

Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>, Е.А. Промыслова<sup>1</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

## Ингаляционная терапия у детей: проблемы и решения

### Contacts:

Liliya Selimzyanova, Candidate of Medical Science, chief research scientist of the department of standardization and clinical pharmacology of Scientific Center of Children's Health, assistant of a chair of pediatrics and child's rheumatology of the State Educational Government-Financed Institution of the higher vocational education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Address:** Lomonosov Av., 2, build. 1, Moscow, 119991, **Tel.:** (495) 967-14-65, **e-mail:** selimzyanova@nczd.ru

**Article received:** 31.03.2014, **Accepted for publication:** 25.04.2014

Ингаляционная терапия в настоящее время является основой лечения бронхиальной астмы у детей и взрослых. На современном рынке существует множество разнообразных систем доставки лекарственных средств: небулайзеры, дозированные аэрозольные и порошковые ингаляторы. В руководствах по диагностике и лечению бронхиальной астмы представлены предпочтительные и альтернативные устройства для лечения детей в зависимости от их возраста. Однако выбор ингаляционного устройства должен основываться не только на возрастных и когнитивных особенностях каждого пациента, но также должен учитывать индивидуальные предпочтения больного. Нередко низкий комплаенс терапии бронхиальной астмы связан с тем, что пациент испытывает сложности при пользовании дозирующим устройством. Тем не менее известно, что основополагающим условием эффективной ингаляционной терапии является четкое соблюдение техники ингаляции, прописанной в инструкции к конкретному устройству. Некорректное использование ингалятора приводит к потере контроля астмы. При этом только половина пациентов может правильно применять лекарственный препарат после самостоятельного прочтения инструкции. Следовательно, врач должен обязательно разъяснить больному методику использования устройства и проконтролировать действия пациента. В статье описан спектр современных средств доставки для ингаляционной терапии и принципы их выбора при лечении детей с бронхиальной астмой, представлен обзор данных исследований по применению дозированного порошкового ингалятора типа изихейлер.

**Ключевые слова:** дети, ингаляционная терапия, бронхиальная астма, дозированные порошковые ингаляторы, изихейлер.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 89–94)

Ингаляционный способ доставки различных лекарственных средств традиционно применяют в медицине: ингаляция обеспечивает быструю доставку препарата в дыхательные пути. Кроме того, она позволяет использовать более высокие дозы лекарственного средства по сравнению даже с максимально возможными, принимаемыми внутрь или парентерально. Известно также, что при ингаляционном введении лекарственных препаратов риск системных эффектов значительно ниже, чем при пероральном или инъекционном.

Ингаляциями пользовались еще в древнюю эпоху: лечение проводилось парами горячих минеральных источников, лекарственными растениями, ароматическими веществами и т.п.

Первым специальным устройством для ингаляций стал прибор компрессорного типа, изобретенный J. Sales-Gyrons в 1858 г. Этот прибор, названный небулайзером, превращал жидкость в аэрозоль [1]. В последующие годы происходило дальнейшее совершенствование систем доставки ингаляционных лекарственных

L.R. Selimzyanova<sup>1, 2</sup>, Y.A. Promyslova<sup>1</sup>, Y.A. Vishnyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Inhalation Therapy in Children: Issues and Options

Today inhalation therapy forms the basis of treatment for children and adults with bronchial asthma. In the current market there is a great number of various drug delivery systems, such as: nebulisers, pressurised metered-dose inhalers and dry powder inhalers. Guidelines for diagnosis and management of bronchial asthma present preferred and alternative devices for treatment of children in their age group. Although choosing an inhaler device one should consider not only age and cognitive peculiarities in each patient, but also his individual preferences. Poor compliance with treatment in bronchial asthma is often due to the fact that a patient experiences problems using a dosage device. Though it is known that the effective inhalation therapy is achieved by following correct inhalation techniques given in guidelines to the concrete device. Incorrect inhaler use causes loss of asthma control. Meanwhile just one half of patients can use the medication correctly after self-studying of guidelines. Consequently, a physician should train a patient to use the device and control his actions. Up-to-date delivery systems for inhalation therapy and principles of their selection in children's treatment are considered in the article. The survey of research data concerning the use of dry powder inhaler type-easyhaler is presented as well.

**Key words:** children, inhalation therapy, bronchial asthma, dry powder inhalers, easyhaler.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (2): 89–94)

средств. Новые небулайзеры стали производить частицы более мелкого размера, чем их предшественники. Относительно недавно появились небулайзеры мембранного типа (электронно-сетчатые) (рис.).

Помимо компрессорных и мембранных небулайзеров для распыления жидких субстанций были созданы и ингаляторы ультразвукового типа, однако их практически не используют в пульмонологической практике в связи с тем, что в таких устройствах происходит нагрев и разрушение ряда лекарственных препаратов, содержащих протеины, например, дорназы альфа [2–4], а также потому, что ультразвуковые ингаляторы не могут обеспечить адекватную небулизацию суспензий, что актуально для глюкокортикоидов [5].

Вместе с тем всегда существовала необходимость в компактных устройствах для ингаляций, первое из которых было создано в 30-е гг. XX в., в то время как привычные нам дозирующие портативные ингаляторы появились лишь в середине 50-х гг. Это были дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ), содержащие фреон (хлорфторуглерод) в качестве пропеллента. С 1989 г. начата кампания по замене фреона на более безопасные для окружающей среды субстанции, и в настоящее время во всех ДАИ используют гидрофторуглероды, что не только позволяет соблюсти предписания Монреальского протокола «Субстанции, вызывающие истощение озонового слоя», но и улучшает свойства ингаляторов: гидрофторуглероды, в отличие от фреона, не вызывают охлаждения дыхательных путей, что предотвращает возникновение холодового бронхоспазма у пациентов. В связи с тем, что многие пациенты испытывают трудности с координацией вдоха и активацией ДАИ, были изобретены спейсеры, повысившие эффективность ингаляции, и позднее — ДАИ, активируемые вдохом (см. рис.).

Первый порошковый ингалятор (спинхалер) был сконструирован в 1968 г. В дальнейшем же происходили усовершенствование и разработка новых дозирующих устройств на основе порошка. В качестве носителя лекарственного средства все дозирующие порошковые ингаляторы (ДПИ) содержат лактозу. В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует 3 основных типа порошковых ингаляторов: однодозовые капсульные (спинхалер, аэролайзер), многодозовые блистерные (дискхалер, или ротадиск, дискус, или мультидиск) многодозовые резервуарного типа (турбухалер, циклохалер, изихейлер).

В ингаляционных формах выпускают такие препараты, как коротко- и длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты, блокаторы холинэргических рецепторов, ингаляционные глюкокортикоиды, комбинированные препараты (бронхоспазмолитик + ингаляционный глюкокортикоид), антибиотики и муколитические средства.

Ингаляция признана во всех межнациональных и региональных клинических рекомендациях основным путем введения лекарственных препаратов при бронхиальной астме [6–9] и хронической обструктивной болезни легких [10].

Многообразие систем доставки ингаляционных лекарственных средств нередко ставит врача и пациента перед непростым выбором: какое устройство предпочесть? Метаанализ результатов 21 исследования у взрослых и 3 исследований у детей свидетельствует о том, что при тщательном соблюдении инструкции все виды ингаляторов равноэффективны [11, 12]. Однако известно, что многие пациенты используют ингаляционные устройства неправильно. Так, например, исследование, включившее 127 взрослых больных, госпитализированных по поводу бронхиальной астмы и получавших ДАИ, показало, что 76–80% пациентов совершали более 2 значимых ошибок во время ингаляции. Оценивали 8 параметров, соблюдение которых обязательно для того, чтобы лекарственное средство было доставлено в дыхательные пути надлежащим образом. Проверяли такие действия, как встряхивание устройства, правильность положения ингалятора (вверх дном), медленный выдох, координация начала ингаляции и вдоха, глубина вдоха, задержка дыхания минимум на 4 с, ожидание минимум 30 с перед следующей дозой. Дополнительное обучение пациентов в большинстве случаев не приводило к значимому снижению числа совершаемых ошибок. Использование спейсера снижало частоту нарушений техники выполнения ингаляции, однако не устраняло их совсем [13].

Обсервационное исследование, проведенное M. Molitard и соавт. в 2003 г., показало, что ошибки в технике ингаляции совершают 76% пациентов, использующих обычные ДАИ, и 49–54% больных, применяющих ДАИ, активируемые вдохом [14].

Доля пациентов, неправильно использующих порошковые ингаляторы, колеблется от 4 до 94%, что отчасти обусловлено тем, что ДПИ представляют собой довольно разнородную группу в плане сложности техники ингаляции [15]. Например, в исследовании G. N. Rootmensen и соавт. показано, что доля ошибок значительно выше при применении капсульных ДПИ по сравнению с ДПИ резервуарного типа [16]. В свою очередь, ДПИ резервуарного типа выпускают в виде разнообразных конструкций (см. рис.), некоторые из которых требуют довольно сложных манипуляций для приведения их в действие.

Помимо особенностей устройства, важное значение имеет обучение технике ингаляции [17]. В Швеции в 2005 г. проведено открытое рандомизированное мультицентровое сравнительное исследование 3 типов ДПИ (изихейлер, дискус и турбухалер) у 326 пациентов с клинически значимыми симптомами бронхиальной астмы,

Рис. Типы устройств для ингаляции (по [1], с изменениями)



Примечание. ДАИ — дозирующие аэрозольные ингаляторы, ДПИ — дозирующие порошковые ингаляторы.

не получавших ранее ингаляционную терапию. Больным было предложено сначала самостоятельно прочесть инструкцию и сразу сделать ингаляцию, а затем технику ингаляции объяснил врач. Выяснилось, что после самостоятельного прочтения инструкции полное соблюдение техники ингаляции имело место только у 43–51% пациентов, тогда как после объяснения врача — у 81–89%. При этом отмечено, что пациентам было легче использовать изихейлер и дискус, особенно в плане активации ингалятора и контроля ингаляции порошка [18].

Несмотря на важность обучения пациентов, многие исследователи отмечают тот факт, что нередко больные не получают инструкций по пользованию ингалятором от медицинского специалиста, а доктор, назначивший ингаляционную терапию, сам не умеет правильно использовать предписанное пациенту устройство [13, 15, 19].

Отмечается также недостаточный комплаенс пациентов с бронхиальной астмой, что не всегда является следствием открытого противодействия пациента назначенной терапии, а может быть обусловлено тем, что больной или его родители испытывают сложности с использованием ингаляционного устройства [5]. Тем не менее известно, что неправильное использование ингалятора может привести к потере контроля над астмой [20, 21]. Только в 2008 г. приблизительно 36 млн смертельных исходов (или 63% из 57 млн смертей) было зафиксировано вследствие неинфекционных заболеваний органов дыхания, включая хронические болезни легких, среди которых значительное место принадлежит бронхиальной астме [22].

В 2011 г. Европейское респираторное общество (European Respiratory Society, ERS) и международное общество по аэрозолям в медицине (International Society for Aerosols in Medicine, ISAM) опубликовали отчет рабочей группы по современным ингаляционным устройствам для лечения респираторной патологии «Что должен знать специалист пульмонолог по поводу ингаляционной терапии» [23]. Данный отчет включает в себя подробное описание существующих в настоящее время ингаляционных устройств, принципы их выбора у разных категорий пациентов и важные моменты техники ингаляции.

При бронхиальной астме используют ингаляционные глюкокортикоиды и бронходилататоры. Для того чтобы препарат оказал лечебное воздействие, необходимо достижение им соответствующих рецепторов в дыхательных путях [24]. Успешная доставка препарата возможна при размере частиц, генерируемых ингаляционным устройством, не более 5 мкм [24]. Частицы большего размера оседают в ротоглотке, что приводит к недостаточному эффекту терапии, а в случае с глюкокортикоидными лекарственными средствами может обусловить развитие у пациента таких нежелательных реакций, как охриплость голоса и кандидоз ротовой полости [25].

Рекомендация по задержке дыхания после ингаляции лекарственного средства, которая присутствует в инструкциях для всех портативных дозирующих устройств, объясняется тем, что мелкие частицы должны «осесть» в пери-

ферических путях под воздействием гравитационных сил, а для этого нужно время. Если пациент выдыхает сразу после ингаляции, неосевшие частицы аэрозоля выводятся наружу [25].

Помимо свойств аэрозоля, на распределение и депонирование лекарственного препарата в респираторном тракте оказывает влияние и легочное заболевание: наличие слизистых пробок в дыхательных путях, турбулентный воздушный поток и бронхиальная обструкция увеличивают процент осаждения препарата в центральных бронхах. Такое перераспределение, как правило, несущественно в плане конечного клинического эффекта для бронходилататоров, но может создать определенные проблемы для глюкокортикоидных препаратов [26].

Исследования по депозиции ингалируемых субстанций у детей немногочисленны, особенно среди пациентов младшего возраста [27], однако известно, что пиковую скорость вдоха более 30 л/мин могут развивать практически все пациенты после шестилетнего возраста и даже 74% дошкольников [28].

При этом в силу возрастных особенностей дети и пожилые пациенты считаются группой больных, испытывающих максимальные трудности при координации вдоха с активацией ингалятора.

Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma, GINA) рекомендует использование у детей различных ингаляционных устройств в зависимости от возраста и индивидуальных потребностей (табл. 1) [6, 7].

Основным ограничительным моментом в выборе ингаляционного устройства у ребенка являются его когнитивные способности: дети младшего возраста физически не в состоянии произвести сложные дыхательные маневры, поэтому в этой возрастной категории следует использовать ДАИ со спейсером или, как альтернативное устройство, небулайзер с лицевой маской. Несмотря на очевидные преимущества небулайзера, к его недостаткам можно отнести высокую стоимость, достаточно большие размеры и необходимость источника электричества. Кроме того, при неплотном прилегании лицевой маски и при плаче ребенка доставка лекарственного препарата в легкие будет снижаться [23], поэтому следует максимально рано переходить на использование мундштуков. Как правило, большинство детей старше 3 лет в состоянии адекватно использовать мундштук [23].

Дети старшего возраста (с 4–5 лет), помимо вышеречисленных устройств, могут использовать для ингаляционной терапии ДПИ или ДАИ, активируемые вдохом. Известно, что большинство детей старше 6 лет, испытывающих трудности с ингаляцией ДАИ через спейсер, в состоянии выполнить мощный вдох, как это необходимо при использовании ДПИ (табл. 2) [15].

Нельзя не учитывать и определенные психологические факторы, особенно у детей школьного возраста: многие из них не используют спейсер по разным причинам

**Таблица 1.** Выбор устройства для ингаляции у детей [6, 7]

Возрастная группа	Предпочтительное устройство	Альтернативное устройство
< 4 лет	ДАИ + соответствующий спейсер с лицевой маской	Небулайзер с лицевой маской
4–5 лет	ДАИ + соответствующий спейсер с мундштуком	Небулайзер с мундштуком, ДАИ активируемый вдохом
> 5 лет	ДПИ или ДАИ, активируемый вдохом или ДАИ + соответствующий спейсер с мундштуком	Небулайзер с мундштуком

*Примечание.* ДАИ — дозирующие аэрозольные ингаляторы, ДПИ — дозирующие порошковые ингаляторы.

**Таблица 2.** Скорости инспираторного потока пациента, необходимые для доставки препарата в легкие при использовании разных типов дозирующих порошковых ингаляторов [23]

Тип ДПИ	Скорость инспираторного воздушного потока пациента, необходимая для доставки препарата в легкие
Турбухалер	Минимальная — 30 л/мин Оптимальная — 60 л/мин
Новолайзер	Минимальная — более 35 л/мин
Дискус	Минимальная — 30 л/мин
Хандихалер	Минимальная — 30 л/мин
Аэролайзер	Минимальная — более 60 л/мин
Изихейлер	Минимальная — 28 л/мин

Примечание. ДПИ — дозирующие порошковые ингаляторы.

(не хотят привлекать внимание окружающих, кроме того, спейсер — достаточно объемное устройство, которое не всегда удобно взять с собой в сумку и т. п.). Таким образом, больные недополучают необходимую дозу лекарственного средства, что в конечном итоге может потребовать оказания неотложной помощи и госпитализации. Экспертной группой специалистов ERS и ISAM рекомендовано назначение ДПИ как оптимального варианта лечения для предотвращения потери контроля над астмой у детей, которые не используют спейсеры с ДАИ [23].

Одним из ДПИ, конструкция которого достаточно компактна и проста в использовании, является многодозовый ингалятор изихейлер (от англ. easy — просто) производства «Орион Корпорейшн Орион Фарма» (Финляндия). Ингалятор содержит порошок, количества которого достаточно для 200 доз будесонида (200 мкг/доза) или 120 доз формотерола (12 мкг/доза). Точно отмеренное количество порошка поступает в дозирующую полость мундштука путем однократного нажатия на накладной колпачок устройства. В мундштуке максимально отделяются мелкодисперсные частицы лекарственного средства с поверхности материала-носителя (лактозы), а его воздушный канал имеет форму, позволяющую достигать оптимального осаждения препарата в дыхательных путях. На выходе из ингалятора формируются частицы, размер которых не превышает 5 мкм.

Несмотря на небольшой размер, ингалятор снабжен счетчиком доз, что облегчает пациенту учет использованного лекарственного препарата, а также позволяет своевременно обратиться за новым ингалятором.

Требования к проведению ингаляции предельно просты. Для этого необходимо:

- снять защитный колпачок с ингалятора;
- встряхнуть ингалятор, держа его вертикально, мундштуком вниз;
- однократно нажать на ингалятор в вертикальном положении до щелчка и вернуть в исходное положение;
- сделать выдох, плотно обхватить мундштук губами и произвести глубокий вдох;
- при необходимости ингаляции более одной дозы повторить шаги 2–4;
- надеть защитный колпачок на устройство.

При этом когда врач инструктирует больного, он должен акцентировать его внимание на том, что необходимо соблюдать несколько правил, общих для всех ДПИ:

- прежде чем ингалировать препарат, пациент должен сделать глубокий выдох;
- не следует делать выдох в ингалятор;

- при ингаляции необходимо сделать сильный вдох с самого начала, а не постепенно наращивать мощность вдоха;
- вдох должен быть максимально глубоким;
- необходимо всегда закрывать защитный колпачок после использования ингалятора, беречь от попадания влаги;
- обязательно промывать рот водой или чистить зубы после ингаляции [23].

Если пациент совершил ошибку и, к примеру, нажал на ингалятор несколько раз или выдохнул в него, для того чтобы привести устройство в рабочее состояние, достаточно лишь очистить дозирующую камеру, постучав загубником о поверхность стола или о свою ладонь.

Простота использования и клиническая эффективность ДПИ в форме изихейлера оценена пациентами и врачами и подтверждена в многочисленных исследованиях.

Так, в открытом рандомизированном мультицентровом исследовании ингаляторов, содержащих будесонид (изихейлер и ДАИ со спейсером большого объема), в двух группах взрослых пациентов с астмой (длительность терапии 12 нед, дневная доза 1000 мкг) показана практически одинаковая клиническая эффективность препаратов. Обе лекарственные формы не оказывали влияния на содержание кортизола в сыворотке крови. Наиболее частыми побочными эффектами были охриплость и неприятные ощущения в горле. При этом в группе пациентов, использовавших изихейлер, отмечена более высокая приверженность к ингалятору [29].

Аналогичные данные получены у взрослых пациентов с бронхиальной астмой, получавших ДПИ будесонид по 200 мкг 2 раза/сут в виде изихейлера ( $n = 103$ ) и в виде турбухалера ( $n = 58$ ) [30].

В 2000 г. был опубликован метаанализ 9 клинических исследований, включавших 802 пациента с бронхиальной астмой. Сравнивали изихейлеры с различными устройствами для ингаляционной терапии. Действующими веществами были беклометазона дипропионат или сальбутамол. Другие типы ингаляторов были представлены ДАИ (1 исследование), ДАИ со спейсером (4 исследования) и разными типами порошковых ингаляторов (турбухалер и дисхалер, 4 исследования). Исследования сравнивали по 5 позициям: простота использования, легкость обучения, простота дозирования лекарства, легкость маневра ингаляции и предпочтения пациентов. Различия оказались статистически значимыми в пользу изихейлера и в общей группе пациентов ( $p < 0,001$ ), а также при анализе по отдельным исследованиям, исключая одно, где не было выявлено статистически значимых различий между изихейлером и турбухалером [31].

Многоцентровое (32 центра) двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование будесонида в виде турбухалера и изихейлера (2004) было проведено в Финляндии, Швеции, Норвегии и Дании у 229 детей в возрасте 5–10 лет с бронхиальной астмой с клинически выраженными симптомами заболевания. Длительность исследования составила 6 мес. Пациенты получали будесонид по 200 мкг 2 раза/сут (период лечения высокими дозами) в течение 2 мес и будесонид по 100 мкг 2 раза/сут в течение 4 мес (период поддерживающей терапии). Терапевтический эффект препарата в обеих группах был эквивалентным, однако наблюдались статистически значимые различия в концентрации свободного кортизола и соотношении свободного кортизола и креатинина мочи к концу периода высокодозной терапии. Изихейлер продемонстрировал меньшее

влияние на эти показатели по сравнению с турбухалером. Кроме того, зафиксирована статистически достоверная задержка роста в группе детей, применявших турбухалер, по сравнению с группой детей, применявших изихейлер ( $p = 0,0028$ ). Снижение содержания кортизола в моче и незначительное замедление роста в группе детей, использующих турбухалер, являлось проявлением системного эффекта будесонида, что, вероятнее всего, связано с особенностями устройства доставки. Что касается выбора больных, то большинство детей и их родителей отдали предпочтение изихейлеру [32].

В 2013 г. выполнено многоцентровое исследование (46 центров), включившее 582 взрослых и 215 пожилых пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, а также 139 детей и 80 подростков с бронхиальной астмой. Взрослые и пожилые больные получали формотерол (2 раза/сут), дети — сальбутамол (по потребности) в форме изихейлера. До включения в исследование все пациенты имели опыт использования других типов ингаляторов (ДАИ со спейсером, мультидиск, хандихалер, турбухалер). Уже на первом визите правильную технику ингаляции освоили большинство пациентов разных возрастных групп (81–92%). При повторном визите доля больных, точно соблюдавших инструкцию, увеличилась до 96–99%. Большинство пациентов утверждали, что изихейлером пользоваться проще, чем ингаляторами, которыми они лечились раньше (60–88%). Лишь 8 больных отметили сложность использования устройства, остальные же констатировали, что

не испытывают проблем ни с ингаляторами, которые они использовали ранее, ни с изихейлером. Необходимо отметить, что, по отзывам врачей, обучение пациентов также не было сложным: повторные инструкции понадобились лишь 26% больных на протяжении периода наблюдения (3 мес у взрослых и пожилых больных и 1 год у детей и подростков). Также исследование продемонстрировало клиническую эффективность ингаляционной терапии изихейлером [33].

Опубликованы данные ретроспективного фармакоэкономического исследования применения будесонида в виде различных ДПИ у пациентов с астмой в амбулаторных условиях (возраст 6–80 лет), в результате которого был сделан вывод о том, что изихейлер по меньшей мере так же эффективен, как и другие ДПИ, в достижении контроля и профилактике тяжелых обострений астмы. Кроме того, отмечена 75% вероятность того, что изихейлер имеет лучшее соотношение цена/эффективность [34].

Таким образом, для успешной ингаляционной терапии у детей важен правильный выбор устройства в зависимости от возраста и индивидуальных особенностей пациента. Требуется обязательное обучение ребенка и его родителей использованию выбранного ингалятора. ДПИ в виде изихейлера отличается простотой техники ингаляции, компактными размерами, обеспечивает оптимальную доставку лекарственного средства в дыхательные пути, что позволяет успешно использовать данное устройство в педиатрической практике в возрастной категории детей старше 6 лет.

## REFERENCES

- Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L. *Rossiiskie meditsinskie vesti — Russian Medical News*. 2003; 1 (8): 2–7.
- Niven R.W., Ip A.Y., Mittleman S., Prestrelski S.J., Arakawa T. *Pharm. Res.* 1995; 12 (1): 53–59.
- Munster A.M., Benstrup E., Jensen J.I., Gram J. *J. Aerosol. Med.* 2000; 13 (4): 325–333.
- Simonova O.I., Lukina O.F. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012; 11 (2): 132–139.
- Nikander K., Turpeinen M., Wollmer P. *J. Aerosol. Med.* 1999; 12 (2): 47–53.
- From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2012. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
- From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger, Global Initiative for Asthma (GINA). 2009. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
- Allergologiya i immunologiya [Allergology and Immunology]*. Ed. Baranov A.A., Khaitov R.M. M. 2011. 256 p.
- Klinicheskaya allergologiya detskogo vozrasta s neotlozhnymi sostoyaniyami. Rukovodstvo dlya vrachey [Infant Clinical Allergology With Medical Emergencies. Guidance for Doctors]*. Ed. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. M. 2011. 264 p.
- From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- Brocklebank D., Ram F., Wright J., Barry P., Cates C., Davies L., Douglas G., Muers M., Smith D., White J. *Health Technol Assess.* 2001; 5 (26): 1–149.
- Dolovich M.B., Ahrens R.C., Hess D.R., Anderson P., Dhand R., Rau J.L., Saldone G.C., Guyatt G. *Chest.* 2005; 127 (1): 335–371.
- Thompson J., Irvine T., Grathwohl K., Roth B. Misuse of metered-dose inhalers in hospitalized patients. *Chest.* 1994; 105 (3): 715–717.
- Molimard M., Raheison C., Lignot M., Depont F., Abouelfath A., Moore N. *J. Aerosol. Med.* 2003; 16 (3): 249–254.
- Lavorini F., Magnan A., Dubus J.C., Voshaar T., Corbetta L., Broeders M., Dekhuijzen R., Sanchis J., Viejo J.L., Barnes P., Corrigan C., Levy M., Crompton G.K. *Respir. Med.* 2008; 102 (4): 593–604.
- Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Looyen E.E., van der Schaaf L., Jansen H.M., de Haan R.J. *J. Aerosol. Med.* 2007; 20 (4): 429–433.
- Vishneva Ye.A., Namazova-Baranova L.S., Alekseyeva A.A., Efendiyeva K.Ye., Levina Yu.G., Voznesenskaya N.I., Tomilova A.Yu., Selimzyanova L.R., Promyslova Ye.A. *Pediatricheskaja farmakologija — Pediatric pharmacology*. 2013; 10 (4): 60–72.
- Ronmark E., Jogi R., Lindqvist A., Haugen T., Meren M., Loit H.M., Sairanen U., Sandahl A., Lundback B. *J. Asthma.* 2005; 42 (3): 173–178.
- Crompton G.K., Barnes P.J., Broeders M., Corrigan C., Corbetta L., Dekhuijzen R., Dubus J.C., Magnan A., Massone F., Sanchis J., Viejo J.L., Voshaar T. *Respir. Med.* 2006; 100 (9): 1479–1494.
- Giraud V., Roche N. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 246–251.
- Chrystyn H., Price D. *Prim. Care. Respir. J.* 2009; 18 (4): 243–249.
- Akdis C.A., Agache I. Global Atlas of asthma. *Eur. Acad. Allergy & Clin. Immunol.* 2013. [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)
- Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H.C., Devadason S.G., Dhand R., Diot P., Everard M.L., Horvath I., Navalesi P., Voshaar T., Chrystyn H. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1417.
- Labiris N.R., Dolovich M.B. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 56 (6): 588–599.
- Williamson I.J., Matusiewicz S.P., Brown P.H., Greening A.P., Crompton G.K. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (4): 590–592.
- Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (12): 1497–1504.

27. Gerritsen J., Rottier B. Paediatric Asthma. K.-H. Carlsen, J. Gerritsen (eds). *Eur. Respir. Soc. Monographs*. 2012; 17 (56): 199–209.
28. Pedersen S., Hansen O.R., Fuglsang G. *Arch. Dis. Child*. 1990; 65 (3): 308–310.
29. Poukkula A., Alanko K., Kilpio K., Knuutila A., Koskinen S., Laitinen J., Lehtonen K., Liippo K., Lindqvist A., Lahelma S., Paananen M., Ruotsalainen E.M., Salomaa E.R., Silvasti M., Suuronen U., Toivanen P., Vilkkä V. *Clin. Drug Investig.* 1998; 16 (2): 101–110.
30. Tukiainen H., Rytila P., Hamalainen K.M., Silvasti M.S., Keski-Karhu J. *Respir. Med.* 2002; 96 (4): 221–229.
31. Ahonen A., Leinonen M., Ranki-Pesonen M. *Curr. Ther. Res.* 2000; 61 (2): 61–73.
32. Vanto T., Hamalainen K.M., Vahteristo M., Wille S., Nja F., Hyldebrandt N. *J. Aerosol. Med.* 2004; 17 (1): 15–24.
33. Galffy G., Mezei G., Nemeth G., Tamasi L., Muller V., Selroos O., Orosz M. *Drugs R D*. 2013; 13 (3): 215–222.
34. Thomas V., Burden A., von Ziegenweid J., Gould S., Hutton C. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (57): 3833.