

Достоинства и недостатки современных порошковых ингаляционных систем

И.В. Лещенко¹, И.И. Баранова²

¹Уральская государственная медицинская академия,

²Клиника пульмонологии МО "Новая больница", Екатеринбург

Основными устройствами для доставки ингаляционных ЛС являются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ). Они достаточно эффективны и часто используются в лечении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1-4]. Однако, при использовании ДАИ часто возникают ошибки в технике применения из-за неправильных объяснений врача или непонимания пациента [5-7].

В течение последнего десятилетия созданы различные системы доставки для порошкообразных ЛС, как альтернатива аэрозольным баллонам. Устройства для порошкообразных лекарств разработаны с учетом ошибок и трудностей в использовании ДАИ. Эти лекарства имеют различные формы хранения и выпускаются в капсулах, блистерах, существуют также ингаляционные системы с резервуарами для порошка. Исследования показали, что большинство пациентов способны правильно использовать порошковые ингаляторы (ПИ) и оценивают их применение положительно [8-10]. ПИ относятся к управляемому дыханием, поскольку, ЛС может высвободиться из ингалятора только во время активного вдоха большого. Они имеют более высокую воспроизводимость дозы, широкий возрастной диапазон, более высокий, чем в ДАИ, объем респираторной фракции. ПИ активируются вдохом и при ингаляции не требуют координации вдоха и нажатия ингалятора в отличие от ДАИ, применение которых вызывает затруднение у многих больных из-за невыполнения необходимой техники. Ограничения в их использовании, в некоторых случаях, связаны с отсутствием достаточной силы вдоха для обеспечения поступления в бронхи действенной дозы ЛС. Минимальная сила вдоха, которая требуется для эффективного действия доставляемого в нижние дыхательные пути препарата, зависит от типа ПИ. Одной из проблем ПИ является необходимость достаточно мощного вдоха для получения адекватной лекарственной дозы.

В настоящее время широко известны несколько видов ПИ, которые применяются в практической деятельности, а именно: Diskhaler®, Turbuhaler®, Diskus®. Способ упаковки лекарства и характеристики устройства влияют на требования к проведению процедуры и на необходимую мощность вдоха. Для характеристики эффективности ингаляторов различают 3 дозы: доза, отмеряемая ингалятором (metered dose) или фабрично расфасованная в капсулы или блистеры; доза, вводимая пациенту (delivered dose) или выходящая из ингалятора (emitted dose) и респираторная доза (respirable dose, fine particles dose), определяющая количество активного компонента, достигающего органа-мишени, т.е. бронхов.

При использовании однодозового капсульного ПИ (Diskhaler®), вводимая пациенту доза лекарства после прокола одного, четырех или восьми блистеров с ЛС, расположена на диске из металлической фольги. В широкомасштабных клинических испытаниях показано, что большинство пациентов хорошо справились с данным устройством и предпочитали его предыдущим средствам доставки β_2 -агонистов [9]. Установлено, что при применении Diskhaler® снижение пиковой скорости вдоха (PIFR) с 60 до 30 л/мин сопровождается уменьшением поступления в бронхиальное дерево респираторной дозы β_2 -агониста с 40 до 26% [11].

Turbuhaler® относится к мультидозовому ПИ и имеет резервуар для порошка, содержащий большое количество доз ЛС, например, 200 доз будесонида. В исследованиях показано, что PIFR при применении Turbuhaler® влияет на количество вдыхаемого лекарства из ингалятора [12, 13]. При обследовании 10 здоровых волонтеров установлено, что при ингаляции Turbuhaler® уменьшение PIFR с 58 до 36 л/мин приводит к снижению депозиции лекарства с 28 до 15% и его лечебного эффекта [12]. На основании проведенных исследований,

выявивших нижний предел PIFR для Turbuhaler® от 28,3 до 60,0 л/мин, можно предположить, что некоторые пациенты с ХОБЛ при использовании данного ПИ не смогут достичь достаточной PIFR для доставки препарата в дистальные отделы бронхов [12]. Установлено, что 17% больных из 100 обследованных с ХОБЛ со средними значениями объема форсированного выдоха (FEV1) 0,7 л и PIFR 53 л/мин при применении Turbuhaler® не смогли достигнуть необходимой PIFR=40 л/мин для получения адекватной дозы ЛС. Наиболее низкая величина PIFR у обследованных больных составила 28 л/мин [14].

Diskus® является мультидозовым блистерным ПИ. При применении Diskus® доза ЛС вводимая пациенту остается постоянной при потоке 30-90 л/мин [15]. Определено, что респираторная фракция ЛС, определяемая, как доля респираторной дозы по отношению к "отмеряемой", снижается с 21% при 60,0 л/мин до 16% при 28,3 л/мин [15].

HandiHaler® относится к новым ПИ. Ингалятор HandiHaler® создан для доставки во время вдоха порошкообразного М-холинолитика длительного действия (тиотропиума) из капсулы в бронхи, назначаемого по одной дозе один раз в день [16]. Сопротивление воздушному потоку при наличии капсулы с тиотропиумом составляет приблизительно 4 кПа, уровень воздушного потока 39 л/мин.

Применение HandiHaler® включает несколько последовательных действий:

- а) открыть защитный колпачок и мундштук,
- б) положить капсулу в камеру,
- в) закрыть мундштук,
- г) для протыкания капсулы нажать боковую кнопку,
- д) для поступления лекарственного препарата сделать вдох через мундштук,
- е) открыть мундштук и удалить использованную капсулу.

Одной из проблем ПИ является необходимость достаточно мощного вдоха для получения адекватной лекарственной дозы. Эффективное поступление лекарства зависит от мощности вдоха пациента. При пиковой скорости вдоха около 20 л/мин капсула вибрирует, создавая шум. Вибрация свидетельствует о том, что порошкообразное ЛС выходит из капсулы и попадает во вдыхаемый поток воздуха [17]. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что больные различной степени тяжести ХОБЛ способны генерировать необходимую PIFR при помощи HandiHaler®, что обеспечивает эффективное действие ЛС.

Лабораторная оценка "респираторной дозы и респираторной фракции"

Для оценки величины "респираторной фракции" ЛС in vitro, применялся каскадный импактор Андерсена МК II с соединителем, соответствующим USP (Andersen cascade impactor МК II) [17]. Методика анализа фракционных проб тиотропиума бромида, отобранных на каскадах импактора Андерсена МК II заключалась в следующем.

Респираторную фракцию определяли, как массу фракции частиц с аэродинамическим диаметром до 5,0 мкг. Две узкие трубки с внутренним диаметром 10 мм были припаяны к входной трубке таким образом, чтобы через них мог проходить воздушный поток с аэрозолем из ХандиХалера®. В соответствии со спецификациями каскадный импактор Андерсена работает при скорости потока не менее 28,3 л/мин. Учитывая, что для работы ХандиХалера® достаточно потока 20 л/мин, через две входные трубки в гортань подавали дополнительный поток со скоростью 8,3 л/мин. Поскольку дополнительный воздух подавался в гортань до места соединения, то можно допустить, что за счет дополнительного воздуха характеристика гортани (т.е. отложение частиц на стенках гортани в зависимости от размера) не изменялась. Для каждого определения использовали комплект из восьми капсул. Для каждого определения при заданной скорости потока проводили три измерения.

Клиническое исследование

Характеристика пациентов

В исследование включали больных с клиническим диагнозом ХОБЛ, с объемом форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) $\geq 15\%$ и $\leq 65\%$ от должного при отношении $ОФВ_1$ / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) $\leq 70\%$. Другими критериями включения были возраст старше 40 лет и стаж курения не менее 10 пачко-лет.

В исследование не включали больных с инфекциями верхних дыхательных путей в течение последней недели, наличием в анамнезе БА, аллергического ринита и атопических реакций. Также не включали больных с тяжелыми заболеваниями сердца и больных, перенесших торакотомию с резекцией легких. В зависимости от исходного значения $ОФВ_1$ больных по тяжести заболевания разделяли на три группы: $\geq 27\%$, 28 - 45% и 46- 65% от должного. В каждую группу включали 6 - 8 человек. Все больные подписывали информированное согласие, одобренное местным этическим комитетом.

Рисунок 1. Схема соединения устройства и пневмотахометра



Протокол

Всем больным проводили первичную спирометрию с помощью портативного электронного спирометра. По результатам трех попыток регистрировали наибольшее значение $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ. После первичного обследования и включения в исследование больных обучали пользоваться ХандиХалером® (рисунок 1). Скорость потока измеряли с ХандиХалером® и без него. В данном исследовании применяли пневмотахометр SurveyTach Pneumotach с программным обеспечением PLUS/sql (Warren E. Collins, Inc., Braitree, MA, 1994). ХандиХалер® подключали к соединительному устройству таким образом, чтобы цепь пациент - устройство - пневмотахометр была герметичной (рисунок 1).

Вначале пиковую скорость вдоха (ПСВд) измеряли без ХандиХалера®. Больного просили делать быстрый и глубокий вдох. Эту пробу повторяли дважды с интервалом примерно в две минуты. Затем больные пробоваали пользоваться ХандиХалером® без подключения к пневмотахометру, после чего пневмотахометром измеряли скорость воздушного потока, проходящего через ХандиХалер®. Координатор исследования вставлял капсулу плацебо в ХандиХалер® и прокалывал ее. ХандиХалер® устанавливали в соединительное устройство и подключали к пневмотахометру. Больных просили:

- 1) сделать максимально полный выдох (без ингалятора),
- 2) плотно обхватить мундштук губами и
- 3) медленно и глубоко вдохнуть через ХандиХалер®, при этом скорость должна быть достаточной чтобы услышать вибрацию капсулы.

Шаги 1 - 3 повторяли дважды с интервалом между измерениями примерно в 2 минуты. Координатор независимо от больного оценивал и записывал, была ли слышна вибрация капсулы.

Анализ данных

Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для

описательной статистики использовали максимальный показатель скорости вдоха из трех попыток. Связь между показателями спирометрии и скоростью вдоха оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Лабораторная оценка респираторной дозы и респираторной фракции

Лабораторная оценка отражала поступление лекарственного препарата при скорости вдоха не менее 20 л/мин (таблица 1). Коэффициент вариации составил 6%.

Полученные Chodosh S. и соавт. [17] результаты приведены в таблице 1.

Исследования *in vitro* показали, что даже при уровне PIFR 20 л/мин лекарство в необходимой дозе поступает в бронхиальное дерево. Коэффициент вариальности составил 6%. Вводимая пациенту доза ЛС являлась постоянной и не зависела от дыхательного потока пациентов при величине PIFR от 20 до 60 л/мин. Респираторная доза ЛС и ее фракция были постоянными при PIFR от 28,3 до 60 л/мин. При уменьшении PIFR с 28,3 до 20,0 л/мин респираторная доза ЛС снижалась примерно на 20%.

Характеристика больных

В исследование было включено 26 больных ХОБЛ мужского пола, все кроме одного - европеоидной расы. Средний возраст составил $66,9 \pm 10,9$ лет, средний $ОФВ_1$ - $1,02 \pm 0,45$ л ($37,6 \pm 14,5\%$ от должного). Во всех трех группах исходная характеристика была сопоставимой (таблица 2). Во время проведения проб нежелательных явлений отмечено не было.

Скорость вдоха

Медиана ПСВд, полученная при вдохе через ХандиХалер®, в категориях больных с легким ($n=8$), умеренным ($n=10$) и тяжелым ($n=8$) течением заболевания составили 32,7, 30,3 и 26,7 л/мин соответственно (таблица 3).

ПСВд в трех группах составила 28,2, 21,6 и 20,4 л/мин, соответственно. Вибрация капсулы была достигнута у всех больных. В силу тяжести заболевания и связанных с ней утомляемостью и одышкой, пяти из восьми больных в группе с тяжелой степенью заболевания измерение ПСВд было проведено только через ХандиХалер®. Наивысшая медиана ПСВд без ХандиХалера® отмечена в группе с легким течением заболевания, однако вариальность в этой группе была высокой (таблица 4).

Выявлена связь между $ОФВ_1$ (в % от должного) и скоростью вдоха через устройство (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,47$;

$p=0,01$). Аналогическая взаимосвязь выявлена между скоростью вдоха через ХандиХалер® и ФЖЕЛ (в % от должного; $r=0,46$, $p=0,02$), а также ОФВ₁ в литрах ($r=0,52$, $p < 0,01$). При этом не выявлено статистически значимой связи между пиковой скоростью вдоха и ОФВ₁ (в % от должного; $r=0,09$, $p=0,70$), а также ОФВ₁ в литрах ($r=0,36$, $p=0,09$) при вдохе без ХандиХалера®.

Полученные данные позволили установить, что применение HandiHaler® обеспечивает поступление постоянной респираторной дозы ЛС и респираторной фракции в нижние отделы дыхательных путей у большинства пациентов с дыхательными нарушениями. Снижение респираторной дозы ЛС происходит при уменьшении PIFR до 20 л/мин. При скорости вдоха от 60 до 28,3 л/мин изменения респираторной дозы ЛС небольшие. По данным литературы, у других порошковых ингаляционных систем не было достигнуто аналогичных эффектов при таком низком значении пиковой скорости вдоха (PIFR=20 л/мин) [8, 12-15].

В сущности, все активируемые вдохом устройства имеют сопротивление для создания градиента давления между мундштуком и резервуаром для порошка. Величина сопротивления зависит от конструкции устройства. Конструкция ингалятора влияет на уровень давления и достигаемую скорость вдоха [11, 18]. Clark A.R. & Hollingworth A.M. [18] в своей работе установили различия в сопротивлении и давлении при разных уровнях дыхательного потока для различных ингаляционных устройств. Максимальное сопротивление для создания необходимого градиента давления между мундштуком и резервуаром для порошкообразного ЛС установлено у Ingelheim Inhalator ТМ, устройства, подобного HandiHaler®. Авторы определили, что создаваемое при вдохе сопротивление в Turbuhaler® больше, чем в Diskhaler®. Эти сведения подтверждены и другими исследователями [19]. Средняя величина PIFR у 55 астматиков при вдохе через Turbuhaler® была ниже, чем при применении Diskhaler® (соответственно 82 и 117 л/мин), вероятно, из-за более высокого сопротивления (обратно пропорциональная зависимость).

На первый взгляд применение ПИ с более высоким сопротивлением требуют больших усилий больного при вдохе, однако, в этом случае меньшее количество ЛС оседает в орофарингеальной области, что обеспечивает более высокую респираторную фракцию препарата и его лечебный эффект. Также по полученным данным можно предположить, что высокое сопротивление для обеспечения необходимого градиента давления между мундштуком и

Таблица 1. Оценка респираторной дозы и фракции респираторной дозы ЛС in vitro при вдохе 18 мкг тиотропиума при различной силе вдоха in vitro

PIFR (л/мин)	Вводимая доза (мкг)	Респираторная доза (мкг)	Респираторная фракция (%)
20,0	10,06	2,94	16,3
28,3	10,31	3,92	21,8
40,0	10,66	4,21	23,4
50,0	11,04	4,56	25,3
60,0	10,78	4,37	24,3

Таблица 2. Демографическая характеристика больных в зависимости от тяжести заболевания (по данным спирометрии)

	Категория ОФВ ₁ (% от должного)			
	≥27%	28-45%	46-65%	Все
Всего больных (N)	8	10	8	26
Возраст (лет)	66,4	68,9	64,9	66,9
Стаж курения (пачко-лет)	75,5	69,9	61,8	69,2
Длительность ХОБЛ (лет)	23,8	22,4	17,4	21,3
ОФВ ₁ (л)	0,64	1,91	1,54	1,02
ФЖЕЛ (л)	2,71	2,75	3,37	2,92
ОФВ ₁ (% от должного)	23,1	34,5	56,0	37,6
Пределы ОФВ ₁ (% от должного)	16-27	28-42	48-65	16-65

Таблица 3. Пиковая скорость вдоха (л/мин) при использовании ХандиХалера®

ОФВ ₁ в % от должного	n	Минимум	Максимум	Медиана
ОФВ ₁ ≤ 27%	8	20,4	35,4	26,7
28% < ОФВ ₁ ≤ 45%	10	21,6	45,6	30,3
46% < ОФВ ₁ ≤ 65%	8	28,2	45,0	32,7
Все больные	26	20,4	45,6	30,0

Таблица 4. Пиковая скорость вдоха (л/мин) без ХандиХалера®

ОФВ ₁ в % от должного	n	Минимум	Максимум	Медиана
ОФВ ₁ ≤ 27%	5	209,4	297,6	264,0
28% < ОФВ ₁ ≤ 45%	10	154,2	372,6	216,3
46% < ОФВ ₁ ≤ 65%	8	144,0	463,8	285,9
Все больные	23	144,0	463,8	264,0

резервуаром для порошка создает более постоянную максимальную силу вдоха [18, 20]. Опубликованные данные свидетельствуют, что большинство пациентов с тяжелыми дыхательными расстройствами, при помощи HandiHaler® могут достичь необходимой PIFR для эффективной доставки выходящей дозы ЛС в дистальные отделы дыхательных путей (PIFR до 28,3 л/мин).

Эффективность лечения при применении ингаляционных устройств зависит не только от его физических характеристик, но и от техники ингаляции. R. Dahl et al. [21] провели исследование, где сравнивалась способность пациентов правильно пользоваться HandiHaler® и ДАИ в течение 4-х недель после получения инструкции по их применению с демонстрацией техники ингаляции. Одиночное слепое исследование проводилось в Дании. Все пациенты получали одну капсулу плацебо через HandiHaler® ежедневно и ипратропий (20 мкг) 2 раза в день через ДАИ. Средняя величина FEV₁ для всех пациентов составила 1,25±0,54 (46%). Правильность использования HandiHaler® и ДАИ оценивалась по 12 параметрам (таблица 5).

Общее количество пациентов (n=139) подразделялось на тех, кто до исследования не пользовался ДАИ в течение 12 мес ("начинающие", n=74) и тех, кто пользовался ДАИ ("продолжающие", n=65). Через 4 недели после обучения установлено, что среди всей популяции больных, не совершили ошибок в технике ингаляции 35,5% пациентов при применении HandiHaler® и 15,1% больных при применении ДАИ (p<0,01). Подобные результаты получены в группе пациентов, впервые пользующиеся ингаляторами ("начинающие"). Среди них, не совершили ошибок в технике ингаляции 42% больных, применявших HandiHaler® и 11% боль-

ных, которым рекомендован ДАИ (p<0,01). Незначительное преимущество в подгруппах среди тех, кто пользовался ДАИ ("продолжающие"), установлено при применении HandiHaler® по сравнению с ДАИ (соответственно 29,7% и 18,9%, p<0,096). Идентичные результаты, свидетельствующие о преимуществе техники применения HandiHaler® по сравнению с ДАИ, получены у пациентов различного пола и возраста.

Заключение

В течение многих лет ДИ были стандартом ингаляционной терапии. За последние годы выяснилось, что у пациентов часто возникают трудности при применении различных ингаляционных устройств. Это приводит к уменьшению поступления респираторной дозы ЛС в бронхиальное дерево. Устройства для порошкообразных лекарств были разработаны с учетом ошибок и трудностей в использовании ДАИ. Поскольку ПИ различаются по дизайну и требуемой PIFR для доставки ЛС в бронхи, знание этих характеристик может помочь врачу и больному в выборе ЛС или системы доставки.

Результаты проведенных исследований позволили выявить ряд технических преимуществ HandiHaler® по сравнению с другими типами ПИ (Diskhaler®, Turbuhaler®, Diskus®), которые обеспечивают более эффективную доставку ЛС в респираторный тракт. Доказано, что больных ХОБЛ значительно проще обучить пользованию HandiHaler® по сравнению с ДАИ. В процессе изучения нового ПИ установлено, что пациенты с различной степенью тяжести ХОБЛ, в том числе и с тяжелым течением, смогли при помощи HandiHaler® достичь PIFR, необходимую для эффективной доставки респираторной дозы ЛС в нижние отделы дыхательных путей.

Таблица 5. 12 сравнительных параметров при применении HandiHaler® и ДАИ

№	HandiHaler	Дозированный ингалятор
1	Открыть крышку и поднять мундштук	Снять колпачок
2	Достать капсулу из блистера и поместить ее в ингалятор	Встряхнуть ингалятор
3	Опустить мундштук	Выдохнуть воздух
4	Взять ингалятор, держа мундштук вверх	Плотно обхватить мундштук губами
5	Нажать на прокалывающую кнопку и отпустить ее	Держать ингалятор в правильном положении
6	Сделать полный выдох	Начать вдох и одновременно активировать ингалятор
7	Поднести ингалятор к губам и плотно обхватить мундштук губами	Продолжать глубокий и медленный вдох
8	Медленно и глубоко вдохнуть	Задержать дыхание на 5–10 сек
9	Задержать дыхание не менее, чем на 5 сек	Сделать выдох в атмосферу
10	Сделать медленный выдох в атмосферу	Подождать не менее 30 сек
11	Повторить пункты 6–10	Повторно встряхнуть ингалятор и повторить пункты 3–9
12	Открыть мундштук, перевернуть ингалятор и достать использованную капсулу. Опустить мундштук, закрыть крышку	Встряхнуть ингалятор снова и повторить действия 3–9. Закрывать колпачок.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Publication № 2701. April 2001; 100 p.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD website (www.goldcopd.com). Date update: 1 July 2003.
3. Witek T.J., Schachter E.N. Delivery of drugs by aerosol. In Pharmacology and Therapeutics in Respiratory Care. 1994: Saunders, Philadelphia; 31-55.
4. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. International consensus reports on diagnosis and treatment of asthma. Eur. Respir. J. 1992; 5: 601-641.
5. Larsen J. S., Hahn M., Ekholm B., Wick K.A. Evaluation of conventional press-and-breathe metered-dose inhaler technique in 501 patients. J. Asthma 1994; 31: 193-199.
6. Thomson J., Irvine T.N., Grathwohl K., Roth B. Misuse of metered-dose inhalers in hospitalized patients. Chest 1994; 105: 715-717.
7. Hanania N.A., Wittman R., Kesten S., Chapman K.R. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices: metered-dose inhalers, spacing chambers and breath-actuated dry powder inhalers. Chest 1994; 105: 111-117.
8. Kallen. Bricanyl Turbuhaler® in the treatment of asthma: a six week multi-centre study carried out in Sweden, the United Kingdom, Denmark, Norway and Finland. Eur. Respir. J. 1991; 4: 175-179.
9. Kesten S., Elias M., Girling W. et al. Patient handling of a multi-dose dry powder inhalation device for albuterol. Chest 1994; 105: 1077-1081.
10. Chrystyn H. The Discus inhaler. A review of its pharmaceutical and clinical performance. Clin. Drug Invest. 1999; 18: 403-412.
11. Srichana T., Martin G.P., Marriott C. Dry powder inhalers: the influence of device resistance and powder formulation on drug and lactose deposition in vitro. Eur. J. Pharm. Sci. 1998; 7: 73-80.
12. Borgstrom L. E., Bondesson F., Moren E. et al. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subject. Eur. Respir. J. 1994; 7: 69-73.
13. Malton A., Sumby B.S., Dandiker Y. A comparison of in vitro drug delivery from salbutamol Diskus and terbutaline Turbuhale inhalers. J. Pharm. Med. 1996; 6: 35-48.
14. Dewar M.H., Jamieson A., McLean A., Crompton G.K. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in chronic obstructive airway disease. Respir. Med. 1999; 93: 342-344.
15. Hill L.S., Slater A.L. A comparison of the performance of two modern multidose dry powder asthma inhalers. Respir. Med. 1998; 92: 105-110.
16. Barnes P.J. The pharmacological properties of tiotropium Chest 2000; 117: 63S-66S.
17. Chodosh S., Flanders J. S., Kesten S. et al. Effective delivery of particles with the HandiHaler® dry powder inhalation system over a range of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity. J. Aerosol Med. 2001; 14 (3): 309-315.
18. Clark A.R., Hollingworth A.M. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers - implication for in vitro testing. J. Aerosol Med. 1993; 6: 99-110.
19. Richards R., Saunders M. Need for a comparative performance standard for dry powder inhalers. Thorax 1993; 48: 1186-1187.
20. Svartengren K., Lindstad P.-A., Svartengren M. et al. Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 32-37.
21. Dahl R., Backer V., Ollgaard B. et al. Assessment of patient performance of the HandiHaler® compared with the metered dose inhaler four weeks after instruction. Respir. Med. 2003; 97: 1126-1133.

Фармацевтическая компания "АС-Бюро"



Весь спектр лекарственных препаратов
для профилактики и лечения бронхо-легочных заболеваний

Тел.: (343) 375-88-77

E-mail: manager@asburo.ru