mist inhaler co-prescribed with dry powder inhaler using inspiratory flow meter for multi inhalation devices. *PLoS One* 2018 Feb;13(2):e0193082.
34. Nielsen KG, Skov M, Klug B, Iversen M, Bisgaard H. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled



- from the Aerolizer. The European Respiratory Journal 1997 Sep;10(9):2105-9.
35. Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, Singh D, Stowasser F, Pignatelli G, Walter B, Ziegler D, Dalvi M, Dederichs J, Rietveld I. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. Current Medical Research and Opinion 2010 Nov;26(11):2527-33.
 36. Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, Macht S, Greguletz R, Falques M, Jarreta D, Garcia Gil E. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. Respiratory Medicine 2009 Dec;103(12):1832-7.
 37. Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG, Pirozynski M, Loukides S, Louis R, Spinola M, Usmani OS. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclometasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. Expert Opinion on Drug Delivery 2014 Sep;11(9):1497-506.
 38. Yang TT, Li S, Wyka B, Kenyon D. Drug delivery performance of the mometasone furoate dry powder inhaler. Journal of Aerosol Medicine 2001 Winter;14(4):487-94.
 39. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. Archives of Disease in Childhood 1990 Mar;65(3):308-10.
 40. Ghosh S, Ohar JA, Drummond MB. Peak inspiratory flow rate in chronic obstructive pulmonary disease: implications for dry powder inhalers. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 2017 Dec;30(6):381-7.
 41. Grant AC, Walker R, Hamilton M, Garrill K. The ELLIPTA® dry powder inhaler: design, functionality, *in vitro* dosing performance and critical task compliance by patients and caregivers. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 2015 Dec;28(6):474-85.
 42. van der Palen J. Peak inspiratory flow through diskus and turbuhaler, measured by means of a peak inspiratory flow meter (In-Check DIAL). Respiratory Medicine 2003 Mar;97(3):285-9.
 43. Chodosh S, Flanders JS, Kesten S, Serby CW, Hochrainer D, Witek TJ. Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. Journal of Aerosol Medicine 2001 Fall;14(3):309-15.
 44. Laube BL, Norman PS, Adams GK 3rd. The effect of aerosol distribution on airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1992 Feb;89(2):510-8.
 45. Chrystyn H, Safioti G, Keegstra JR, Gopalan G. Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: an *in vitro* comparison of Spiromax with Turbuhaler. International Journal of Pharmaceutics 2015 Aug;491(1-2):268-76.
 46. Sanders MJ. Guiding inspiratory flow: development of the in-check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique. Pulmonary Medicine 2017 Nov;2017:1495867.
 47. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, Seheult J, Seow D, Rawat F, MacHale E, Mokoka M, Moran CN, Sartini Bhreathnach A, MacHale P, Tappuni S, Deering B, Jackson M, McCarthy H, Mellon L, Doyle F, Boland F, Reilly RB, Costello RW. Objective assessment of adherence to inhalers by patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2017 May;195(10):1333-43.
 48. Horváth A, Balásházy I, Tomisa G, Farkas Á. Significance of breath-hold time in dry powder aerosol drug therapy of COPD patients. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2017 Jun;104:145-9.
 49. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, Scichilone N, Sestini P, Aliani M, Neri M; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respiratory Medicine 2011 Jun;105(6):930-8.
 50. Frijlink HW, De Boer AH. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery 2004 Nov;1(1):67-86.
 51. Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, Lassen C, Jadavel D, Dederichs J, Dalvi M, Kramer B. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2011;6:353-63.
 52. Azouz W, Chetcuti P, Hosker HS, Saralaya D, Stephenson J, Chrystyn H. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 2015 Feb;28(1):35-42.
 53. Perriello EA, Sobieraj DM. The Respimat Soft Mist inhaler, a novel inhaled drug delivery device. Connecticut Medicine 2016 Jun-Jul;80(6):359-64.
 54. Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. Journal of Aerosol Medicine 2005 Fall;18(3):273-82.
 55. Criée CP, Meyer T, Petro W, Sommerer K, Zeising P. *In vitro* comparison of two delivery devices for administering formoterol: Foradil P and Formoterol-ratiopharm single-dose capsule inhaler. Journal of Aerosol Medicine 2006 Winter;19(4):466-72.
 56. Ciciliani A, Wachtel H, Heussel C, Langguth P. Evaluation of Respimat® Soft Mist™ inhaler based on *in vitro* measurements and CFD simulations. Respiratory Drug Delivery 2015;2(2015):357-62.
 57. Ciciliani A, Wachtel H, Langguth P. Comparing Respimat® Soft Mist™ inhaler and DPI aerosol deposition by combined *in vitro* measurements and CFD simulations. Respiratory Drug Delivery 2014;2(2014):453-6.
 58. Erdélyi T, Lázár X, Odler B, Bohács A, Eszes N, Jókay Á, Farkas Á, Balásházy I, Müller V. Reproducibility of inhaler use and pulmonary drug deposition in COPD. European Respiratory Journal 2016;48:PA960.
 59. Barczok M, Perleberg C, Kardos P, Hodder R. Presented at VIII Deutsches Aerosol Therapie Seminar, 2003 Nov; Marburg, Germany.

Principles of Adequate Inhalation

V.V. Arkhipov and N.B. Lazareva

At the present time doctors have several dozen devices for delivering medications to respiratory tract, but the selection of inhaler for particular patient still causes difficulties. Errors occur in more than a half of patients using powder inhalers and up to 90% of patients using metered-dose aerosol inhalers. The review deals with key principles of inhalation therapy that will allow doctors to choose the right inhaler and correctly evaluate inhalation technique in each patient.

Key words: inhalation therapy, inhalation technique, powder inhaler, metered-dose inhaler, Respimat.