

Эффективность терапии Беродуалом Н с помощью малых спейсеров при обострении обструктивных болезней легких

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.N.Avdeev, G.S.Nuralieva, S.Z.Batin, A.G.Chuchalin

Efficacy of therapy with Berodual N by means of small spacers in patients with acute exacerbations of obstructive pulmonary diseases

Summary

The randomized controlled single hospital centre study assessed the efficacy of therapy with Berodual N (fenoterol / ipratropium) delivered by means of small spacers in patients with acute exacerbations of obstructive pulmonary diseases. Inclusion criteria were acute exacerbation of COPD or asthma, age 18–75 yrs, FEV₁ 30–60 %, no need for respiratory support. 61 patients with COPD or asthma (M : F = 37 : 24, mean age 59 ± 8 yrs; FEV₁ — 40 ± 11 %, SpO₂ = 94 ± 2 %) were randomized to Berodual N 2 inhalations via MDI (n = 31) or Berodual N 2 inhalations via spacer-MDI (n = 30). Therapy with Berodual N in both groups of patients led to statistically significant improvement in FEV₁, FVC and IC, and to decrease in respiratory rate and dispnea. Therapy with Berodual N via spacer-MDI resulted in more significant improvement of FVC and IC (difference between groups after 0.5 and 1 h after inhalation: p < 0.05). Dyspnea score also improved more significantly in patients received Berodual N via spacer-MDI (difference between groups after 0.5 and 1 h after inhalation: p < 0.05). The incidence of adverse events was similar between the groups. Conclusion: in patients with acute exacerbations of obstructive pulmonary diseases therapy with Berodual N by means of small spacers and MDI is more effective in comparison with MDI only.

Резюме

Нами проведено рандомизированное контролируемое одноцентровое исследование по оценке эффективности терапии комбинированным бронхорасширяющим препаратом Беродуалом Н (фенотерол / ипратропиум) со спейсером малого объема у больных с обострениями обструктивных болезней легких. Критерии включения больных: обострение ХОБЛ или астмы, возраст — 18–75 лет, ОФВ₁ — 30–60 %, отсутствие потребности в респираторной поддержке. В исследование были включены 61 больной ХОБЛ и астмой (М : Ж = 37 : 24, средний возраст — 59 ± 8 лет; ОФВ₁ — 40 ± 11 %, SpO₂ — 94 ± 2 %), больные были методом рандомизации разделены на 2 группы: терапия Беродуалом Н 2 вдоха через ДАИ (n = 31) и терапия Беродуалом Н 2 вдоха через спейсер-ДАИ (n = 30). Терапия Беродуалом Н в обеих группах больных привела к достоверному улучшению ОФВ₁, ФЖЕЛ и E_{вд}, снижению ЧДД и уменьшению диспное. Терапия Беродуалом Н через спейсер-ДАИ по сравнению ингаляцией через ДАИ привела к более выраженному улучшению параметров ФЖЕЛ и E_{вд} (различия через 0,5 и 1 ч, p < 0,05). Уменьшение диспное также было более выражено в те же сроки в группе больных, использовавших спейсер-ДАИ (p < 0,05). Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах.

Выводы: у больных с обострениями обструктивных болезней легких терапия Беродуалом Н при помощи спейсера малого объема более эффективна по сравнению с использованием ДАИ.

Хронические обструктивные заболевания легких относятся к наиболее частым заболеваниям человека [1, 2]. Распространенность бронхиальной астмы (БА) составляет 5–12 % [3], хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — 5–7 % взрослого населения [4]. Характерными чертами БА и ХОБЛ являются развитие обострений заболевания, т. е. эпизоды усиления выраженности симптомов (одышки, кашля, нарастание числа свистящих хрипов, увеличение продукции мокроты) [1, 2]. В свою очередь обострения ведут к частым обращениям больных за медицинской помощью, требуют назначения дополнительной терапии и госпитализации больных.

Основными препаратами при терапии обострений астмы и ХОБЛ являются β_2 -агонисты, антихолинергические препараты или комбинация данных препаратов [1, 2]. Наиболее оптимальными способами доставки ингаляционных препаратов при обострениях обструктивных болезней легких являются небулайзеры либо дозированные аэрозольные ингалято-

ры (ДАИ) в комбинации со спейсером [5]. Спейсеры представляют собой объемную камеру, которая соединяет дозированный ингалятор и дыхательные пути больного. Спейсеры позволяют решать проблемы координации вдоха пациента и высвобождения лекарственного препарата, а также уменьшить орофарингеальную депозицию препарата и связанные с ней местные побочные эффекты [6]. Объем спейсера является важной характеристикой устройств. Считается, что спейсеры большого объема (\approx 750 мл) более эффективны по сравнению со спейсерами меньших объемов [7]. В то же время на медицинском рынке появились спейсеры малого объема (< 100 мл), использование которых рекомендовано при ингаляции бронхорасширяющих препаратов, но данных об их эффективности в клинической практике нет.

Задачей нашего исследования явилось изучение эффективности терапии комбинированным бронхорасширяющим препаратом Беродуалом Н ("Boehringer Ingelheim", Австрия) со спейсером малого объе-

ма ("Boehringer Ingelheim") у больных с обострениями обструктивных болезней легких.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные с обострением обструктивных болезней легких (ХОБЛ и БА). Все пациенты соответствовали следующим критериям:

- диагноз обострение БА или ХОБЛ подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [1, 2];
- $30\% < \text{ОФВ}_1 < 60\%$ от должных значений;
- $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$;
- возраст больных — 18–75 лет;
- согласие больного на участие в исследовании.

Из исследования были исключены следующие пациенты:

- с выраженной бронхиальной обструкцией ($\text{ОФВ}_1 < 30\%_{\text{долж.}}$);
- нуждавшиеся в респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный ацидоз с $\text{pH} < 7,2$);
- с пневмонией, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, пневмонией, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- неспособные правильно выполнить дыхательный маневр при ингаляции через ДАИ и при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

Дизайн исследования

Исследование носило проспективный, сравнительный контролируемый, рандомизированный, слепой характер.

Все больные были случайным методом (метод непрозрачных запечатанных конвертов) разделены на 2 группы:

1. Терапия Беродуалом Н (фенотерол 50 мкг / ипратропиум 20 мкг) 2 вдоха при помощи ДАИ.
2. Терапия Беродуалом Н (фенотерол 50 мкг / ипратропиум 20 мкг) 2 вдоха при помощи ДАИ со спейсером малого объема (объем 50 мл, длина 10 см).

Терапия симпатомиметиками, антихолинергическими препаратами и теофиллинами короткого действия прекращалась за 8 ч до начала исследования. Все больные до начала исследования были тщательно проинструктированы исследователями о правильной технике ингаляций при помощи ДАИ и комбинации спейсер-ДАИ.

Клинические показатели и параметры ФВД оценивались до начала, через 0,5, 1 и 4 ч от начала терапии (рис. 1).

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой поток–объем на компьютерном спироанализаторе Flowscreen ("Erich Jaeger", "Wurzburg", Германия).

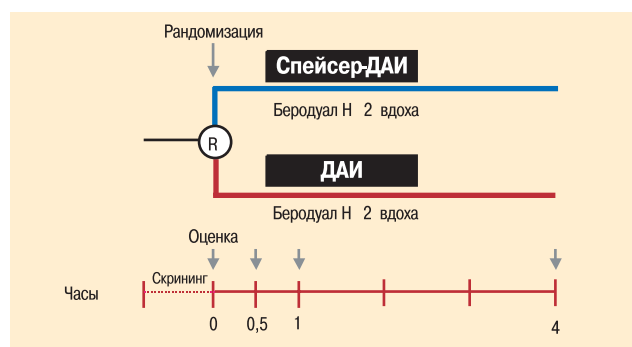


Рис. 1. Дизайн исследования

При анализе спирометрии используются следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1), максимальная средне-эспираторная объемная скорость ($\text{МОС}_{25-75\%}$), емкость вдоха ($E_{\text{вд}}$). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [8]. Насыщение крови кислородом (SpO_2) оценивалось при помощи пульс-оксиметра *Oxy-Shuttle* ("Sensor Medics", США).

Клиническое исследование включало в себя оценку диспноэ, частоты дыхательных движений (ЧДД), сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД). Субъективный уровень диспноэ оценивался пациентом самостоятельно по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 0–100 мм: 0 — нет одышки, 100 мм — максимальная одышка) [9].

Статистическая обработка результатов проводится при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0*, "StatSoft, Inc." Все численные данные представлены как $\text{mean} \pm \text{SD}$. Достоверность различий одноименных показателей внутри 1 группы определялась при помощи парного t-критерия *Student*. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась при по-

Таблица 1
Исходная характеристика больных

Показатели	Беродуал Н: ДАИ	Беродуал Н: спейсер-ДАИ
Число больных	31	30
Возраст, лет	61,8 ± 8,5	57,2 ± 7,8
Пол: М / Ж	18 / 13	19 / 11
ВМІ, кг / м ²	27,3 ± 5,8	27,2 ± 4,6
БА / ХОБЛ	15 / 16	17 / 13
Длительность заболевания, лет	14,4 ± 7,1	11,5 ± 6,7
Курильщики (бывшие и настоящие)	20	23
Стаж курения, пачко-лет	41 ± 8	36 ± 9
Число обострений / год	2,3 ± 0,7	2,6 ± 0,6
SpO ₂ , %	94 ± 2	95 ± 2
ОФВ ₁ , %	40,8 ± 11,2	42,2 ± 10,8
ФЖЕЛ, %	59,8 ± 15,3	60,5 ± 13,5
ЧДД, мин ⁻¹	21,1 ± 1,1	21,3 ± 1,9

Примечание: BMI (*body mass index*) — индекс массы тела.

Таблица 2

Динамика функциональных и клинических параметров больных

Показатели	Группы	Исходно	30 мин	1 ч	4 ч
SpO ₂ , %	ДАИ	94,4 ± 2,0	95,0 ± 1,9**	95,2 ± 1,9**	95,2 ± 2,1**
	Спейсер-ДАИ	94,6 ± 1,9	95,2 ± 1,9*	95,3 ± 1,7*	95,1 ± 1,8*
ОФВ ₁ , л	ДАИ	1,20 ± 0,21	1,48 ± 0,23***	1,59 ± 0,30***	1,53 ± 0,29***
	Спейсер-ДАИ	1,29 ± 0,28	1,57 ± 0,25***	1,62 ± 0,26***	1,59 ± 0,3***
ОФВ, %	ДАИ	40,8 ± 11,2	51,0 ± 12,5***	53,4 ± 13,6***	50,8 ± 12,1***
	Спейсер-ДАИ	42,2 ± 10,8	52,3 ± 11,9***	53,6 ± 12,8***	53,3 ± 14,3***
ФЖЕЛ, л	ДАИ	2,29 ± 0,58	2,58 ± 0,63**	2,68 ± 0,59***	2,84 ± 0,60***
	Спейсер-ДАИ	2,24 ± 0,63	2,96 ± 0,59****	3,00 ± 0,59****	2,86 ± 0,67**
ФЖЕЛ, %	ДАИ	59,8 ± 15,3	65,5 ± 13,4***	69,4 ± 15,0***	73,1 ± 11,4***
	Спейсер-ДАИ	60,5 ± 13,5	75,9 ± 12,2****	78,7 ± 13,3****	76,9 ± 14,7**
МОС ₂₅₋₇₅ , л / мин	ДАИ	0,57 ± 0,36	0,71 ± 0,24	0,72 ± 0,29	0,61 ± 0,32
	Спейсер-ДАИ	0,59 ± 0,35	0,68 ± 0,26	0,72 ± 0,28	0,70 ± 0,38
МОС ₂₅₋₇₅ , %	ДАИ	16,9 ± 9,9	20,9 ± 8,6	21,1 ± 10,4	18,1 ± 9,8
	Спейсер-ДАИ	17,3 ± 9,6	21,1 ± 9,6	22,1 ± 10,3	21,9 ± 13,0
ЧСС, мин ⁻¹	ДАИ	83,6 ± 6,6	86,3 ± 6,7*	84,5 ± 9,5	82,0 ± 9,3
	Спейсер-ДАИ	83,3 ± 10,6	84,2 ± 10,7	84,3 ± 12,1	84,7 ± 11,3
ЧД, мин ⁻¹	ДАИ	21,1 ± 1,1	19,8 ± 0,4***	19,4 ± 0,6***	19,3 ± 0,7***
	Спейсер-ДАИ	21,3 ± 1,3	19,9 ± 1,0***	19,3 ± 0,7***	19,2 ± 0,7***

Примечание: различия внутри групп: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; различия между группами: # — $p < 0,05$.

мощи критерия *Mann–Whitney U-test*. Различия считаются статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 61 больной, удовлетворяющие всем критериям включения и исключения (1-я группа: терапия Беродуалом Н при помощи ДАИ, $n = 31$; 2-я группа: терапия Беродуалом Н при помощи спейсера-ДАИ, $n = 30$). Все больные успешно завершили исследование. По исходным клиническим, демографическим и функциональным показателям сформированные группы практически не отличались друг от друга (табл. 1). В исследовании в основном приняли участие пациенты пожилого возраста, большинство из которых являлись бывшими или актуальными курильщиками. В каждой группе было примерно равное число больных БА и ХОБЛ. Средний показатель ОФВ₁ пациентов в начале исследования составляли около 40 %, ФЖЕЛ — около 60 %, ни у одного из больных не было отмечено выраженной гипоксемии (табл. 1).

В ходе исследования в обеих сравниваемых группах больных отмечено клинически значимое и статистически достоверное увеличение показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и $E_{вд}$ (табл. 2, рис. 2). Наибольший прирост показателей ОФВ₁ наблюдался через 1 ч после ингаляции Беродула Н, затем к 4-му ч величина ОФВ₁ немного снижалась, однако по-прежнему намного превышала исходный уровень. Прирост ФЖЕЛ и $E_{вд}$ был наибольшим через 1 ч после ингаляции препарата в группе больных, использовавших спейсер-ДАИ, и через 4 ч — у больных, использовавших ДАИ (табл. 2, рис. 2). Ни в одной из сравниваемых групп не наблюдалось значимой динамики со стороны параметра

МОС₂₅₋₇₅%. Достоверные различия между группами были выявлены по показателю ФЖЕЛ через 1 ч после ингаляции ($p < 0,05$, в пользу группы спейсер-ДАИ) и по показателю ФЖЕЛ через 30 мин и 1 ч после ингаляции ($p < 0,05$, в пользу группы спейсер-ДАИ).

Во время исследования показатель SpO₂ статистически значимо повысился в обеих группах больных, однако данный прирост не являлся клинически значимым (в среднем < 1 %). Такая же закономерность была характерна и для динамики показателя ЧДД — статистически достоверное снижение на всех временных этапах ($p < 0,001$), но сомнительное клиническое значение (среднее снижение менее чем на 2 мин⁻¹) (табл. 2). Динамика ЧСС и АД не претерпела никаких значимых изменений, за исключением небольшого, но статистически достоверного, повышения ЧСС в группе ДАИ через 30 мин после ингаляции, однако средний прирост пульса был небольшой — < 3 мин⁻¹) (табл. 2).

Значительное уменьшение диспное после ингаляции Беродула Н было отмечено в обеих сравнива-

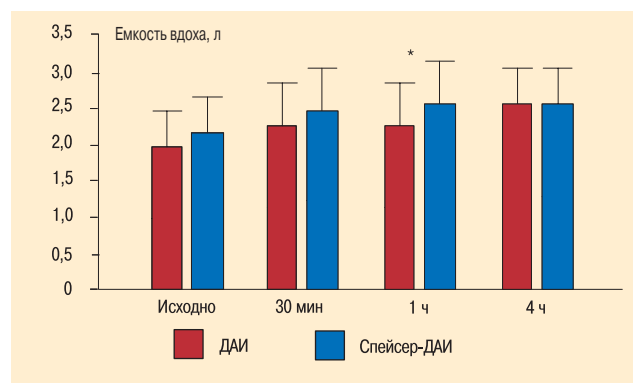


Рис. 2. Динамика показателя емкости вдоха (л): * — $p < 0,005$

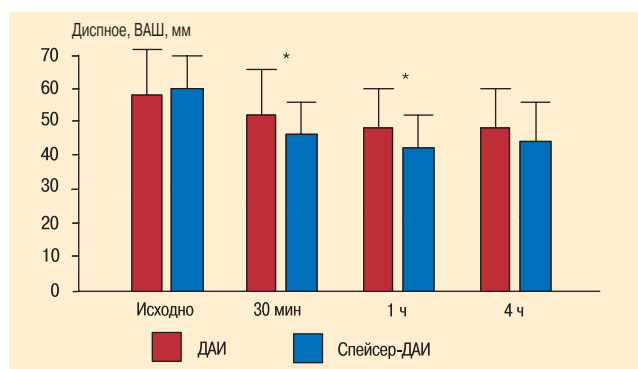


Рис. 3. Динамика диспноэ, оцененного по визуальной аналоговой шкале: * — $p < 0,005$

емых группах (через 1 ч после ингаляции в среднем на 20 % и на 29 % в группах ДАИ и спейсер-ДАИ). Более выраженное улучшение диспноэ наблюдалось у больных, использовавших спейсер-ДАИ, межгрупповые различия по показателю диспноэ, оцененному по ВАШ, оказались статистически достоверными через 30 мин и 1 ч после ингаляционной терапии ($p < 0,05$, в пользу группы спейсер-ДАИ) (рис. 3).

Ингаляционная терапия Беродуалом Н хорошо переносилась больными. Серьезных нежелательных реакций не было выявлено ни у одного пациента. Среди легких побочных эффектов были отмечены: тремор (3 — в группе ДАИ, и 4 — в группе спейсер-ДАИ), сухость во рту (3 — в группе ДАИ), неприятный привкус во рту (9 — в группе ДАИ, и 4 — в группе спейсер-ДАИ), кашель (3 — в группе ДАИ, и 1 — в группе спейсер-ДАИ), сердцебиение (2 — в группе спейсер-ДАИ).

Обсуждение

Наше исследование показало, что у больных с нетяжелым обострением БА или ХОБЛ использование Беродула Н при помощи ДАИ в комбинации со спейсером малого объема является более эффективной ингаляционной техникой по сравнению с применением только ДАИ. Способ доставки спейсер-ДАИ у исследуемых больных приводил к более значимым положительным изменениям легочных объемов (ФЖЕЛ и $E_{вд}$), а также к уменьшению диспноэ в сроки 0,5–1 ч после ингаляции Беродула Н.

В настоящее время ДАИ по-прежнему являются наиболее часто используемыми устройствами для проведения ингаляционной терапии у больных с заболеваниями дыхательных путей. Достоинствами ДАИ являются их удобство, портативность, быстрота обращения с ними, низкая стоимость [10]. Однако ДАИ характеризуются относительно невысокой эффективностью: вследствие генерации высокоскоростного облака аэрозоля в течение короткого отрезка времени основная доза лекарственного препарата оседает на задней стенке глотки (около 80 %), а легочная депозиция препарата, как правило, не превышает 10 % отмеренной дозы [11]. Кроме того, еще одной существенной проблемой при использовании ДАИ является сложность координации маневра ин-

галяции с высвобождением препарата из ингалятора, т. е. координация больной–ингалятор, что особенно важно для больных с тяжелыми формами заболевания и при развитии обострений астмы и ХОБЛ [12]. Поэтому для этих больных рекомендовано использование в качестве методов доставки аэрозоля небулайзеров или комбинации спейсер-ДАИ [1, 2].

Спейсеры значительно снижают орофарингеальную депозицию лекарственных препаратов — до 17 % [11], что ведет к снижению местных и системных побочных эффектов. Кроме того, спейсеры приводят к значительному увеличению депозиции препарата в легких по сравнению с дозированными ингаляторами (в 2–4 раза) [11, 13]. Техника использования комбинации спейсер-ДАИ намного проще по сравнению с ДАИ, что делает возможным их применение у пациентов с тяжелыми формами заболеваний, в т. ч. с обострениями астмы и ХОБЛ. Достоинством спейсеров является возможность отсрочки выполнения ингаляции после высвобождения препарата без снижения клинического эффекта аэрозольной терапии [14].

Однако все перечисленные достоинства спейсеров были выявлены в исследованиях, в которых изучались в основном спейсеры больших объемов (около 750 мл, например, *Nebuhaler* или *Volumatic*). Безусловно, размер спейсера является важнейшей характеристикой, определяющей его эффективность. Получены данные, что эффективность спейсера определяется не столько его объемом, сколько длиной. Например, *Agerhort* и *Pedersen* показали сходную эффективность ингаляционного будесонида при сравнении ингаляций через *Babyspacer* (объем — 200 мл, длина — 23 см) и *Nebuhaler* (объем — 750 мл, длина — 23 см) [15].

С целью преодоления одного из недостатков спейсеров — их громоздкости, созданы спейсеры малых размеров, длина которых не превышает 12 см (например, *OptiHaler*, *Ellipse*, *AeroChamber* и др.). Но исследований, посвященных эффективности данных малых спейсеров, пока очень немного. *Dolovich et al.* показали, что при ингаляции аэрозоля через ДАИ в комбинации со спейсером малого размера *AeroChamber* (длина — 11 см) легочная депозиция препаратов практически не меняется, однако депозиция в ротоглотке уменьшается более чем в 10 раз (с $70,6 \pm 22,9$ % до $4,06 \pm 2,27$ % у здоровых добровольцев и с $65,3 \pm 20,5$ % до $6,50 \pm 4,40$ % у больных хроническим бронхитом) [16]. В исследовании *Wilkes et al.* на модели легкого *in vitro* получены доказательства преимущества малых спейсеров (длиной < 12 см и объемом < 200 мл) перед ДАИ [17]. Оказалось, что спейсеры малых размеров (в т. ч. *Ellipse*, *OptiHaler*, *Myst Assist*, *Aero-Chamber*) позволили уменьшить депозицию в глоточном отделе модели дыхательных путей на 80–90 % ($p < 0,01$ — для всех спейсеров) и увеличить соотношение легочной депозиции препарата к глоточной депозиции препарата в 8–10 раз ($p < 0,05$ — для всех спейсеров). Кроме того, данное исследование показало, что при использовании малых спейсеров асинхрония между высвобождением препарата из ДАИ и началом вдоха оказывает меньшее

влияние на доставленную дозу препарата. Последнее свойство особенно важно для больных с тяжелыми бронхолегочными заболеваниями или при развитии обострений заболеваний.

Спейсер "Boehringer Ingelheim", который был использован в нашем исследовании, по своим техническим характеристикам (объем — 50 мл, длина — 10 см) близок к устройствам, изученным в работах Dolovich et al. и Wilkes et al., поэтому более высокую клиническую эффективность Беродуала Н в группе больных, получавших ингаляции препарата при помощи комбинации спейсер-ДАИ, можно объяснить улучшением распределения препарата в дыхательных путях больных, а также улучшением координации большой-ингалятор.

Еще одной интересной находкой нашего исследования является тот факт, что различия между группами больных после ингаляции сходных доз Беродуала Н были выявлены только при сравнении объемных показателей — ФЖЕЛ и $E_{вд}$, в то время как при сравнении $ОФВ_1$ достоверных различий между группами найдено не было. Более выраженное снижение диспноэ в группе больных, использовавших спейсер-ДАИ, было обнаружено в те же сроки, что и более выраженное повышение ФЖЕЛ и $E_{вд}$ (через 0,5 и 1 ч после ингаляции). Это еще раз подтверждает положение, что улучшение симптомов обструктивных болезней легких, достигаемое при помощи бронхорасширяющих препаратов, часто не сопровождается какими-либо изменениями показателя $ОФВ_1$ [18, 19]. У данных больных кроме бронхиальной обструкции, более важно другое патофизиологическое нарушение — легочная гиперинфляция (т. е. повышенная воздушность легких) [20]. Среди спирографических показателей наибольшую информацию об изменении легочной гиперинфляции можно получить при оценке показателей жизненной емкости и особенно — емкости вдоха [21].

Таким образом, у больных с обострениями обструктивных болезней легких терапия Беродуалом Н при помощи спейсера малого объема более эффективна по сравнению с использованием ДАИ. Ингаляционная терапия при помощи комбинации спейсер-ДАИ приводит к более выраженному улучшению показателей ФЖЕЛ и $E_{вд}$ и уменьшению диспноэ.

Литература

1. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI / WHO workshop report: NIH publication № 02-3659. The updated 2004 report is available on www.ginasthma.com.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Publication number 2701. The updated 2005 report is available on www.goldcopd.com.
3. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225–1232.
4. Chen J.C., Mannino D.M. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1999; 5: 93–99.
5. Dolovich M.B., Ahrens R.C., Hess D.R. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American college of chest physicians / American college of asthma, allergy, and immunology. *Chest* 2005; 127: 335–371.
6. Zanon P. Inhalation anti-asthma therapy with spacers: technical aspects. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1994; 49: 258–264.
7. Terzano C. Pressurized metered dose inhalers and add-on devices. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14: 351–366.
8. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
9. Gift A.G. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehab. Nurs.* 1989; 14: 313–325.
10. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (5): 255–261.
11. Newman S.P., Millar A.B., Lennard-Jones T.R. et al. Improvement of pressurised aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax* 1984; 39:935–941.
12. Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest* 2000; 117: 542–550.
13. Pierart F., Wildhaber J.H., Vrancken I. et al. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 673–678.
14. Newman S.P. Aerosol generators and delivery systems. *Respir. Care* 1991; 36: 939–951.
15. Agertoft L., Pedersen S. Influence of spacer device on drug delivery to young children with asthma. *Arch. Dis. Child.* 1994; 71: 217–220.
16. Dolovich M., Ruffin R., Corr D., Newhouse M.T. Clinical evaluation of a simple demand inhalation MDI aerosol delivery device. *Chest* 1983; 84: 36–41.
17. Wilkes W., Fink J., Dhand R. Selecting an accessory device with a metered-dose inhaler: variable influence of accessory devices on fine particle dose, throat deposition, and drug delivery with asynchronous actuation from a metered-dose inhaler. *J. Aerosol Med.* 2001; 14: 351–360.
18. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
19. Черняк А.В., Авдеев С.Н., Папкова Т.Л., Айсанов З.Р. Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2003; 1: 50–56.
20. Авдеев С.Н. Роль легочной гиперинфляции в патогенезе ХОБЛ. Эффективность поддерживающей терапии в уменьшении легочной гиперинфляции. *Пульмонология* 2004; 6: 101–110.
21. Tavares F.M.B., Correa da Silva L.C., Rubin A.S. Measuring forced expiratory volume in one second alone is not an accurate method of assessing response to bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bras. Pneumol.* 2005; 31: 407–414.