

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Под редакцией
члена-корреспондента РАН С.Н. Авдеева,
профессора В.В. Архипова



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	9
Список сокращений и условных обозначений	10
Глава 1. История ингаляционной терапии (С.Н. Авдеев)	13
Источники ингаляционной терапии	13
Керамические ингаляторы (XIX в.)	14
Первые атомайзеры и небулайзеры (вторая половина XIX в.)	16
Противоастматические сигареты и порошки	17
Ручные небулайзеры, ранние электрические и компрессорные небулайзеры (1930–1940 гг.)	19
Первые дозированные порошковые и аэрозольные ингаляторы (1940–1950 гг.)	20
Успехи в аэрозольной медицине: теоретические модели	22
Непрямая оценка легочной депозиции	24
Методы измерения частиц	24
Сцинтиграфия	26
Фармакокинетические и фармакодинамические исследования	27
Монреальский протокол 1987 г.	27
Заключение	28
Список литературы	29
Глава 2. Основные принципы аэрозольной медицины (С.Н. Авдеев)	33
Введение	33
Физические основы аэрозольной медицины	33
Факторы, определяющие эффективность использования ингаляционных устройств	38
Выбор ингаляционного устройства	42
Список литературы	44
Глава 3. Небулайзеры (С.Н. Авдеев)	49
Введение	49
Устройство и принцип действия небулайзеров	50
Факторы, влияющие на эффективность функционирования небулайзеров	59
Показания к применению небулайзеров	62
Инновации в небулайзерной терапии	64
Принципы обработки и дезинфекции небулайзеров	66
Список литературы	69
Глава 4. Дозированные аэрозольные ингаляторы (С.Н. Авдеев)	73
Введение	73
Основные свойства	73
Достоинства и недостатки	74

Бесфреоновые дозированные аэрозольные ингаляторы	77
Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом	78
Комбинация дозированных аэрозольных ингаляторов со спейсерами	79
Технология ко-суспензий (co-suspension)	82
Список литературы	84
Глава 5. Экстремелкодисперсные дозированные аэрозольные ингаляторы (В.В. Архипов)	88
Введение	88
Размер частиц и уровень депозиции	88
Бесфреоновые аэрозоли	89
Проблема терапии малых дыхательных путей	93
Экстремелкодисперсные аэрозоли	94
Проблемы, связанные с применением экстремелкодисперсных аэрозолей	96
Заключение	99
Список литературы	99
Глава 6. Дозированные порошковые ингаляторы (С.Н. Авдеев)	103
Введение	103
История развития дозированных порошковых ингаляторов	103
Типы дозированных порошковых ингаляторов	104
Дозированные порошковые ингаляторы для однократного использования	108
Функционирование дозированных порошковых ингаляторов	108
Инспираторное сопротивление дозированных порошковых ингаляторов	110
Депозиция препарата при использовании дозированных порошковых ингаляторов	116
Вариабельность дозы препарата	117
Предпочтение пациента	117
Список литературы	118
Глава 7. Основные характеристики современных дозированных порошковых ингаляторов (С.Н. Авдеев, В.В. Архипов)	124
Введение	124
Турбухалер (Turbuhaler)	124
Мультидиск	125
Аэролайзер (Aerolizer)	126
Хандихалер (Handihaler)	127
Изихейлер (Easyhaler)	127
Твистхейлер (Twisthaler)	128
Бризхалер (Breezhaler)	129
Эллипта (Ellipta)	130

Дженуэйр (Genuair)	130
Спиромакс (Spiromax)	131
Некстхалер (NEXThaler)	132
Список литературы	133
Глава 8. Ингалятор Респимат (Respimat) (С.Н. Авдеев, В.В. Архипов)	138
Введение	138
Основные характеристики	138
Дозы препаратов в ингаляторе	141
Безопасность препаратов	142
Мнение пациента об ингаляторе	147
Список литературы	150
Глава 9. Принципы адекватного выполнения ингаляции (В.В. Архипов, Н.Б. Лазарева)	154
Введение	154
Как препараты попадают в дыхательные пути	155
Требования к ингаляции через дозированные аэрозольные ингаляторы	158
Требования к ингаляции через порошковые ингаляторы	159
Особенности капсульных дозированных порошковых ингаляторов	163
Выбор ингалятора	164
Список литературы	165
Глава 10. Проблемные аспекты доставки препаратов в дыхательные пути (В.В. Архипов)	169
Доставка препаратов в дыхательные пути у детей	169
Неадекватная скорость вдоха	174
Список литературы	177
Глава 11. Клиническая фармакология агонистов β_2-адренорецепторов (В.В. Архипов)	180
Классификация	180
Механизм действия и фармакодинамика	181
Фармакокинетика	186
Взаимодействия	186
Нежелательные лекарственные реакции	186
Применение при беременности и лактации	187
Список литературы	187
Глава 12. Клиническая фармакология антихолинергических препаратов (В.В. Архипов)	191
Введение	191
Механизм действия блокаторов м-холинергических рецепторов	192
М-холинорецепторы и селективность препаратов	194

Продолжительность действия	197
Начало эффекта	198
Фармакокинетика	199
Нежелательные эффекты	199
Особенности некоторых антихолинергиков	200
Список литературы	206
Глава 13. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикоидов (В.В. Архипов)	213
Введение	213
Геномные эффекты глюкокортикоидов	213
Соотношение доза—эффект	217
Внегеномные эффекты глюкокортикоидов	218
Время наступления эффекта	219
Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов	220
Терапевтическое действие ингаляционных глюкокортикоидов у больных астмой и хронической обструктивной болезнью легких	220
Абсорбция ингаляционных глюкокортикоидов с поверхности бронхов, их биодоступность и период полувыведения	222
Объем распределения ингаляционных глюкокортикоидов	226
Связь с белками плазмы	226
Эстерификация	227
Нежелательные лекарственные реакции ингаляционных глюкокортикоидов	227
Ингаляционные глюкокортикоиды и риск развития пневмонии	228
Особенности некоторых ингаляционных глюкокортикоидов	230
Список литературы	236
Глава 14. Небулайзерная терапия бронходилататорами при обструктивных заболеваниях легких (С.Н. Авдеев)	244
Введение	244
Небулайзерная терапия при обострении бронхиальной астмы	245
Небулайзерная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких	248
Заключение	254
Список литературы	255
Глава 15. Небулайзерная терапия глюкокортикоидами: место в лечении заболеваний дыхательных путей (С.Н. Авдеев)	259
Введение	259
Выбор оптимального устройства доставки	260

Особенности применения небулизированного будесонида при стабильном течении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких	262
Небулизированный будесонид при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких	267
Побочные эффекты небулизированных глюкокортикоидов	280
Список литературы	282
Глава 16. Ингаляционная мукоактивная терапия (С.Ю. Чикина)	286
Введение	286
N-ацетилцистеин	287
Амброксол	290
Дорназа альфа	292
Гипертонический раствор натрия хлорида	295
Заключение	299
Список литературы	300
Глава 17. Аэрозольные антибиотики при инфекциях нижних дыхательных путей (С.Н. Авдеев)	305
Предпосылки для использования аэрозольной антибиотикотерапии	305
Выбор антибиотиков для аэрозольной антибиотикотерапии	306
Побочные эффекты аэрозольных антибиотиков	309
Легальные аспекты терапии аэрозольными антибиотиками	309
Вентилятор-ассоциированная пневмония	310
Ингаляционная антибактериальная терапия при бронхоэктазах	315
Ингаляционная терапия антибиотиками у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	325
Аэрозольные антибиотики в посттрансплантационный период	327
Список литературы	328
Глава 18. Ингаляционная терапия муковисцидоза (Е.Л. Амелина, С.А. Красовский)	337
Введение	337
Муколитическая ингаляционная терапия	338
Ингаляционная антибактериальная терапия	341
Заключение	343
Список литературы	344
Глава 19. Небулайзерная терапия илопростом при легочной гипертензии (С.Н. Авдеев)	349
Введение	349
Ингаляционный илопрост: основные свойства	350
Неконтролируемые исследования по изучению илопроста у больных легочной артериальной гипертензией	351

Использование илопроста при легочной артериальной гипертензии в качестве монотерапии	353
Использование илопроста при легочной артериальной гипертензии в виде комбинированной терапии	356
Долгосрочные исследования, посвященные илопросту, у пациентов с легочной артериальной гипертензией	357
Илопрост при легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких	359
Илопрост при легочной гипертензии у больных легочным фиброзом	360
Илопрост при легочной гипертензии у больных саркоидозом	362
Заключение	363
Список литературы	363
Глава 20. Ингаляционная терапия во время искусственной вентиляции легких (С.Н. Авдеев)	366
Введение	366
Дозированные аэрозольные ингаляторы	366
Небулайзеры	368
Оптимальная техника аэрозольной терапии во время искусственной вентиляции легких	371
Эффективность бронходилататоров во время искусственной вентиляции легких	376
Список литературы	378
Глава 21. Ингаляционная терапия во время неинвазивной вентиляции легких (С.Н. Авдеев)	381
Роль неинвазивной вентиляции легких в современной терапии	381
Общие принципы аэрозольной терапии во время респираторной поддержки	382
Особенности неинвазивной вентиляции легких	385
Доклинические исследования	387
Клинические исследования	390
Методы оптимизации и безопасности аэрозольной терапии во время неинвазивной вентиляции легких	393
Заключение	394
Список литературы	394

ДОЗИРОВАННЫЕ ПОРОШКОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ

С.Н. Авдеев

ВВЕДЕНИЕ

Дозированный порошковый ингалятор представляет собой устройство, которое доставляет лекарственный препарат в ДП пациента в виде сухого порошка [1, 2]. ДПИ соответствуют большинству критериев «идеальных» устройств доставки [3]: так, в ДПИ не применяются пропелленты, они предлагают упрощение техники ингаляции, улучшают процесс синхронизации пациента с ингалятором и комплаенс к терапии, обеспечивают достаточно высокую депозицию препарата в легких, уменьшают вариабельность ингаляционных доз, риск развития локальных и системных побочных эффектов и, наконец, значительно улучшают состояние пациентов [4–7]. Более того, наиболее современные устройства отвечают самым высоким требованиям пациента, так как для подготовки к ингаляции необходимо минимальное число шагов.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ

Официально первым ДПИ считается ингалятор Spinhaler (Rhone-Pulenc Rorer) (рис. 6.1, см. цв. вклейку), созданный с целью обеспечения доставки в легкие высоких доз кромоглициевой кислоты (Кромогликата натрия*) [8]. Однако следует признать, что порошковые ингаляционные системы были известны уже довольно давно. Например, в 1889 г. в Англии F.A. Roe запатентовал устройство, предназначенное для ингаляции тонкодисперсного порошка карболовой кислоты (фенола), — Carbolic smoke ball (рис. 6.2, см. цв. вклейку) [9]. Ингаляции лекарственного препарата проводилась через нос или рот больного и использовались как для лечения БА и сенной лихорадки, так и для профилактики простудных заболеваний. В 40-е годы прошлого столетия были известны два ДПИ со сходными названиями — Aerohalor применялся для ингаляции пенициллина (рис. 6.3, см. цв. вклейку) [10],

и Aerohaler — для ингаляции изопреналина [11]. К сожалению, данные устройства очень недолго использовались в ингаляционной терапии.

Настоящий интерес к ДПИ значительно возрос только после появления в 1971 г. ингалятора Spinhaler. Оказалось, что новый тип устройств доставки аэрозоля позволяет успешно решить проблему координации «больной–ингалятор», так как в основе работы ДПИ был заложен принцип высвобождения лекарственного препарата в ответ на инспираторное усилие больного (активация вдохом). Достоинствами ДПИ являются их портативность, компактность, удобство и относительная простота (не у всех моделей!) [4, 7, 12]. Кроме того, бурному развитию новых ДПИ способствовало создание мультинационального соглашения, направленного на ограничение производства и использования фреонов (Монреальский протокол), так как ДПИ справедливо рассматривались как важнейшая альтернатива традиционным СФС-ингаляторам. В подавляющем большинстве случаев ДПИ применяются для терапии заболеваний ДП, таких как БА, ХОБЛ, хронический бронхит, МВ и др. [10]. Однако в настоящее время ДПИ также используются и для других целей, например доставки в организм пациента таких препаратов, как протеины, пептиды, вакцины [13].

ТИПЫ ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ

В настоящее время используется два основных дизайна ДПИ. Первый известен как «пассивный, управляемый пациентом, дизайн», который зависит от инспираторного усилия пациента, то есть для ингаляции аэрозоля сухого порошка необходим адекватный инспираторный поток, создаваемый пациентом. Второй дизайн — «активный, или со вспомогательной энергией», то есть данный тип ДПИ не требует от пациента создания высокого инспираторного потока [14].

Согласно предложению некоторых экспертов, все ДПИ могут быть разделены на три генерации [15]: 1-я — однодозовые ДПИ; 2-я — мультidosовые ДПИ; 3-я — ДПИ «со вспомогательной энергией». В табл. 6.1 приведены примеры ДПИ всех трех генераций.

В **однодозовых** ДПИ активный препарат находится внутри желатиновой капсулы, которая перед каждой ингаляцией перфорируется специальными иглами. К классу однодозовых капсульных ДПИ относятся как более ранние модели (Rotahaler и Spinhaler), так и более современные (Aerolizer, Novartis; Handihaler, Boehringer Ingelheim, Breezhaler, Novartis) (рис. 6.4, см. цв. вклейку). Достоинства капсульных моделей ДПИ: точность дозирования (хорошая равномерность дозы)

Таблица 6.1

Характеристики различных дозированных порошковых ингаляторов (генерации)

Гене-рации	Пример	Источник энергии	Дозирование	Фракция респирабельных частиц (<5 мкм от отмеренной дозы)
1-я	Handihaler Breezhaler	Инспираторный поток	Однодозовые: капсулы	До 97%
2-я	Turbuhaler Мультидиск NEXThaler	Инспираторный поток	Мультидозовые: резервуар или отмеренные дозы (блистеры)	30–50%
3-я	MicroDose Exubera Aspirair Staccato	Электрическая вибрация. Сжатый воздух. Тепло	Мультидозовые: отмеренные дозы	50–90%

препарата, компактный размер устройств, защита лекарственной субстанции от влажности, возможность назначения большой дозы препарата (до 20–30 мг) и низкая стоимость ингалятора [16]. К недостаткам можно отнести неудобство, связанное с частой заправкой ингалятора, и технические проблемы: неадекватное вскрытие капсулы, застревание капсулы в камере ингалятора и возможность ингаляции частиц капсулы [17].

Как правило, капсула вставляется в ингалятор перед началом каждой ингаляции. Необходимость заправки ДПИ перед каждой ингаляцией не является большой проблемой при ингаляции бронхолитиков пролонгированного действия — формотерола (Форадил Aerolizer) или тиотропия бромид (Спирива HandiHaler), когда использование ингалятора требуется не чаще 1–2 раз в сутки, однако может вызвать достаточные неудобства при более частом использовании ДПИ с другими препаратами, требующими ингаляции чаще 3 раз в сутки [16].

Высокие дозы препаратов обычно используются с однодозовыми устройствами многократного применения, так как упаковка высоких доз в мультидозовые ингаляторы приведет к значительному увеличению их размеров. Примерами однодозовых устройств многократного использования являются ДПИ для доставки антибактериальных препаратов — Тоби Подхалер (тобрамицин) и Colobreathe Turbospin (колистиметат натрия) (рис. 6.5, см. цв. вклейку). Эти два устройства специально созданы для доставки высоких доз препаратов (обычно

более 100 мг). В Тоби Подхалер каждая доза (112 мг) упакована в 4 капсулы по 28 мг [18]. Таким образом, пациент последовательно производит ингаляции из 4 капсул. В ДПИ Colobreathe Turbospin препарат массой 125 мг помещен в одну капсулу [19]. Для опорожнения одной капсулы обычно требуются несколько повторных ингаляций. Такой же сценарий описывает ингаляции с помощью другого ДПИ — Orbital, где для доставки дозы порошка 200 мг требуется несколько ингаляций [20]. При использовании ДПИ Orbital обычно требуется менее 10 ингаляций для достижения дозы более 90% для таких препаратов, как ципрофлоксацин или маннитол [20].

Мультидозовые ДПИ также делятся на два класса — мультидозовые резервуарные и мультидозовые дискретные (блистерные) [21]. В резервуарных ДПИ препарат находится в едином контейнере, а каждая ингаляционная доза отмеряется с помощью специального дозирующего устройства. Данный тип ДПИ отличается наибольшим удобством для больного: ингалятор содержит до 60–200 доз, требует минимальной подготовки для использования и может применяться в самых экстренных ситуациях. К мультидозовым резервуарным ДПИ относятся Turbuhaler, Easyhaler, Twisthaler и др. (рис. 6.6, см. цв. вклейку). Условные недостатки резервуарных ДПИ — вариабельность дозы, ограничение дозы размером резервуара и более высокая стоимость [2, 3]. Кроме того, проблемой данного класса ДПИ является их влажочувствительность. Абсорбция влаги из окружающей среды или во время использования ингалятора пациентом может повлиять на взаимодействие между частицами препарата или носителя и значительно уменьшить генерацию респираторного аэрозоля [2, 12, 21, 22].

Компромиссом между капсульными и резервуарными ДПИ являются мультидозовые блистерные ДПИ, в которых используется несколько запечатанных в блистеры доз: в виде диска — Diskhaler (4 и 8 доз), полоски — Мультидиск/Diskus (60 доз), Ellipta (30 доз) и др. (рис. 6.7, см. цв. вклейку). Блистерные ингаляторы успешно решают проблему протекции лекарственной субстанции от влаги и обеспечивают хорошую точность дозирования [21].

Активные ДПИ имеют преимущество перед пассивными ДПИ: их функционирование практически не зависит от инспираторного потока пациента [23]. Именно поэтому эти устройства могут использоваться у пациентов с серьезно нарушенной легочной функцией или значительно уменьшенным легочным объемом, что важно для детей, пожилых или при тяжелых заболеваниях легких (МВ и др.). Активные ДПИ

имеют удобный портативный дизайн (рис. 6.8, см. цв. вклейку), но их относительно высокая стоимость препятствует их более широкому продвижению в реальную практику [23, 24].

В активных ДПИ для диспергирования порошкового препарата используется внешний источник энергии, поэтому эффективность продукции аэрозоля такими ДПИ не зависит от инспираторного усилия пациента [23, 24]. Дисперсия может быть достигнута с помощью сжатого воздуха, электрических вибраций или механической крыльчатки. Для такого ДПИ, как *Aspirair*, использующего в качестве внешнего источника сжатый воздух, фракция респирабельных частиц (FPF) превышает 70% [25]. В мультидозовых ДПИ также может использоваться активный дисперсионный механизм. Активный ДПИ *MicroDose* способен создавать FPF в пределах 50–70% для многих препаратов, которые были использованы для ингаляции с помощью данного ДПИ, — инсулина, фениламина, нитрендипина, атропина и др. [24, 26].

Еще один пример активных ДПИ — устройство *Staccato*, использующее уникальную термальную систему для быстрого согревания и испарения тонкой пленки препарата [27]. При выполнении ингаляции пациентом пары конденсируются в форму частиц чистого препарата, депозиция которого происходит в области альвеол, что обеспечивает очень быструю системную абсорбцию препарата. При использовании *Staccato* аэрозольные частицы имели ММАД около 2 мкм, и этот размер не зависел от таких условий, как температура, влажность и ориентация устройства. Величина FPF составляла 85–90% [28]. В другом исследовании было показано, что даже при высоком инспираторном потоке орофарингеальная депозиция препаратов при использовании *Staccato* не превышает 11% [27]. Низкая депозиция в верхних отделах ДП — принципиальный фактор, определяющий междозовую вариабельность, то есть данный показатель является желательным атрибутом для достижения высокой клинической эффективности ингаляционных препаратов, направленных на преимущественную депозицию в дистальных отделах ДП и высокую системную абсорбцию [29]. Таким образом, ДПИ *Staccato* представляет собой новое направление использования ингаляционных устройств для достижения быстрой высокой системной абсорбции препаратов. В настоящее время *Staccato* используется для доставки антипсихотического препарата локсапина для терапии ажитации у взрослых пациентов с шизофренией или биполярными расстройствами [30].

ДОЗИРОВАННЫЕ ПОРОШКОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ ДЛЯ ОДНОКРАТНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

При условии назначения лишь небольшого числа ингаляций, например, при лечении некоторых инфекций, могут применяться ингаляторы для однократного использования. Один из них — ДПИ TwinCaps (рис. 6.9, см. цв. вклейку), который используется для назначения длительно действующего ингибитора нейраминидазы ланинамивира (Inavir) для терапии гриппа. Кроме того, такие устройства могут быть использованы для доставки вакцин [31]. Ингаляторы для однократного использования могут минимизировать риск распространения инфекций. ДПИ такого типа (Twincer) используются, например, когда назначается антибиотик колистиметат натрия (Колистин[®]) (см. рис. 6.9 на цв. вклейке) для лечения хронической инфекции у больных МВ [32]. ДПИ Twincer создан на основе технологии множественной сепарации воздуха [33] и характеризуется достаточно высоким потенциалом создания аэрозоля (FPF — 58–67%) по сравнению с другими ДПИ, содержащими лактозу [33, 34].

В настоящее время стоимость и правильное использование устройств — ключевые факторы для ингаляторов однократного применения, и данная проблема решается с помощью упрощенного дизайна упомянутых устройств. Например, Twincer состоит из трех пластиковых частей, а TwinCaps — из двух, что делает их производство более простым и дешевым.

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ

ДПИ используют лекарственное вещество в сухом виде (порошок), которое с помощью энергии вдоха пациента доставляется в его ДП. Все ДПИ содержат четыре основных функциональных элемента: контейнер с порошком, система для дозирования препарата, система для дезинтеграции крупных частиц и загубник [21]. Функционирование всех известных ДПИ зависит от усилия пациента, его инспираторного потока, необходимого для того, чтобы «поднять» дозу препарата из резервуара (капсулы, блистера). Кроме того, инспираторный поток нужен для дезагрегации порошка на более мелкие аэрозольные частицы. Чем выше инспираторный поток пациента, тем выше пропорция РЧ (то есть частиц с ММАД < 5 мкм) и тем больше доза препарата достигает легких [35].

Основной технологической проблемой ДПИ является различие размеров частиц, которые могут достигнуть ДП (размер <5 мкм), и частиц, необходимых для оптимального функционирования самого ДПИ (размер около 30–300 мкм, чаще — 50–150 мкг). Препарат в ингаляторе не может существовать в виде частиц требуемого размера, так как благодаря электростатическим и ван-дер-ваальсовым силам мелкие частицы собираются в крупные агрегаты.

В ДПИ препарат находится в большинстве случаев в соединении с носителем — моногидратом лактозы [16]. Связи между носителем (крупными частицами) и препаратом (мелкими частицами) не такие сильные, как между самими мелкими частицами, и поэтому комплекс «препарат–носитель» легче разрушается с помощью систем дезинтеграции (например, экран или решетка) (рис. 6.10).

Другой путь решения проблемы агрегации частиц препарата — способ формирования микросфер из частиц 2–4 мкм. Данный метод используется в ДПИ Turbuhaler, причем препарат может находиться либо в чистом виде (Пульмикорт[®]), либо в смеси с микронизированной лактозой (Симбикорт Турбухалер[®]), лактоза в данном случае используется не в качестве носителя, а для моделирования сфер препарата [36]. Сферы практически полностью дезинтегрируются турбулентными потоками при прохождении через спиральные каналы ингалятора.

Создающиеся во время дезинтеграции РЧ сухого вещества аэродинамически более стабильны по сравнению, например, с частицами дозированного ингалятора, так как транспортируются в легкие со скоростью потока окружающего воздуха, а не со скоростью струи пропеллента,



Рис. 6.10. Схема дезинтеграции микронизированных частиц препарата от кристаллов носителя с помощью дезинтегрирующего устройства

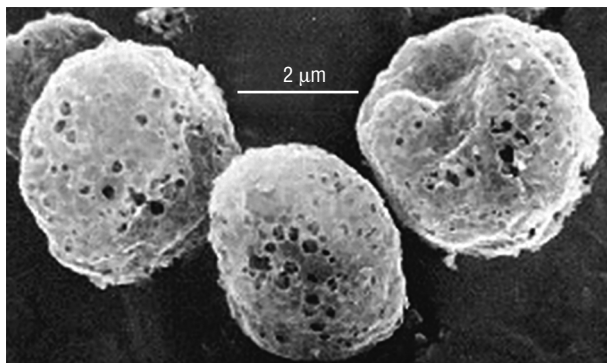


Рис. 6.11. Полые порозные частицы PulmoSphere

не меняют своего размера и формы после высвобождения из устройства и поэтому обеспечивают большую депозицию препарата в легких. Частицы, которые не подверглись микронизации, в том числе и с носителем, оседают в ротоглотке, причем для ДПИ орофарингеальная депозиция по-прежнему остается довольно значимой проблемой (50–80%) [2, 3, 16].

Наконец, третьим способом приготовления сухого порошка для ингаляторов является новая технология PulmoSphere, позволяющая моделировать размер ингаляционных частиц, их плотность и порозность [37]. В результате созданы частицы PulmoSphere, которые имеют форму пустой порозной сферы (рис. 6.11) и состоят из активного препарата и эксципиента (фосфатидилхолина — компонента нормального сурфактанта). Благодаря низкой плотности, данные частицы обладают уникальными свойствами — их аэродинамический диаметр много меньше их геометрического диаметра, что обеспечивает их отличную депозицию в легких [38].

ИНСПИРАТОРНОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ

Эффективность ДПИ в основном зависит от инспираторного потока, генерируемого пациентом, и от внутреннего сопротивления устройства. Эти два фактора влияют на конечную дозу препарата, на дезагрегацию и на дисперсию порошка, пенетрацию препарата в ДП и в конечном счете на эффективность терапии. В настоящее время все больше и больше ДПИ доступны для клинического использования,

однако все они различаются между собой по своим конструктивным особенностям, которые не всегда правильно трактуются при их использовании в реальной практике.

Необходимо помнить, что достаточно большая доля больных в реальной жизни не способна провести эффективный ингаляционный маневр. Особенно это касается пациентов с ХОБЛ, что в значительной степени связано с их нарушенными когнитивными функциями [39], а также с тяжестью персистирующей обструкции ДП. Значимость этого феномена является основанием для выбора наиболее подходящего ДПИ [39, 40].

Все ДПИ отличаются между собой по внутреннему сопротивлению (константе, зависящей от оригинального конструктивного дизайна каждого устройства), которое может быть измерено по величине падения давления в устройстве (табл. 6.2).

При сравнении ДПИ, наиболее часто используемых в клинической практике, можно сказать, что Handihaler, Easyhaler и Twisthaler относятся к классу ДПИ с высоким сопротивлением, Turbohaler, Мультидиск/Diskus, Ellipta, Novolizer и Genuair — к ДПИ со средним сопротивлением, а Aerolizer и Breezhaler — к ДПИ с низким сопротивлением (табл. 6.3) [41, 42].

Таблица 6.2

Основные классы дозированных порошковых ингаляторов, основанные на внутреннем сопротивлении и падении давления внутри устройств

Виды дозированных порошковых ингаляторов	Падение давления внутри устройств
ДПИ с низким сопротивлением	<5 Мбар 1/2 л/мин ⁻¹
ДПИ со средним сопротивлением	5–10 Мбар 1/2 л/мин ⁻¹
ДПИ с высоким сопротивлением	>10 Мбар 1/2 л/мин ⁻¹

Таблица 6.3

Внутреннее сопротивление и инспираторный поток через устройства — наиболее часто используемые дозированные порошковые ингаляторы (Krüger P., Ehrlein B., Zier M. et al., 2014)

Дозированный порошковый ингалятор	Инспираторное сопротивление ДПИ, кПа ^{0.5} л/мин	Инспираторный поток, л/мин
Breezhaler	0,017	111
Aerolizer	0,019	102

Окончание табл. 6.3

Дозированный порошковый ингалятор	Инспираторное сопротивление ДПИ, кПа ^{0,5} л/мин	Инспираторный поток, л/мин
Ellipta	0,027	74
Novolizer	0,027	72
Мультидиск/Diskus	0,027	72
Genuair	0,031	64
NEXThaler	0,036	54
Turbohaler	0,039	54
Handihaler	0,058	37
Twisthaler	0,044	47
Easyhaler	0,050	41

Примечание: ДПИ — дозированный порошковый ингалятор.

Другими словами, на функционирование каждого ДПИ основное влияние оказывают только две движущие силы: 1) инспираторный поток, генерируемый пациентом, и 2) турбулентность, образующаяся внутри устройства, которая исключительно зависит от оригинальных технических характеристик устройства [41, 43]. Только эти факторы способны повлиять на дезагрегацию дозы препарата, диаметр ингаляционных частиц, постоянство и вариабельность дозы.

В частности, с одной стороны, инспираторный поток, генерируемый пациентом, представляет собой единственную активную силу (и пассивную силу для устройства), способную создать микродисперсию порошкового препарата для ингаляции. С другой стороны, уровень инспираторного потока зависит от состояния ДП и легких пациента, частично от внутреннего сопротивления устройства.

Во время инспираторного маневра правильный баланс между этими двумя силами является клиническим фактором, который определяет эффективность пары «молекула–ингалятор». Чем выше инспираторный поток, тем выше дисперсия порошка, создающая РЧ, даже если высокий поток приводит к импакционной потере препарата в проксимальных ДП и соответственно к более низкой дозе, достигающей нижних ДП [41, 44]. С другой стороны, более низкий инспираторный поток

приводит к более глубокой легочной депозиции порошкового препарата, даже если очень низкий поток (который может быть у наиболее тяжелых пациентов) может ограничивать депозицию из-за нарушения дезагрегации и дисперсии порошка.

Очевидно, что изменения этих двух сил могут быть достигнуты только при изменении характеристик дизайна оригинального ДПИ. В частности, при использовании ДПИ со средним сопротивлением и дезагрегация, и микродисперсия порошкового препарата относительно не зависят от инспираторного потока пациента, так как движущая сила, зависящая от самого сопротивления ДПИ, способна к созданию турбулентности, требуемой для эффективной микродисперсии препарата. В таких случаях скорость частиц ниже, распределение препарата в легких лучше, и вариабельность эффективной ингаляционной дозы существенно ниже, что приводит к более высокой доставке препарата [45].

В противоположность этому, при использовании ДПИ с низким сопротивлением единственной движущей силой для дезагрегации и микродисперсии ингаляционного препарата является инспираторный поток пациента (роль турбулентности, продуцируемой сопротивлением, в этом случае незначительна), который зависит от ограничения воздушного потока и тяжести заболевания. Как следствие, требуемый режим турбулентности может быть достигнут только при повышении инспираторного потока, который часто является критическим ограничением для пациентов с тяжелой бронхиальной обструкцией [1]. В данных обстоятельствах вариабельность дозы значительно выше и эффективная ингаляционная доза может существенно отличаться от заявленной, в том числе и из-за более высокого орофарингеального столкновения.

Довольно часто клиницисты не понимают концепцию, которая является ключевой для интерпретации событий и для принятия решения о том, какой ДПИ более всего подходит для пациента в реальной практике. Другими словами, ДПИ с низким сопротивлением не должны автоматически ассоциироваться с концепцией «наиболее эффективных ДПИ», потому что в этих ситуациях от пациентов требуется создание высоких инспираторных потоков, что не всегда достигается при выраженной бронхиальной обструкции [40, 43].

К сожалению, данная концепция недостаточно правильно объясняется во врачебной аудитории, что приводит к тому, что понятие «низкое сопротивление» связывают с «простотой» использования ДПИ. Нежелание производителя лучше объяснить особенности своего устройства также приводит к игнорированию этих аспектов. Сценарии выбора ДПИ в реальной практике становятся еще более запутанными по мере

появления на фармакологическом рынке новых ингаляционных устройств. Разнообразие внутреннего сопротивления ДПИ должно обязательно приниматься во внимание, так как функционирование ДПИ и их терапевтическая эффективность значительно зависят от этой характеристики [40, 43].

Для более полного понимания возможностей ДПИ следует ориентироваться на их характеристики, полученные при стандартных условиях (при падении давления на 4 кПа), такие как инспираторное сопротивление устройства и инспираторный поток, а также вариабельность функционирования ДПИ [41]. В соответствии с приведенной выше концепцией ДПИ с низким сопротивлением требуют более высоких инспираторных потоков для обеспечения эффективного высвобождения препарата и характеризуются наибольшей вариабельностью доставки РФ препарата (см. табл. 6.2).

В частности, Breezhaler — ДПИ с низким внутренним сопротивлением (около 0,017 кПа 0,5 л/мин), требует наибольшего инспираторного потока, в среднем 111 л/мин (минимум 102 л/мин, максимум 117 л/мин). Более того, данный ДПИ характеризуется средним падением давления на 2,5–4 кПа и высокой вариабельностью доставленной дозы (стандартное отклонение (СО) более 4%) [41]. Подобные свойства присущи и другому ДПИ с низким сопротивлением — Aerolizer (см. табл. 6.2).

Несмотря на то что ДПИ с низким сопротивлением часто описывают как наиболее простые и наиболее удобные устройства для пациента, они требуют высокого инспираторного потока, который не всегда достигается. Причина — роль других возможных сил, нужных для дезагломерации (таких как внутреннее сопротивление ДПИ), в данной ситуации относительно небольшая, и наиболее важным фактором здесь является высокий инспираторный поток больного [1, 43]. На практике при использовании ДПИ с низким сопротивлением пациенту иногда требуется повторение ингаляционного маневра для полного опорожнения препарата из капсулы, особенно у наиболее тяжелых пациентов.

ДПИ, которые характеризуются средним внутренним сопротивлением, имеют более предсказуемые характеристики. Например, Novolizer, Мультидиск/Diskus и Genuair, которые имеют внутренние сопротивления 0,027, 0,027 и 0,031 кПа 0,5 л/мин соответственно, требуют более низких инспираторных потоков для эффективного приведения в действие (72, 72 и 64 л/мин соответственно) (см. табл. 6.2). Соответствующее падение давления составляет 6,6–9,5 кПа, а вариабельность доставленных доз довольно низкая, СО для Genuair составляет менее 1% [41]. ДПИ со средним сопротивлением сочетают преимущества воз-

возможности достижения более низких инспираторных потоков и продукции эффективной респираторной фракции препарата. Эти характеристики очень важны в условиях использования пациентами с выраженной бронхиальной обструкцией, для которых необходимость генерации высоких инспираторных потоков может явиться серьезным препятствием для получения необходимой аэрозольной терапии [1, 40, 43].

ДПИ с высоким сопротивлением (в диапазоне 0,035–0,058 кПа 0,5 л/мин), даже при условии более низких инспираторных потоков, также оказывают существенное влияние на генерацию аэрозольных частиц и дисперсию порошкового препарата [46, 47].

На рис. 6.12 показаны инспираторные профили двух разных пациентов [48]. В обоих случаях достигнут одинаковый пиковый инспираторный поток, но один пациент с самого начала сделал быстрый вдох (быстрое нарастание скорости инспираторного потока), а другой ускорял вдох постепенно (медленное нарастание скорости инспираторного потока). Показано, что до того, как отмеренная доза высвободится из ингалятора, внутри ингалятора происходит дезагрегация частиц, которая увеличивается при быстром нарастании скорости инспираторного потока [49]. Таким образом, МДФ будет выше, а ММАД меньше, если скорость инспираторного потока будет высокой с самого начала вдоха [49, 50]. Следовательно, необходимо проинструктировать пациента сразу делать мощный вдох.

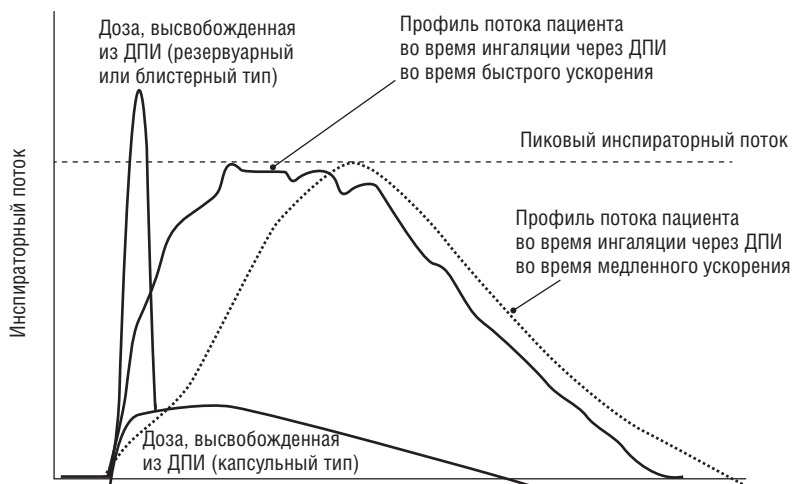


Рис. 6.12. Взаимосвязь между высвобождением дозы препарата из дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) и инспираторным маневром пациента (Chrystyn H., Price D., 2009)

На эти инспираторные профили на рис. 6.12 наложены графики высвобождения дозы из капсульного ДПИ и из ДПИ резервуарного или блистерного типа. Очевидно, что при ингаляции из ДПИ резервуарного или блистерного типа доза эмитируется раньше, чем из капсульного ДПИ. По этой причине при использовании капсульного ДПИ важен инспираторный объем пациента и необходимо сделать повторный вдох, чтобы убедиться, что пациент получил всю дозу препарата.

ДЕПОЗИЦИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ

Один из основных параметров эффективности ингаляционного устройства — депозиция препарата в дыхательных путях. Легочная депозиция определяется как отношение дозы препарата, поступившего в легкие, к номинальной дозе (то есть указанной на ингаляторе) [51]. Легочная депозиция обычно определяется в исследованиях *in vivo* при изучении распределения препарата, меченного радиоактивной меткой, с помощью скинтиграфии, реже используются фармакокинетический метод (основанный на измерении концентрации препаратов в сыворотке и моче) и современные методы имидж-диагностики [однофотонная эмиссионная компьютерная томография (single-photon emission computerized tomography — SPECT), позитронно-эмиссионная — PET] [52]. При использовании различных ДПИ депозиция находится в пределах от 5 до 40%.

Существует четкая зависимость между размерами аэрозольных частиц и величиной легочной депозиции препарата: по данным В. Olsson, процент депонированного препарата оказался прямо пропорционален РФ препарата (то есть процент доли частиц с ММАД <5 мкм) [53]. Например, более высокая легочная депозиция при использовании Turbuhaler по сравнению с Мультидиском/Diskus (примерно в 2–3,4 раза) [54, 55] может быть объяснена тем фактом, что РФ значительно выше у Turbuhaler по сравнению с Мультидиском/Diskus (примерно в 2–2,5 раза) [56, 57]. По данным фармакокинетических исследований, сывороточные концентрации препаратов значительно выше при использовании ДПИ с высокой легочной депозицией (Turbuhaler, Easyhaler) [58, 59].

Скорость ингаляции — еще один критический фактор, определяющий эффективность ингаляционной терапии, так как частицы малых размеров (диаметром 1–2 мкм) демонстрируют сравнимый эффект, независимо от скорости ингаляции, в то время как препараты с более крупными частицами (диаметром 3–6 мкм) проявляют большую эффективность при более низкой скорости ингаляции [60–62].

Существует зависимость между легочной депозицией и клиническим эффектом препарата. Для бронхорасширяющих препаратов эта зависимость линейная, так, например, Borgström и соавт. при сравнении эффектов тербуталина показали, что различие легочной депозиции в 2 раза (дозированный ингалятор и Turbuhaler) приводит примерно к таким же различиям в бронхорасширяющем эффекте препарата [63]. В работе Goldberg и соавт. также было показано, что ингаляционная система, обеспечивающая легочную депозицию препарата в 4 раза по сравнению с дозированным ингалятором (соответственно 40 и 10%), позволяет уменьшить дозу препарата примерно в 4 раза [64].

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Другой проблемой ДПИ, связанной с инспираторным усилием больного, является более высокая вариабельность высвобождаемой дозы препарата. Например, Newman и соавт. показали, что при использовании Turbuhaler легочная депозиция тербуталина составляла 35% при инспираторном потоке 60 л/мин и 8,9% при потоке 15 л/мин [65]. Эффективность Aerolizer также зависит от величины потока: в исследовании *in vitro* Zanen и соавт. показали снижение фракции РЧ в связи с уменьшением инспираторного потока: ММАД аэрозольных частиц составлял 7,2 и 5,3 мкм при потоках 40 и 80 л/мин соответственно [66]. Доставленная доза через Мультидиск/Diskus оказалась постоянной при значениях инспираторного потока от 30 до 90 л/мин, однако РФ аэрозоля снизилась от 21% при потоке 60 л/мин до 16% при потоке 28,3 л/мин [67].

Важная характеристика ДПИ — постоянство дозы на протяжении всего периода его использования. Колебание дозы высвобождаемого препарата не должно выходить за пределы 80—120% указанной дозы. Все современные ДПИ обязательно проходят испытания на соблюдение «аккуратности» дозы, например хорошую воспроизводимость дозы препарата установили при тестировании Мультидиск/Diskus [68], Turbuhaler [69] и других ДПИ.

ПРЕДПОЧТЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Основные качества ДПИ, на которые обращает внимание потребитель, — простота и удобство. Самым сложным ДПИ является Diskhaler, использование которого требует выполнения сложного 5-ступенчатого алгоритма. Наиболее просты в использовании Easyhaler, Clickhaler

и Airmax, которые по своей форме напоминают ДАИ, и процедура ингаляции через них требует тех же навыков, как при использовании ДАИ — встряхивание устройства и нажатие на дно устройства (при использовании Airmax — просто открывание мундштука) с последующим вдохом. Относительно недавно появились и так называемые интуитивные ингаляторы, особенность которых — максимальная простота и понятность использования устройств для пациентов. Пример интуитивного ДПИ — ингалятор Spiromax, техника использования которого предельно проста и интуитивно понятна для пациента: «открыл—вдохнул—закрыл» [70].

Такой фактор, как наличие цифрового счетчика доз (Мультидиск/Diskus, Easyhaler, Clickhaler, Novolizer, Turbuhaler), также значительно облегчает использование ДПИ и улучшает комплаенс больных к ингаляционной терапии [71, 72].

Опубликовано довольно большое число исследований, в которых сравнивали предпочтение пациента при использовании различных типов ингаляционных устройств. Как правило, больные на первое место по простоте использования ставят дозированные ингаляторы, активируемые вдохом и ДПИ [73]. Что касается сравнений предпочтений больного в выборе ДПИ, то здесь зачастую можно встретить противоречивые данные. Например, при сравнении Мультидиска/Diskus и Turbuhaler в некоторых исследованиях больные отдавали предпочтение Мультидиску [74], в других — Turbuhaler [75], в третьих не было достоверных преимуществ между данными ДПИ [71, 76]. В такой ситуации необходимо обращать внимание на то, какая компания спонсировала научное исследование, и отдавать предпочтение результатам независимых испытаний. Одним из наиболее объективных инструментов для сравнения различных ингаляторов является Опросник удовлетворенности и предпочтений пациента (Patient satisfaction and preference questionnaire for inhalation devices, PASAPQ) [77].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dal Negro R.W. Dry powder inhalers and the right things to remember: a concept review // *Multidiscip. Respir. Med.* 2015. Vol. 10. P. 13. doi: 10.1186/s40248-015-0012-5.
2. Newman S.P., Busse W.W. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance // *Respir. Med.* 2002. Vol. 96. P. 293–304.
3. O'Connor B.J. The ideal inhaler: design and characteristics to improve outcomes // *Respir. Med.* 2004. Vol. 98, suppl. A. P. S10–S16.

4. Crompton G.K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers // *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1982. Vol. 119. P. 101–104.
5. Jackson W.F. *Inhalers in Asthma. The New Perspective.* Harwell, Oxfordshire : Clinical Vision, 1995. P. 1–56.
6. Brocklebank D., Ram F., Wright J., Barry P. et al. Comparison of effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airway disease: a systematic review of the literature // *Health Technol. Assess.* 2001. Vol. 5. P. 1–149.
7. Terzano C. Dry powder inhaler and the risk of error // *Respiration.* 2008. Vol. 75. P. 14–15.
8. Bell J.H., Hartley P.S., Cox J.S.G. Dry powder aerosols. A new powder inhalation device // *J. Pharm. Sci.* 1971. Vol. 78. P. 176–180.
9. O'Callaghan C., Nebrink O., Vidgren M. The history of inhaled drug therapy // *Drug Delivery to the Lung* / eds H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G. Smaldone. New York : Marcel Dekker, 2001. P. 1–20.
10. Anderson P.J. Delivery options and devices for aerosolized therapeutics // *Chest.* 2001. Vol. 120. P. 89S–93S.
11. Clark A.R. Medical aerosol inhalers: past, present and future // *Aerosol Sci. Technol.* 1995. Vol. 22. P. 374–391.
12. Цой А.Н. Преимущества и недостатки приспособлений для индивидуальной ингаляционной терапии // *Пульмонология.* 1997. № 3. С. 71–74.
13. Fiel S.B. History and evolution of aerosolized therapeutics. Overview and introduction // *Chest.* 2001. Vol. 120. P. 87S–88S.
14. Zhou Q.T., Tang P., Leung S.S.Y., Chan J.G.Y. et al. Emerging inhalation aerosol devices and strategies: where are we headed? // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014. Vol. 75. P. 3–17.
15. Singh S., Kanbar-Agha F., Sharafkhaneh A. Novel aerosol delivery devices // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 36. P. 543–551.
16. Lavorini F., Pistolesi M., Usmani O.S. Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology // *Multidiscip. Respir. Med.* 2017. Vol. 12. P. 11.
17. Nielsen K.G., Skov M., Klug B., Ifversen M., Bisgaard H. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P. 2105–2109.
18. Hofmann T. (ed.). Optimized steroid delivery in severe and pediatric asthma: improved compliance and efficacy // *Abstracts: International Society for Aerosols in Medicine.* North Carolina, USA : Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery, 2013.
19. Mainz J.G., Canisius S., Shcheuch G., Mullinger B. et al. (eds). An open-label randomized pilot trial to evaluate tolerability, safety and applicability of budesonide inhalation suspension (BIS) delivered via AKIT JET in children aged 3–11 years with mild to moderate asthma // *Abstracts: International Society for Aerosols in Medicine.* North Carolina, USA : Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery, 2013.

20. Young P.M., Crapper J., Philips G., Sharma K. et al. Overcoming dose limitations using the orbital multi-breath dry powder inhaler // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2014. Vol. 27. P. 138–147.
21. Borgstrom L., Bisgaard H., O'Callaghan C., Pedersen S. Dry-powder inhaler // *Drug Delivery to the Lung* / eds H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G.C. Smaldone. New York : Marcel Dekker; 2002. P. 421–448.
22. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // *PMЖ.* 2002. Т. 10, № 5. С. 255–261.
23. Chan J.G.Y., Wong J., Zhou Q.T., Leung S.S.Y. et al. Advances in device and formulation technologies for pulmonary drug delivery // *AAPS PharmSci-Tech.* 2014. Vol. 15. P. 882–897.
24. Zhang X., Ma Y., Zhang L., Zhu J. et al. The development of a novel dry powder inhaler // *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 431. P. 45–52.
25. Morton D., Staniforth J. Systemic pulmonary delivery: success through integrated formulation and device development // *Pulmonary Delivery: Innovative Technologies Breathing New Life into Inhalable Therapeutics* / ed. G. Furness. East Sussex, UK : Furness, 2006.
26. Corcoran T.E., Venkataramanan R., Hoffman R.M., George M.P. et al. Systemic delivery of atropine sulfate by the microdose dry-powder inhaler // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2013. Vol. 26. P. 46–55.
27. Dinh K.V., Myers D.J., Noymer P.D., Cassella J.V. In vitro aerosol deposition in the oropharyngeal region for Staccato® Loxapine // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010. Vol. 23. P. 253–260.
28. Dinh K., Myers D.J., Glazer M., Schmidt T. et al. In vitro aerosol characterization of Staccato® Loxapine // *Int. J. Pharm.* 2011. Vol. 403. P. 101–108.
29. Borgstrom L., Olsson B., Thorsson L. Degree of throat deposition can explain the variability in lung deposition of inhaled drugs // *J. Aerosol Med.* 2006. Vol. 19. P. 473–483.
30. Citrome L. Addressing the need for rapid treatment of agitation in schizophrenia and bipolar disorder: focus on inhaled loxapine as an alternative to injectable agents // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2013. Vol. 9. P. 235–245.
31. Friebel C., Steckel H. Single-use disposable dry powder inhalers for pulmonary drug delivery // *Expert Opin. Drug. Deliv.* 2010. Vol. 7. P. 1359–1372.
32. de Boer A.H., Hagedoorn P., Westerman E.M., Le Brun P.P.H. et al. Design and in vitro performance testing of multiple air classifier technology in a new disposable inhaler concept (Twincer®) for high powder doses // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006. Vol. 28. P. 171–178.
33. de Boer A.H., Hagedoorn P., Woolhouse R., Wynn E. Computational fluid dynamics (CFD) assisted performance evaluation of the Twincer™ disposable high-dose dry powder inhaler // *J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 64. P. 1316–1325.
34. Grasmeijer F., Hagedoorn P., Frijlink H.W., de Boer A.H. Characterisation of high dose aerosols from dry powder inhalers // *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 437. P. 242–249.

35. Borgstrom L., Bondesson E., Moren F. et al. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7. P. 69–73.
36. Авдеев С.Н. Порошковые ингаляторы // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2004. № 4 (15). С. 36–42.
37. Edwards D.A., Hanes J., Caponetti G., Hrkach J. et al. Large porous particles for pulmonary drug delivery // *Science.* 1997. Vol. 276. P. 1868–1871.
38. Newhouse M.T., Hirst P.H., Duddu S.P., Walter Y.H. et al. Inhalation of a dry powder tobramycin PulmoSphere formulation in healthy volunteers // *Chest.* 2003. Vol. 124. P. 360–366.
39. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Tognella S., Briccolo F.P. et al. Extent and prevalence of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-obstructive bronchitis, and in asymptomatic smokers, compared to normal reference values // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 675–683.
40. Richter K. Successful use of DPI systems in asthmatic patients – key parameters // *Respir. Med.* 2004. Vol. 98, suppl. B. P. 522–527.
41. Krüger P., Ehrlein B., Zier M., Greguletz R. Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI) // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44, suppl. 58. Article ID 4635.
42. Compton C., Mc Bryan D., Bucchioni E., Patalano F. The Novartis view on emerging drugs and novel targets for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 26. P. 562–573.
43. Virchow J.C. Guidelines versus clinical practice – which therapy and which device // *Respir. Med.* 2004. Vol. 98, suppl. B. P. S28–S34.
44. Virchow J.C., Crompton G.K., Dal Negro R.W., Pedersen S. et al. Importance of inhaler devices in the management of airway diseases // *Respir. Med.* 2008. Vol. 102. P. 10–19.
45. Chrystyn H., Niederlaender C. The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. P. 309–317.
46. Al Showair R.A., Tarsin W.Y., Assi K.H., Pearson S.B. et al. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101. P. 2395–2401.
47. Janssen W., Van den Brande P., Hardeman E., De Langhe E. et al. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 31. P. 78–83.
48. Chrystyn H., Price D. What you need to know about inhalers and how to use them // *Prescriber.* 2009. Vol. 20. P. 47–52.
49. Everard M.L., Devadason S.G., Le Souef P.N. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler // *Respir. Med.* 1997. Vol. 91. P. 624–628.
50. Kamin W.E.S., Genz T., Roeder S. et al. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices

- depending on various inspiratory parameters // *J. Aerosol Med.* 2002. Vol. 15. P. 65–73.
51. Derom E., Thorsson L. Factors affecting the clinical outcome of aerosol therapy // *Drug Delivery to the Lung* / eds H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G. Smaldone G. New York : Marcel Dekker, 2002. P. 143–171.
 52. Everard M.L., Dolovich M.B. In vivo measurements of lung dose // *Drug Delivery to the Lung* / eds H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G. Smaldone G. New York : Marcel Dekker, 2002. P. 173–209.
 53. Olsson B. Can in vitro measurements predict the lung deposition of dry-powder inhalers? // *J. Aerosol Med.* 1997. Vol. 10. P. S13–S16.
 54. Dolovich M.B. New propellant-free technologies under investigation // *J. Aerosol Med.* 1999. Vol. 12, suppl. 1. P. S9–S17.
 55. Thorsson L., Edsbacker S., Kallen A., Lofdahl C. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 52. P. 529–538.
 56. Bisgaard H., Klug B., Sumby B.S., Burnell P.K. Fine particle mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 11. P. 1111–1115.
 57. Granlund K.M., Asking L., Lindblad T., Rollwage U. et al. An in-vitro comparison of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol in dry powder inhalers // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16, suppl. 31. P. 455s.
 58. Lipworth B.J., Clark D.J. Comparative lung delivery of salbutamol given via Turbuhaler and Diskus dry powder inhaler devices // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 53. P. 47–49.
 59. Lipworth B.J., Clark D.J. Lung delivery of salbutamol given by breath activated pressurized aerosol and dry powder inhaler devices // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 10. P. 211–214.
 60. Richter K. Severe asthmatic patients generate significantly different peak expiratory flows through two different drug powder inhalers // Poster at the European Respiratory Society Annual Meeting. Glasgow, Scotland, 2004.
 61. Munzel U., Marshall K., Fyrnis B., Wedel M. Variability of fine particle dose and lung deposition of budesonide delivered through two multidose dry powder inhalers // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21. P. 827–833.
 62. 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. P. 1497–1504.
 63. Borgström L., Derom E., Stahl E., Wahlin-Boll E. et al. The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 153. P. 1636–1640.
 64. Goldberg J., Freund E., Beckers B., Hinzmann R. Improved delivery of fenoterol plus ipratropium bromide using Respimat compared with a conventional metered dose inhaler // *Eur. Respir. J.* 2001. Vol. 17. P. 225–232.

65. Newman S.P., Moren F., Trofast E., Talae N. et al. Terbutaline sulphate Turbuhaler effect of inhaled flow rate on drug deposition and efficacy // *Int. J. Pharm.* 1991. Vol. 74. P. 209–213.
66. Zanen P., van Spiegel P.I., van der Kolk H., Tushuizen E. et al. The effect of the inhalation flow on the performance of a dry powder inhalation systems // *Int. J. Pharm.* 1992. Vol. 81. P. 199–203.
67. Hill L.S., Slater A.L. A comparison of the performance of two modern multi-dose dry powder asthma inhalers // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92. P. 105–110.
68. Prime D., Grant A., Slater A., Woodhouse R.A. A critical comparison of dose delivery characteristics of four alternative inhalation devices delivering salbutamol: pressurized metered dose inhaler, Diskus inhaler, Diskhaler inhaler and Turbuhaler inhaler // *J. Aerosol Med.* 1999. Vol. 12. P. 75–84.
69. Selroos O., Borgström L., Ingelf J. Performance of Turbuhaler (R) in patients with acute airway obstruction and COPD, and in children with asthma: understanding the clinical importance of adequate peak inspiratory flow, high lung deposition, and low in vivo dose variability // *Treat. Respir. Med.* 2006. Vol. 5. P. 305–315.
70. Canonica G.W., Arp J., Keegstra J.R., Chrystyn H. Spiromax, a new dry powder inhaler: dose consistency under simulated realworld conditions // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015. Vol. 28. P. 309–319.
71. van der Palen J., Klein J.J., Schildkamp A.M. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use // *J. Asthma.* 1998. Vol. 35. P. 147–152.
72. Wettengel R., Laurikainen K., Silvasti M., Toivanen P. et al. Therapeutic equivalence and acceptability of two multidose powder inhalers in the treatment of asthma // *Respiration.* 2000. Vol. 67. P. 77–82.
73. Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. EDICI // *Respir. Med.* 2000. Vol. 94. P. 496–500.
74. Serra-Batlles J., Plaza V., Badiola C., Morejion E.; Inhalation Devices Study Group. Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: a randomized crossover comparison of Diskus/Accuhaler with Turbuhaler // *J. Aerosol Med.* 2002. Vol. 5. P. 59–64.
75. van der Palen J, Klein JJ, Schildkamp AM. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use. // *J. Asthma.* 1998; Vol. 35 P. 147-52.
76. Giner J., Torrejon M., Ramos A. et al. Patient preference in the choice of dry powder inhalers // *Arch. Bronconeumol.* 2004. Vol. 40. P. 106–109.
77. Kozma C.M., Slaton T.L., Monz B.U., Hodder R. et al. Development and validation of a patient satisfaction and preference questionnaire for inhalation devices // *Treat. Respir. Med.* 2005. Vol. 4. P. 41–52.