

*С.Н.Авдеев*

## Дозированный порошковый ингалятор Турбухалер: особенности и место среди других ингаляционных устройств доставки

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

*S.N.Avdееv*

## Dosing powder inhaler Turbuhaler, its characteristics and a place among other inhalation devices

**Key words:** dosing powder inhaler, inhalation devices, Turbuhaler.**Ключевые слова:** ингаляционные устройства доставки, дозированный порошковый ингалятор, Турбухалер.

В настоящее время ингаляционная терапия является основным путем введения лекарственных препаратов при таких респираторных заболеваниях, как бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз и др. [1]. В отличие от системного (внутривенного или перорального) пути введения, ингаляционная терапия позволяет доставить лекарственный препарат непосредственно в дыхательные пути, к месту его действия. По этой причине доза большинства аэрозольных лекарственных препаратов гораздо ниже, чем при их системном введении [1]. Однако эффективность ингаляционной терапии очень сильно зависит от техники ингаляции, и в реальной жизни пациенты часто совершают ошибки при использовании ингаляционных устройств доставки [2]. Сегодня доступны несколько типов систем доставки: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), комбинация ДАИ со спейсерами, дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры. Каждый из этих типов устройств имеет свои достоинства и недостатки [3].

Настоящая статья посвящена одному из наиболее хорошо изученных и эффективных устройств доставки — дозированному порошковому ингалятору Турбухалер®. Турбухалер (*Turbuhaler*®, АстраЗенека) относится к мультидозовым резервуарным ДПИ (количество доз — от 60 до 200). На протяжении периода около 25 лет данный ДПИ справедливо считается одним из лучших устройств доставки [4–10]. Достаточно сказать, что практически все новые ДПИ сравниваются по своим техническим характеристикам с Турбухалером.

### Функционирование ДПИ и особенности Турбухалера

Преимуществами всех ДПИ являются их портативность, компактность, удобство и относительная простота функционирования [8–10]. ДПИ позволяют успешно решить проблему координации "больной—ингалятор", т. к. в основе работы ДПИ заложен

принцип высвобождения лекарственного препарата в ответ на инспираторное усилие больного (активация вдохом) [8–10].

По типу дозирования лекарственного препарата все ДПИ можно разделить на мультидозовые и однодозовые [11]. Мультидозовые ДПИ, в свою очередь, также делятся на 2 класса — мультидозовые резервуарные и мультидозовые дискретные (блистерные). ДПИ Турбухалер относится к классу мультидозовых резервуарных ингаляторов. В резервуарных ДПИ препарат находится в едином контейнере, а каждая ингаляционная доза отмеряется при помощи специального дозирующего устройства. Данный тип ДПИ отличается наибольшим удобством для больного: ингалятор Турбухалер содержит 60–200 доз, требует минимальной подготовки для использования и может применяться даже в самых экстренных ситуациях.

ДПИ используют лекарственное вещество в сухом виде (порошок), которое посредством вдоха доставляется в дыхательные пути пациента. Все ДПИ содержат 4 основных функциональных элемента: контейнер с порошком, система для дозирования препарата, система для дезинтеграции крупных частиц и загубник [11]. Функционирование всех известных ДПИ зависит от усилия пациента, его инспираторного потока, необходимого для того, чтобы "поднять" дозу препарата из резервуара. Кроме того, этот же самый инспираторный поток нужен для дезагрегации порошка на более мелкие аэрозольные частицы. Чем выше инспираторный поток пациента, тем выше пропорция респирабельных частиц (т. е. частиц со средним массовым аэродинамическим диаметром (MMAD) < 5 мкм) и тем большая доза препарата достигает легких [12].

Основной технологической проблемой ДПИ является различие размеров частиц, которые могут достигнуть дыхательных путей (MMAD < 5 мкм) и частиц, необходимых для оптимального функционирования самого ДПИ (размер — 30–300 мкм, чаще — 50–150 мкг). Суть вопроса состоит в том, что препарат в ингаляторе не может существовать в виде

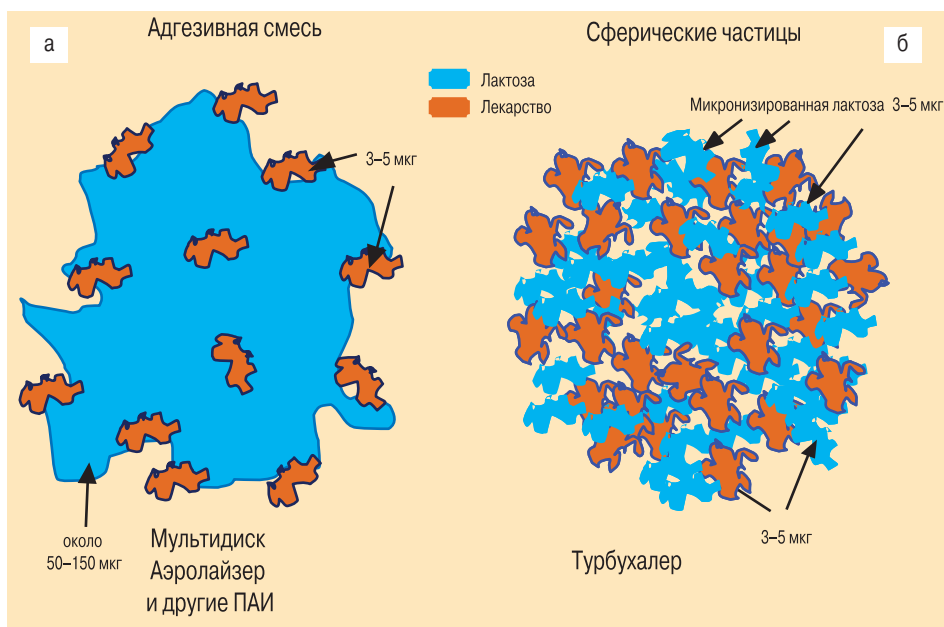


Рис. 1. Использование лактозы в порошковых аэрозольных ингаляторах: а – в качестве носителя; б – для микронизации препарата

частиц требуемого размера, т. к. благодаря электростатическим силам и силам Ван дер Вааля мелкие частицы собираются в крупные агрегаты [7]. В ДПИ препарат находится, в большинстве случаев, в соединении с носителем – моногидратом лактозы (рис. 1). Решением проблемы агрегации частиц препарата в Турбухалере является способ формирования сфер из частиц 2–4 мкм, причем лекарственный препарат может находиться либо в чистом виде (Пульмикорт®), либо в смеси с микронизированной лактозой (Окисис®, Симбикорт®), лактоза в данном случае используется не в качестве носителя, а для моделирования сфер препарата (рис. 1) [4–6]. Сферы практически полностью дезинтегрируются турбулентными потоками при прохождении через спиральные каналы Турбухалера (рис. 2) [4–6].



Рис. 2. Устройство порошкового аэрозольного ингалятора Турбухалер: стрелками показан путь воздушного потока через ингалятор (вверху – спиральные каналы)

Формирующиеся во время дезинтеграции респираторные частицы сухого вещества более аэродинамически стабильны, по сравнению с частицами ДАИ, например, т. к. транспортируются в легкие со скоростью потока окружающего воздуха, а не со скоростью струи пропеллента. Они не меняют своего размера и формы после высвобождения из устройства и поэтому обеспечивают хорошую депозицию препарата в легких. Частицы, которые не подверглись микронизации, в т. ч. с носителем, оседают в ротоглотке [13, 14].

### Депозиция препаратов при использовании Турбухалера

Одним из важнейших параметров эффективности ингаляционного устройства является депозиция, т. е. отложение препаратов в дыхательных путях. Имеются убедительные свидетельства хорошей корреляции между степенью депозиции и клиническим эффектом аэрозольных препаратов [15–17].

Легочная депозиция определяется как отношение дозы препарата, поступившего в легкие, к номинальной дозе (т. е. указанной на ингаляторе) [18]. Легочная депозиция обычно определяется в исследованиях *in vivo* при изучении распределения препарата, меченого радиоактивной меткой, с помощью гамма-сцинтиграфии, реже используются фармакокинетический метод (основанный на измерении концентрации препаратов в сыворотке и моче) и современные методы имидж-диагностики (СПЕСТ, ПЕТ) [19].

Уникальным свойством Турбухалера является его высокая легочная депозиция (до 35 % от номинальной дозы) [20, 21]. В открытом, перекрестном, рандомизированном исследовании *L.Thorsson et al.* у больных БА сравнивали легочную депозицию будесонида, вдыхаемого через Турбухалер или ДАИ, с помощью <sup>99m</sup>Tc-метки и сцинтиграфической визуализации грудной клетки, желудка и ротоглотки [22]. Общая легочная депозиция составила  $26,1 \pm 10,5$  %

для Турбухалера и  $11,9 \pm 5,0 \%$  – для ДАИ ( $p = 0,0005$ ) (рис. 3). При изучении регионарной легочной депозиции будесонида было выявлено, что у пациентов с БА препарат распределяется преимущественно в центральных отделах (отношение "периферия–центр" составило 0,64). Более высокая легочная депозиция будесонида у пациентов с БА при ингаляции через Турбухалер, чем через ДАИ, в настоящем исследовании хорошо согласуется с данными другого исследования, полученными при использовании нерадиоактивного метода у здоровых добровольцев, в котором легочная депозиция будесонида через Турбухалер оказалась почти вдвое выше, чем для ДАИ [23].

В фармакокинетическом исследовании *L. Thorsson et al.* было показано, что количество будесонида, достигающее легких через Турбухалер, более чем в 3 раза превышает количество флутиказона при ингаляции через Дискус / Мультидиск [24]. Несмотря на эти различия по доставке препарата в легкие, ингаляция флутиказона через Дискус / Мультидиск вызывает более сильный системный эффект, чем у будесонида, вдыхаемого через Турбухалер, что, по всей вероятности, обусловлено более высоким сродством флутиказона к глюкокортикоидным рецепторам и его более медленной системной элиминацией [25].

Существует четкая зависимость между размерами аэрозольных частиц и величиной легочной депозиции препарата: по данным *B. Olsson*, процент депонированного препарата прямо пропорционален респираторной фракции препарата [26]. Турбухалер обеспечивает поступление более высокой дозы мелких частиц, чем будесонид ДАИ *in vitro* [27]. Таким образом, более высокая легочная депозиция при использовании Турбухалера, по сравнению с Мультидиск [24, 28], может быть объяснена тем фактом, что респираторная фракция значительно выше при ингаляции через Турбухалер, по сравнению с Мультидиск (примерно в 2–2,5 раза) [29, 30].

### Ингаляционное сопротивление ДПИ

Эффективность работы практически всех ДПИ зависит от потока во время фазы вдоха. В свою очередь, инспираторный поток через ингаляционную

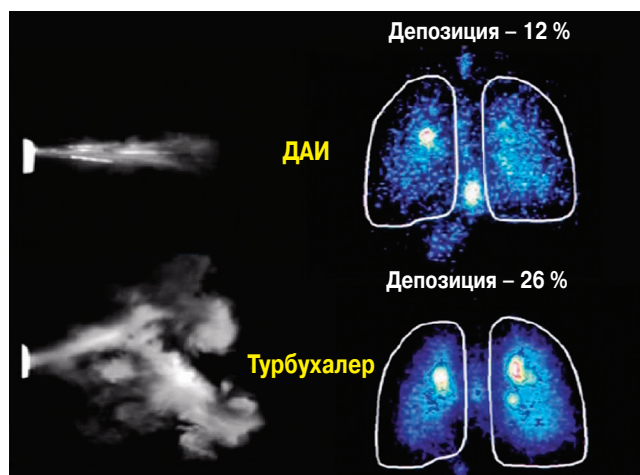


Рис. 3. Высвобождение "облака" аэрозоля и легочная депозиция будесонида при ингаляции через ДАИ и Турбухалер [22]

систему зависит от двух факторов – внутреннего сопротивления устройства и инспираторного усилия пациента. Согласно ряду исследований, по внутреннему сопротивлению потоку ДПИ можно расположить в следующем порядке: Изихалер > Хендихалер > Турбухалер > Новолайзер > Мультидиск > Аэролайзер [7, 31–33].

В рекламных материалах многих компаний низкое сопротивление ДПИ очень часто упоминается как достоинство. Однако так ли это на самом деле? Напротив, в ряде исследований было показано, что добавление внешнего сопротивления во время ингаляции препарата большими значениями значительно снижает оседание препарата в ротоглотке и повышает легочную депозицию [34].

При ингаляции через ДПИ с низким сопротивлением инспираторный поток может достичь очень высоких значений, вследствие чего происходит значительное увеличение вероятности инерционного столкновения респираторных частиц с задней стенкой ротоглотки, а следовательно, повышение депозиции препарата в ротоглотке и снижение его депозиции в периферических дыхательных путях [34]. Поэтому, например, самые лучшие значения легочной депозиции достигаются при использовании ДПИ с высоким / средним внутренним сопротивлением потоку – до 30–35 % (Турбухалер и Новолайзер), в то время как у ДПИ с низким сопротивлением легочная депозиция существенно меньше (16 % при использовании Аэролайзера) [21]. С другой стороны, низкое сопротивление устройства, безусловно, дает возможность достичь высокого инспираторного потока при менее интенсивном усилии больного и позволяет использовать ДПИ с низким сопротивлением даже при тяжелом бронхоспазме.

Как и все ДПИ, Турбухалер является ингалятором, активируемым вдохом. Поэтому при пиковой скорости инспираторного потока (*peak inspiratory flow* – PIF) ниже оптимальной депозиция препарата в легких снижается [21]. Считается, что для эффективного использования Турбухалера PIF должна быть  $\geq 30$  л / мин [13]. Исследование у здоровых добровольцев показало, что при оптимальной скорости пикового инспираторного потока (PIF) (60 л / мин) легочная депозиция будесонида и тербуталина составляет  $\sim 27 \%$ , при более низком PIF ( $\sim 35$  л / мин) легочная депозиция будесонида снижается до 14,8 % [12]. Однако легочная депозиция будесонида при использовании Турбухалера даже при субоптимальной PIF по-прежнему сопоставима с легочной депозицией, которая обычно наблюдается при оптимальном использовании ДАИ.

Принято считать, что, чем выше бронхиальная обструкция у больных с ХОБЛ или БА, тем ниже их инспираторный поток. На практике при обструктивных заболеваниях легких снижение инспираторного потока происходит в меньшей степени, чем у экспираторного потока [35]. В одном из ранних исследований было показано, что у больных БА при снижении потока выдоха от 320 до 45 л / мин поток вдоха снизился всего с 269 до 188 л / мин [36]. В исследовании

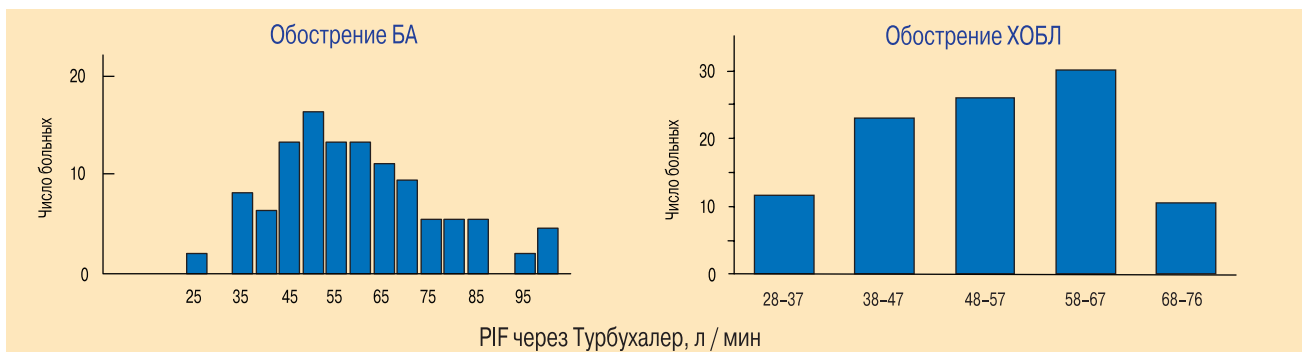


Рис. 4. PIF через Турбухалер у больных с обострением БА и ХОБЛ [37]

*P.H. Brown et al.* проводилось измерение PIF у больных с обострением БА (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) –  $1,2 \pm 0,7$  л, пиковая скорость выдоха (ПСВ) –  $199 \pm 92$  л / мин) через Турбухалер и без него [37]. Оказалось, что PIF через Турбухалер была равна  $60 \pm 20$  л / мин, без него –  $152 \pm 77$  л / мин, лишь у 2 больных PIF через Турбухалер была < 30 л / мин и составляла 26 л / мин (рис. 4). В другом исследовании измерение PIF через Турбухалер проводилось у больных с ХОБЛ крайне тяжелого течения (ОФВ<sub>1</sub> –  $0,7 \pm 0,2$  л, ПСВ –  $182 \pm 68$  л / мин) [38]. Все больные ХОБЛ смогли достичь PIF > 28 л / мин (средняя PIF – 53 л / мин, разброс значений – 28–78 л / мин), у 83 % пациентов PIF через Турбухалер составила > 40 л / мин (рис. 4). Таким образом, большинство больных с тяжелой бронхиальной обструкцией способны выполнить инспираторный маневр при использовании Турбухалера.

*S.Pedersen et al.* оценили влияние пиковой скорости инспираторного потока 60, 31, 22 и 13 л / мин через Турбухалер на ОФВ<sub>1</sub> и другие функциональные показатели у детей 7–15 лет [13]. Авторы не обнаружили достоверных различий по эффективности работы Турбухалера между PIF 60 и 31 л / мин, тогда как при PIF 22 л / мин наблюдалось достоверное уменьшение эффекта, и прирост ОФВ<sub>1</sub> еще больше снизился при потоке 13 л / мин (рис. 5). В этой временной точке площадь под кривой "доза–эффект" составляла ~ 1/3 от ее значения при PIF 60 л / мин. Таким образом, критическая PIF для Турбухалера составляет ~ 30 л / мин, при скоростях ниже этой наблюдается уменьшение клинического эффекта.

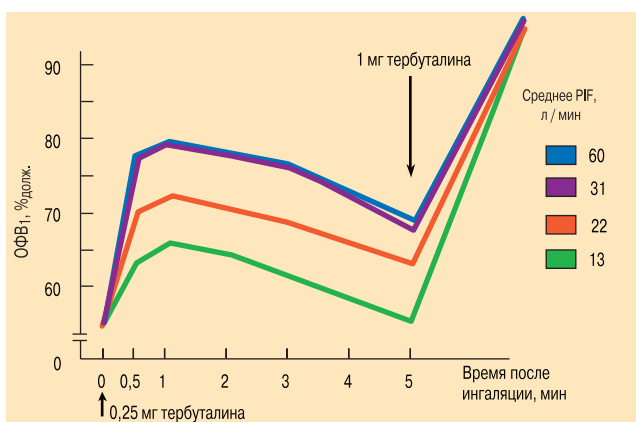


Рис. 5. Изменение ОФВ<sub>1</sub> при ингаляции тербуталина через Турбухалер с различными пиковыми инспираторными потоками (пациенты – дети с БА от 7 до 15 лет) [13]

При включении в исследование 265 детей от 3,5 года до 15 лет *S.Pedersen et al.* показали, что PIF > 30 л / мин может развиваться практически у всех детей в возрасте старше 6 лет [13].

Несмотря на то, что Турбухалер относится к ДПИ высокого сопротивления, к настоящему времени выполнено несколько десятков исследований, которые показали, что ингаляции бронхолитиков через Турбухалер при обострениях БА и ХОБЛ так же эффективны, как при использовании ДАИ (со спейсерами или без них) [39, 40] или небулайзеров [41–44] (рис. 6). Таким образом, даже при острой тяжелой бронхиальной обструкции возможно использование Турбухалера в качестве устройства доставки аэрозольных препаратов [45].

### Потенциальные проблемы ДПИ и способы их решения в Турбухалере

Важной характеристикой всех ингаляционных устройств является постоянство дозы препарата на протяжении всего периода использования данных устройств. Условным недостатком резервуарных ДПИ является относительно высокая вариабельность высвобождаемой дозы препарата. Колебание дозы высвобождаемого препарата не должно выходить за пределы 80–120 % от указанной нормы. Все современные ДПИ обязательно проходят испытания на соблюдение "аккуратности" дозы, при тестировании Турбухалера была показана хорошая воспроизводимость дозы препарата [46]. В исследовании *L.Thorsson et al.* разброс доставки ингаляционных

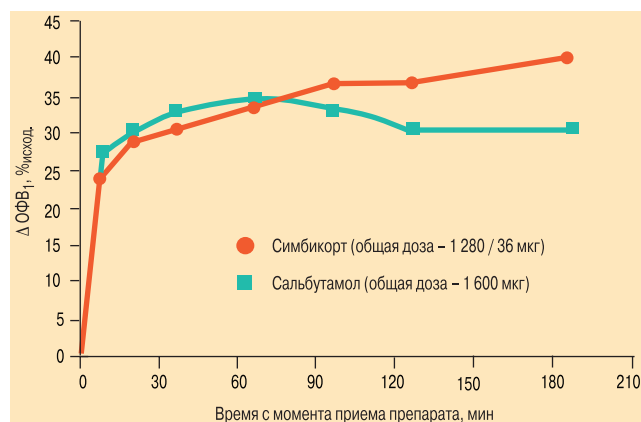


Рис. 6. Эффективность ингаляций будесонида / формотерола через Турбухалер при терапии приступов БА в сравнении с ингаляциями салбутамола через ДАИ со спейсером [43]

препаратов, определявшийся как относительный коэффициент вариации, для Турбухалера был вдвое меньше, чем для ДАИ [23].

Также проблемой мультидозовых резервуарных 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. Исследования, выполненные в Австралии, продемонстрировали, что Турбухалер может успешно функционировать и в условиях высокой влажности [47].

К недостаткам Турбухалера первого поколения обычно относили сложность восприятия больным ингаляции препарата, отсутствие счетчика доз и непостоянство дозы. Однако в новой модификации Турбухалера данные проблемы успешно решены: появился счетчик доз и достигнута высокая аккуратность дозы препарата [46], а благодаря добавлению лактозы больной лучше воспринимает выполненную ингаляцию.

### Предпочтения пациентов при выборе ДПИ

Важными особенностями ДПИ являются их простота и удобство. Такой фактор, как наличие цифрового счетчика доз, также значительно облегчает использование ДПИ и улучшает комплаенс больных к ингаляционной терапии [48, 49].

Опубликовано довольно большое число исследований, сравнивавших предпочтение пациента при использовании различных типов ингаляционных устройств. Как правило, больные в большинстве случаев на 1-е место по простоте использования ставят ДАИ, активируемые вдохом, и ДПИ [50]. Что касается сравнения предпочтений больных в выборе ДПИ, то здесь зачастую можно встретить противоречивые данные. Например, при сравнении Мультидиска и Турбухалера в некоторых исследованиях больные чаще отдавали предпочтение Мультидиску [51], в других – Турбухалеру [52], в третьих – не было достоверных преимуществ между данными ДПИ [48, 53].

Все эти исследования практически невозможно сравнивать между собой, т. к. использовались абсолютно разные методы оценки предпочтения пациентов и практически никогда не применялись стандартизованные инструменты для изучения данного важного параметра. Примечательно, что в исследовании, где впервые был задействован такой инструмент (опросник FSI-10, разработанный испанскими исследователями), пациенты с БА на 1-е место среди других ДПИ (в т. ч. оценивали Мультидиск и Новолайзер) поставили Турбухалер [54].

### Заключение

Турбухалер относится к мультидозовым резервуарным ДПИ (количество доз – от 60 до 200). Уникальными свойствами Турбухалера являются агрегация препарата в виде сфер (при отсутствии носителя)

и высокая легочная депозиция. Несмотря на то, что Турбухалер относится к ДПИ высокого сопротивления, данное аэрозольное устройство может правильно использоваться у большинства пациентов с obstructивными заболеваниями легких, в т. ч. у детей, а также при обострениях БА и ХОБЛ. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано предпочтение больными ингалятора Турбухалера при выборе различных типов ингаляционных устройств.

### Литература

1. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1308–1331.
2. Lavorini F., Magnan A., Dubus J.C. et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir. Med.* 2008; 102: 593–604.
3. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (5): 255–261.
4. Wetterlin K. Turbuhaler: a new powder inhaler for administration of drugs to the airways. *Pharm. Res.* 1988; 5: 506–508.
5. Wetterlin K.I.L. Design and function of Turbuhaler. In: Newman S.P., Moren F., Crompton G.K., eds. A new concept in inhalation therapy. London: Medicom; 1987.
6. Johnsen C.R., Weeke E.R. Turbuhaler: a new device for dry powder terbutaline inhalation. *Allergy* 1988; 43: 392–395.
7. Frijlink H.W., De Boer A.H. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2004; 1: 67–86.
8. Smith I.J., Parry-Billings M. The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 79–95.
9. Telko M.J., Hickey A.J. Dry powder inhaler formulation. *Respir. Care* 2005; 50: 1209–1227.
10. Авдеев С.Н. Порошковые ингаляторы. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2004; 4: 36–42.
11. Borgstrom L., Bisgaard H., O'Callaghan C., Pedersen S. Dry-powder inhalers. In: Bisgaard H., O'Callaghan C., Smalldone G., ed. Drug delivery to the lung. New York: Marcel Dekker Inc.; 2002. 421–448.
12. 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; 7: 69–73.
13. Pedersen S., Hansen O.R., Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 308–310.
14. Newman S.P., Busse W.W. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance. *Respir. Med.* 2002; 96: 293–304.
15. Lofdahl C.G., Arvidsson P., Bondesson E., Friberg K. Higher potency of salbutamol when given via Turbuhaler than via pressurized metered dose inhaler (pMDI). *Allergy Clin. Immunol. News* 1994; 6 (Suppl. 2): 383.
16. Matusiewicz S.P., Bollert F.G.E., Dewar M. et al. Ipratropium bromide given by Turbuhaler® is more potent than when given by pressurized metered-dose inhaler (MDI). *Thorax* 1995; 50: 469.
17. Borgstrom L., Derom E., Stahl E. et al. The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1636–1640.
18. Derom E., Thorsson L. Factors affecting the clinical outcome of aerosol therapy. In: Bisgaard H., O'Callaghan C.,

- Smaldone G., ed. Drug delivery to the lung. New York: Marcel Dekker Inc.; 2002. 143–171.
19. Everard M.L., Dolovich M.B. In vivo measurements of lung dose. In: Bisgaard H., O'Callaghan C., Smaldone G. (Ed). Drug delivery to the lung. New York: Marcel Dekker Inc.; 2002. 173–209.
  20. Newman S.P., Moren F., Trofast E. et al. Terbutaline sulphate Turbuhaler effect of inhaled flow rate on drug deposition and efficacy. *Int. J. Pharm.* 1991; 74: 209–213.
  21. Newman S.P. A comparison of lung deposition patterns between different asthma inhalers. *J. Aerosol Med.* 1995; 8 (Suppl. 3): S21–S27.
  22. Thorsson L., Kenyon C., Newman S.P., Borgstrom L. Lung deposition of budesonide in asthmatics: a comparison of different formulations. *Int. J. Pharm.* 1998; 168: 119–127.
  23. Thorsson L., Edsbacker S., Conradson T.-B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurised metered dose inhaler P-MDI. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1839–1844.
  24. Thorsson L., Edsbacker S., Kallen A., Lofdahl C.-G. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52: 529–538.
  25. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: S434–S439.
  26. Olsson B. Can in vitro measurements predict the lung deposition of dry-powder inhalers? *J. Aerosol Med.* 1997; 10: S13–S16.
  27. Olsson B. Aerosol particle generation from dry powder inhalers: can they equal pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol Med.* 1995; 8 (Suppl. 3): 13–19.
  28. Dolovich M.B. New propellant-free technologies under investigation. *J. Aerosol Med.* 1999; 12 (Suppl. 1): S9–S17.
  29. Bisgaard H., Klug B., Sumbly B.S., Burnell P.K. Fine particle mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1111–1115.
  30. Granlund K.M., Asking L., Lindblad T. et al. An in-vitro comparison of budesonide / formoterol and fluticasone / salmeterol in dry powder inhalers. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (Suppl. 31): 455s.
  31. Fyrnys B., Stang N., Wolf-Heuss E. Stability and performance characteristics of a budesonide powder for inhalation with a novel dry powder inhaler device. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7 (Suppl. 1): S7–S11.
  32. 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.
  33. Pavkov R., Singh D., Reitveld I. Concept1 (a new single dose dry powder inhaler) peak inspiratory flow rate study with COPD patients. *Respir. Drug Deliv.* 2008; 3: 683–686.
  34. Svartengren K., Lindestad P., 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.
  35. Borgstrom L. On the use of dry powder inhalers in situations perceived as constrained. *J. Aerosol. Med.* 2001; 14: 281–287.
  36. McNeill R., Malcom G., Rhind Brown W. A comparison of expiratory and inspiratory flow rates in health and chronic pulmonary disease. *Thorax* 1959; 14: 25–31.
  37. Brown P.H., Ning A.C., Greening A.P. et al. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in acute asthma. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1940–1941.
  38. Dewar M.H., Jamieson A., McLean A., Crompton G.K. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in chronic obstructive airways disease. *Respir. Med.* 1999; 93: 342–344.
  39. van den Broek K.M., Wielders P.L.M.L., Creemers J.P.H.M., Smeenk F.W.J.M. Efficacy of formoterol Turbuhaler in the emergency treatment of patients with obstructive airway diseases. *Respir. Med.* 2008; 102: 579–585.
  40. Nana A., Youngchaiyud P., Charoenratanakul S. et al. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *J. Asthma* 1998; 35: 647–655.
  41. Springer C., Stahl E., Schachter J., Avital A. Terbutaline given via Turbuhaler and in nebulised form in children with acute asthma. *Eur. J. Clin. Res.* 1996; 8: 163–169.
  42. Phanareth K., Laursen L.C. Bricanyl Turbuhaler versus nebuliser in the treatment of patients with acute severe airways obstruction. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (Suppl. 30): 61s.
  43. Balanag V.M., Yunus F., Yang P.-C., Jorup C. Efficacy and safety of budesonide / formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 139–147.
  44. Cazzola M., D'Amato M., Califano C. et al. Formoterol as dry powder oral inhalation compared with salbutamol metered-dose inhaler in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Ther.* 2002; 24: 595–604.
  45. Selroos O., Borgstrom L., Ingelf J. Use of dry powder inhalers in acute exacerbations of asthma and COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3: 81–91.
  46. Lindblad T., Granlund K.M., Rollwage U., Trofast E. Delivery characteristics of SymbicortT TurbuhalerT containing both budesonide and formoterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 165: A863.
  47. Lindsay D.A., Russell N.L., Thompson J.E. et al. A multicentre comparison of the efficacy of terbutaline Turbuhaler and salbutamol pressurized metered dose inhaler in hot, humid regions. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 342–345.
  48. 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; 35: 147–152.
  49. Wettengel R., Laurikainen K., Silvasti M. et al. Therapeutic equivalence and acceptability of two multidose powder inhalers in the treatment of asthma. *Respiration* 2000; 67: 77–82.
  50. Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *Respir. Med.* 2000; 94: 496–500.
  51. Serra-Batlles J., Plaza V., Badiola C., Morejón 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; 5: 59–64.
  52. van Spiegel P.I., Jenner F. A patient preference study comparing Turbuhaler with Discus, two multi-dose dry powder inhaler devices. *Br. J. Clin. Res.* 1997; 8: 33–35.
  53. Giner J., Torrejon M., Ramos A. et al. Patient preference in the choice of dry powder inhalers. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40: 106–109.
  54. Tordera M.P., Viejo J.L., Sanchos J. et al. Assessment of patient satisfaction and preferences with inhalers in asthma with the FSI-10 Questionnaire. *Arch. Bronconeumol.* 2008; 44: 346–352.

**Информация об авторе**

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

Поступила 20.02.12  
© Авдеев С.Н., 2012  
УДК 615.032.23:615.47