



# Выбор предпочтительного устройства доставки лекарства у детей с бронхиальной астмой и его роль в достижении контроля над заболеванием

А.В. Камаев, О.В. Трусова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** рассмотреть возможности дозированных аэрозольных (ДАИ) и порошковых индивидуальных ингаляторов в терапии детей с бронхиальной астмой (БА).

**Основные положения.** Наибольшее значение при ведении пациентов с БА имеет ингаляционная терапия, при этом устройство доставки препарата играет не менее важную роль, чем само лекарственное средство. Разные возрастные периоды, разные возможности выполнения ингаляции больными и разная степень тяжести астмы могут определять максимальную силу инспираторного потока и влиять на выбор между ДАИ или порошковым индивидуальным ингалятором. Появление в практике российских врачей новой формы доставки комбинированного препарата будесонида/формотерола — ДАИ Симбикорт® Рапихалер — позволит персонализировать базисную терапию большого числа больных с учетом индивидуальных потребностей. Адаптированное к навыкам конкретного пациента средство доставки облегчает достижение и долгосрочное удержание контроля над течением БА. В статье также обсуждаются возможности перехода детей с одного средства доставки на другое в зависимости от возраста и периода заболевания.

**Заключение.** Персонализация терапии, смена устройства доставки и облегчение ингаляции сочетанием ДАИ с клапанным спейсером — важные инструменты построения и поддержания приверженности пациентов к долгосрочному лечению, которое необходимо для минимизации влияния БА на полноценную жизнь ребенка без медицинских ограничений.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, базисная терапия, легочная депозиция, контроль, индивидуальный ингалятор.

**Вклад авторов:** Камаев А.В. — создание концепции, подбор источников, написание части текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Трусова О.В. — написание части текста, редактирование статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Камаев А.В., Трусова О.В. Выбор предпочтительного устройства доставки лекарства у детей с бронхиальной астмой и его роль в достижении контроля над заболеванием. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 48–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-48-52



# Selection of a Preferred Drug Delivery Device in Paediatric Patients with Bronchial Asthma and Its Role in Disease Control

A.V. Kamaev, O.V. Trusova

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6-8 Lev Tolstoy Str., St. Petersburg, Russian Federation 197022

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to discuss personal aerosol and powder inhalers in management of children with bronchial asthma (BA).

**Key Points.** Inhalation therapy in BA is of utmost importance; and drug delivery device is of no less significance than the medicine itself. Different age periods, unequal abilities of inhalation by patients and various asthma severity can impact the maximum inspiratory flow and the choice between personal aerosol and powder inhalers. A new delivery device for the budesonide/ formoterol combination – Symbicort® Rapihaler DAI – allows individualising baseline therapy for a number of patients taking into account individual characteristics. A delivery device adapted to an individual patient facilitates attainment and long-term BA management. The article also describes the possibility of transiting children from one delivery device to another, depending on the age and disease stage.

**Conclusion.** Personalised therapy, change of delivery device and inhalation simplification with valve spacer DAI are important tools in achievement and maintenance of patient adherence to long-term therapy, which is a key to minimise BA impact on full-fledged child life without medical restrictions.

**Keywords:** bronchial asthma, children, baseline therapy, pulmonary deposition, control, personal inhaler.

**Contribution:** Kamaev, A.V. — concept, search for sources, partial article preparation; Trusova, O.V. — partial article preparation, article editing.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Kamaev A.V., Trusova O.V. Selection of a Preferred Drug Delivery Device in Paediatric Patients with Bronchial Asthma and Its Role in Disease Control. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 48–52. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-48-52

Камаев Андрей Вячеславович (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: andykat@mail.ru  
Трусова Ольга Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии с клиникой имени академика М.В. Чернуорцко ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: o-tru@mail.ru

**Б**ронхиальная астма (БА) — самое распространенное (5–7% популяции) хроническое пульмонологическое заболевание педиатрической практики, для которого характерны периоды отсутствия клинических проявлений (ремиссии) и выраженной симптоматики (обострений) [1–3]. В настоящее время не предложены способы излечения от БА, однако адекватная базисная терапия позволяет достичь полного контроля над проявлениями заболевания, т. е. стойкой клинико-функциональной ремиссии [2, 3].

Известно, что индивидуальная эффективность базисной терапии при БА определяется не только выбором молекулы лекарственного препарата, но и его депозицией в бронхиальном дереве, т. е. эффективностью устройства доставки [4]. Именно ингаляция при БА остается предпочтительным способом доставки лекарственных средств как в состоянии обострения, так и в случае поддержания ремиссии [5].

Это прямо обусловлено возможностью использования меньших доз препаратов благодаря отсутствию деградации в печени, целенаправленной доставке в очаг воспаления, а также более быстрому и выраженному клиническому эффекту при ингаляциях в сравнении с таковым у перорального, а в некоторых случаях даже и системного введения лекарственных средств [6].

Для обеспечения доставки фармакологических препаратов в дыхательные пути в настоящее время используются различные типы небулайзеров, дозированные аэрозольные (ДАИ) и дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ). Каждое из этих устройств имеет свои преимущества и недостатки.

Опубликованы данные, которые показывают прямую связь ошибок в ингаляционной технике и риска госпитализаций вследствие обострений БА, а также снижения показателей функции легких [7]. Для решения этой проблемы предлагается регулярно оценивать правильность выполнения ингаляции пациентами и, при необходимости, менять устройства доставки препаратов базисной терапии. Разработано множество различных индивидуальных ингаляторов, однако универсальное устройство, которое удовлетворяло бы потребностям всех больных, пока не создано.

Важной особенностью пациентов в педиатрии являются возрастные изменения, определяющие их функциональные возможности, а следовательно, нужны разные устройства доставки, обеспечивающие оптимальную бронхиальную депозицию препаратов в разные возрастные периоды. Кроме того, имеет значение и период заболевания: при обострении БА функциональные возможности (координация и сила вдоха) дыхательной системы могут быть нарушены, поэтому во время приступов предпочтительно использование небулайзера.

Первым ингаляционным устройством индивидуального применения, предложенным еще в 1956 году, был ДАИ [8]. Его ключевыми характеристиками стали простота в применении, относительно низкая стоимость изготовления и широкие возможности по наполнению различными лекарственными субстанциями в виде аэрозолей. В дальнейшем эта форма доставки подвергалась значительным изменениям: от газа носителя (смена фреона на гидрофлюороалкан) до непосредственно способа активации распыления (ДАИ, активируемые вдохом), однако многие годы именно ДАИ остаются наиболее массовыми ингаляторами для пациентов с БА.

Известным ограничением в применении ДАИ является необходимость координации продолжительного вдоха с активацией выброса препарата из устройства дозирования [9, 10]. Одним из удачных вариантов преодоления этой проблемы может быть использование ДАИ в комбинации

со спейсером. Спейсер позволяет продлить существование аэрозольного облака и обеспечить попадание его в дыхательные пути за несколько вдохов.

Обычные возражения против использования спейсеров — увеличение стоимости и снижение портативности ДАИ. В то же время в педиатрической практике из-за риска неудовлетворительной доставки препарата в дыхательные пути при неверном использовании ДАИ спейсеры необходимы. Для средств базисной терапии, которые чаще применяются в домашних условиях, портативность ингалятора не является определяющим критерием. Показано, что при плохой ингаляционной технике (резком коротком вдохе, нарушении координации вдоха и выпуска лекарства из ДАИ) спейсер позволяет увеличить и биодоступность, и легочную депозицию лекарственного препарата более чем в 1,5 раза и достичь требуемой терапевтической эффективности [11].

Наряду с использованием спейсеров альтернативой ДАИ, призванной решить проблемы эффективности этого класса устройств доставки, являются ДПИ. Особенности данной группы устройств — активация вдохом (отсутствие необходимости координации), большая легочная депозиция лекарственного средства при технически верной ингаляции и возможность учета использованных доз. Один из наиболее изученных и широко используемых ДПИ — Турбухалер® [12]. Именно Турбухалер обладает большим внутренним сопротивлением ингалятора, что позволяет создавать гарантированно мелкодисперсную воздушно-порошковую смесь при должном усилии вдоха со стороны пациента, а также уникальной системой внутренних каналов, которые создают особый турбулентный поток лекарства, увеличивая тем самым его депозицию в средних и мелких отделах бронхиального дерева [13].

Эта комбинация свойств устройства доставки с длительно действующим бронходилататором (формотеролом) и ингаляционным ГКС (иГКС) (будесонидом) позволила препарату Симбикорт Турбухалер получить широкое распространение в педиатрической пульмонологической практике в качестве средства базисной терапии детей старше 6 лет со среднетяжелой и тяжелой формами БА [14]. В то же время у практикующих врачей вызывала опасение возможность создания сильного инспираторного потока при использовании ДПИ с высоким внутренним сопротивлением у особых подгрупп пациентов: детей младшего возраста, больных с крайне тяжелым течением БА, с ожирением [14–16].

Появление известной комбинации иГКС будесонида и длительно действующего β<sub>2</sub>-агониста формотерола в новой форме доставки — ДАИ — позволило обеспечить персонализированный подход к выбору ингалятора для пациентов всех возрастных групп с учетом индивидуальных функциональных особенностей респираторной системы.

Регистрации новой лекарственной формы предшествовали обширные клинические исследования, основанные на принципах доказательной медицины. В работе А.Н. Могице и соавт. показано статистически значимое улучшение показателя утренней пиковой скорости выдоха у пациентов 6–12 лет, использовавших в течение 12 недель ДАИ с будесонидом/формотеролом 80/4,5 мкг 2 раза в день, в сравнении с результатами детей, пользовавшихся ДАИ с будесонидом 200 мкг 2 раза в день [17].

В более продолжительном исследовании длительностью 26 недель авторы оценивали частоту нежелательных явлений и изменения на ЭКГ, в ЧСС, показателях глюкозы и калия в сыворотке крови у больных, применявших ДАИ с будесонидом/формотеролом 320/9 мкг/сут либо только с будесонидом

400 мкг/сут [18]. Различия между группами в отношении безопасности обоих режимов терапии не обнаружены.

Вторичными конечными точками протокола были изменения функции легких и качества жизни, связанного со здоровьем. Выявлены значимые преимущества использования ДАИ с формотеролом/будесонидом перед монотерапией иГКС в той же дозировке.

Основные исследования применения будесонида/формотерола в форме ДАИ в педиатрической практике объединила программа CHASE (Childhood Asthma Safety and Efficacy — Эффективность и безопасность при детской астме). Завершающий протокол этой программы CHASE 3 включил 881 ребенка в возрасте от 6 до 12 лет с установленным не менее 6 месяцев назад диагнозом БА. Участникам требовалась терапия средними дозами иГКС, но они не достигали контроля БА при таком лечении [19]. Активная терапия продолжалась 12 недель, пациентов разделили на три группы: получавшие будесонид/формотерол 320/18 мкг/сут, будесонид/формотерол 320/9 мкг/сут и только будесонид 320 мкг/сут.

Показана большая эффективность комбинированной терапии в отношении прироста объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, увеличения средней объемной скорости выдоха 25–75% и пиковой скорости выдоха у больных, применявших будесонид/формотерол 320/18 мкг/сут.

В отношении частоты обострений БА, потребности в системных стероидах и смене базисной терапии, а также во внеплановых ингаляциях  $\beta_2$ -адреномиметиков отмечалось преимущество в группах комбинированного лечения, однако различия не достигли статистической значимости. Значимый рост качества жизни пациентов, обусловленного здоровьем, наблюдался во всех группах без заметных различий [19].

Ответ на увеличение объема базисной терапии (добавление длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов) у пациентов, не достигающих контроля БА на фоне монотерапии средними дозами иГКС, может различаться [20]. При этом причинами неполного ответа могут выступать как характеристики самого пациента (комплаенс, обучаемость, функциональная состоятельность вдоха, коморбидность, возраст), так и свойства предлагаемого ингалятора (требуемый инспираторный поток, последовательность действий для активации ингалятора, возможность использования спейсера для облегчения маневра).

В связи с этим появление в практике российских детских пульмонологов новой формы доставки комбинированного препарата будесонида/формотерола — ДАИ Симбикорт Рапихалер в дозировках 80/4,5 мкг и 160/4,5 мкг — увеличит число больных, у которых применение данного лекарственного средства поможет достичь контроля над течением БА.

Аэрозольная форма доставки препарата позволяет более строго контролировать размер частиц итоговой смеси, которая попадает с током воздуха в дыхательные пути. Исследования на каскадном импакторе Андерсена подтвердили, что на протяжении всего цикла использования ДАИ (с первых до последних доз) большая часть аэрозоля содержит частицы аэродинамическим диаметром 3–5 микрон, оптимальные для осаждения в мелких бронхах — основной зоне воспалительного процесса при БА [21]. В исследовании показана воспроизводимость результатов для случайных образцов ингаляторов из шести различных партий, полученных из торговой сети; сделан вывод о соответствии продукта требованиям актуальных производственных и фармакологических стандартов.

Несмотря на то что Рапихалер относится к группе ДАИ, особенностью этого устройства доставки является наличие преимуществ, характерных для ранее обсужденных ДПИ.

Так, на верхней части ингалятора размещен интервальный счетчик доз, который позволяет значительно повысить комплаенс. Известно, что многие пользователи ДАИ испытывают трудности с оценкой числа неиспользованных доз и иногда продолжают пользоваться ингалятором, когда в нем уже нет лекарственного препарата [22].

Отсутствие базисной терапии прямо ведет к потере контроля БА, повышению риска госпитализаций и прогрессирующему снижению функции легких [23]. Наоборот, своевременное уведомление о необходимости замены ингалятора — наличие на шкале счетчика выделенной красной зоны — позволит избежать перерывов в базисной терапии и повысит ее эффективность.

Важным преимуществом Рапихалера также является особое устройство защитного колпачка мундштука, которое предотвращает непреднамеренную активацию ингалятора и необоснованный расход лекарственного средства. Эта особенность может быть актуальной при транспортировке препарата.

Таким образом, целевыми группами при выборе именно формы ДАИ для доставки будесонида/формотерола будут дети со среднетяжелым и тяжелым течением БА в возрасте старше 6, но младше 12 лет, у которых отмечаются ограничения инспираторного потока; пациенты с избыточной массой тела, для которых усиленный вдох, ключевой для извлечения лекарства из Турбухалера, может представлять трудности; и больные, предпочитающие использование ДАИ со спейсером в силу наработанных практических навыков.

Отметим, что участие пациента с хроническим заболеванием в выборе устройства доставки — важный компонент долгосрочных партнерских отношений с врачом. Именно такие взаимоотношения позволяют рассчитывать на максимальное следование пациентами назначениям врача и достигать более полного контроля над хроническими заболеваниями без расхода времени врача на дополнительные проверки действий пациента. Наличие выбора между разными формами доставки будесонида/формотерола — Турбухалера (ДПИ) и Рапихалера (ДАИ) — помогает проводить ингаляционную терапию в максимально персонализированном режиме, обеспечивая пациента устройством доставки, отвечающим его респираторным навыкам и возможностям.

Вообще, в педиатрической практике рационально использовать комбинацию различных устройств доставки лекарственных средств при ведении пациентов на разных этапах заболевания. Для периода обострения БА, особенно развившегося на фоне острой респираторной инфекции, практически независимо от возраста больного можно рекомендовать временный его перевод на ингаляционную терапию с помощью небулайзера. В этом случае применяют короткодействующие  $\beta$ -агонисты (сальбутамол или фенотерол), а как противовоспалительный компонент, средство базисной терапии — микронизированную суспензию будесонида (препарат Пульмикорт).

Показано, что ингаляции с помощью небулайзера не только позволяют уверенно доставлять лекарственные средства в дыхательные пути, непосредственно к очагу воспалительного процесса, практически независимо от качества вдоха ребенка, но и обладают дополнительными физиотерапевтическими свойствами (увлажнение, стимуляция дренажа бронхов), особенно полезными при обострении БА на фоне респираторной инфекции [24].

Вне обострения в качестве средства доставки препарата базисной терапии детям дошкольного возраста, страдающим БА, часто рекомендуют ДАИ с клапанным спейсером. Однако у детей до 6-летнего возраста предпочтительна небулайзерная

**Предпочтительные средства доставки препаратов базисной терапии (будесонида/формотерола) у пациентов разных возрастных групп и в разные периоды течения бронхиальной астмы (БА)**  
**Preferred baseline therapy delivery devices (for budesonide/ formoterol) in patients from various age groups and at various bronchial asthma (BA) stages**

Периоды заболевания / Disease stages	До 6 лет / Below 6 years old	6–11 лет / 6-11 years old	12 лет и старше / 12+ years old
Ремиссия, профилактика обострений / Remission, exacerbation prevention	Будесонид через небулайзер (например, Пульмикорт суспензия) / Nebuliser with budesonide (e.g. Pulmicort® suspension)	Будесонид через небулайзер или Турбухалер (например, Пульмикорт суспензия или Турбухалер) для БА легкой степени тяжести. / Nebuliser with budesonide or Turbuhaler® (e.g. Pulmicort® suspension or Turbuhaler®) in mild BA. Будесонид + формотерол через дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером (например, Симбикорт Рапихалер) для среднетяжелой и тяжелой БА / Budesonide + formoterol in a dosed aerosol inhaler with a spacer (e.g. Symbicort Rapihaler) in moderate and severe BA	Будесонид + формотерол через дозированный порошковый ингалятор (например, Симбикорт Турбухалер) / Budesonide + formoterol in a dosed powder inhaler (e.g. Symbicort Turbuhaler)
Лечение обострений / Exacerbation management	Будесонид через небулайзер (например, Пульмикорт суспензия) / Nebuliser with budesonide (e.g. Pulmicort® suspension)		

терапия в связи с трудностями соблюдения техники ингаляций с помощью других устройств [25]. У пациентов в возрасте 6 лет и старше, которым лечащий врач назначил базисную терапию будесонидом/формотеролом, рационально выбрать средство доставки Симбикорт Рапихалер. На этапе создания ингаляционного навыка он может быть использован в комбинации со спейсером, а далее тренированный пациент может выполнять ингаляции непосредственно через ДАИ. Некоторые больные, способные создавать хороший инспираторный поток и четко координировать свои действия во время вдоха лекарственного препарата, уже с 6 лет могут использовать будесонид/формотерол в форме ДПИ — Симбикорт Турбухалер.

Для абсолютного большинства детей с БА в возрасте старше 12 лет создание на вдохе потока, превышающего 60 литров в минуту, не представляет трудности после минимального обучения. У таких больных оптимально применение в качестве средства базисной терапии именно ДПИ в случае выбора лечащим врачом комбинации будесонида/формотерола — препарата Симбикорт Турбухалер.

Важными характеристиками этой формы доставки являются влагоустойчивость, небольшое количество действий для подготовки ингалятора ко вдоху лекарственного средства (актуально при использовании в режиме «по требованию») и высокая мобильность пациента. Зависимость оптимального способа доставки от возраста и фазы течения заболевания на примере пациентов, использующих будесонид/формотерол как средство базисной терапии, представлена в *таблице*.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку бронхиальная астма (БА) — хроническое неизлечимое воспалительное заболевание нижних дыхательных путей, пациенты с персистирующим течением нуждаются в постоянном использовании средств базисной (противовоспалительной) терапии [2, 3]. В зависимости от возраста ребенка и степени его тренированности, а также в зависимости от периода заболевания (обострения или ремиссии) возможности больного по созданию инспираторного потока и по выполнению координированного дыхательного маневра могут различаться. Неудовлетворительный дыхательный маневр существенно снижает эффективность базисной терапии, может приводить к потере контроля над заболеванием, повышать риск обострений БА и госпитализаций [23].

Комбинация будесонида с формотеролом широко применяется в практике педиатрических пульмонологов; появление новой формы доставки — дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) со счетчиком доз — позволит максимально индивидуализировать терапию с учетом навыков и функциональных возможностей конкретного пациента.

Персонализация терапии, смена устройства доставки и облегчение ингаляции сочетанием ДАИ с клапанным спейсером — важные инструменты построения и поддержания приверженности пациентов к долгосрочному лечению, которое необходимо для минимизации влияния БА на полноценную жизнь ребенка без медицинских ограничений [26].

- 2016; 61(4): 59–69. [Batozhargalova B.Ts., Mizernitsky Yu.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016; 61(4): 59–69. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69



2. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update)*. 2019. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (дата обращения — 22.02.2020).
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оружинал-макет; 2017. 160 с. [State Program "Bronchial asthma in children. Management and prevention strategy." M.: Original Market; 2017. 160 p. (in Russian)]
4. Price D.B., Román-Rodríguez M., McQueen R.B., Bosnic-Anticevich S., Carter V., Gruffydd-Jones K. et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5(4): 1071–81.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.004
5. Al-Jahdali H., Ahmed A., Al-Harbi A., Khan M., Baharoon S., Bin Salih S. et al. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9(1): 8. DOI: 10.1186/1710-1492-9-8
6. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim. Care Respir. J.* 2007; 16(2): 71–81. DOI: 10.3132/pcrj.2007.00017
7. Papi A., Haughney J., Virchow J.C., Roche N., Palkonen S., Price D. Inhaler devices for asthma: a call for action in a neglected field. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(5): 982–5. DOI: 10.1183/09031936.00150910
8. Lewis D. Metered-dose inhalers: actuators old and new. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2007; 4(3): 235–45. DOI: 10.1517/17425247.4.3.235
9. Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А., Промыслова Е.А. Средства доставки лекарственных препаратов при ингаляционной терапии у детей: критерии выбора. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11(5): 40–4. [Selimzyanova L.R., Vishnyova E.A., Promyslova E.A. Means of drug delivery in the event of inhalation therapy in children: selection criteria. *Pediatric Pharmacology*. 2014; 11(5): 40–4. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v11i5.1163
10. Колосова Н.Г., Генне Н.А. Ингаляционная терапия в педиатрии: от фундаментальной науки к практическому использованию. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018; 3: 66–8. [Kolosova N.G., Genne N.A. Inhalation therapy in pediatrics: from basic science to practical use. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; 3: 66–8. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2413-8460\_2018.3.66-68
11. Gillen M., Forte P., Svensson J.O., Lamarca R., Burke J., Rask K. et al. Effect of a spacer on total systemic and lung bioavailability in healthy volunteers and in vitro performance of the Symbicort® (budesonide/formoterol) pressurized metered dose inhaler. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 52: 7–17. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.08.001
12. Haidl P., Heindl S., Siemon K., Bernacka M., Cloes R.M. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir. Med.* 2016; 118: 65–75. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.07.013
13. Авдеев С.Н. Комбинированные ингаляционные препараты — новый подход к лечению бронхиальной астмы. *Рус. мед. журн.* 2001; 9(21): 940–3. [Avdeev S.N. Combined inhalation medications: a new approach in bronchial asthma management. *Russian Journal of Medicine*. 2001; 9(21): 940–3. (in Russian)]
14. Mäkelä M.J., Virta L., Kaila M., Grönlund J., Vanto T., Klaukka T. Medication use in children with asthma in Finland from 1995 to 2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122(3): 648–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.05.042
15. Lavorini F., Janson C., Braidó F., Stratelis G., Løkke A. What to consider before prescribing inhaled medications: a pragmatic approach for evaluating the current inhaler landscape. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2019; 13: 1753466619884532. DOI: 10.1177/1753466619884532
16. Forno E., Han Y.Y., Mullen J., Celedón J.C. Overweight, obesity, and lung function in children and adults — a meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6(2): 570–81.e10. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.010
17. Morice A.H., Peterson S., Beckman O., Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurised metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21(1): 152–9. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.01.006
18. Berger W.E., Leflein J.G., Geller D.E., Parasuraman B., Miller C.J., O'Brien C.D. et al. The safety and clinical benefit of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide alone in children. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31(1): 26–39. DOI: 10.2500/aap.2010.31.3301
19. Pearlman D.S., Eckerwall G., McLaren J., Lamarca R., Puu M., Gilbert I. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol pMDI vs budesonide pMDI in asthmatic children (6–12 years). *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(4): 489–99.e1. DOI: 10.1016/j.anaai.2017.01.020
20. Lemanske R.F. Jr, Mauger D.T., Sorkness C.A., Jackson D.J., Boehmer S.J., Martinez F.D. et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(11): 975–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1001278
21. Chambers F., Ludzik A. In vitro drug delivery performance of a new budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler. *J. Aerosol Med. Pul. Drug Deliv.* 2009; 22(2): 113–20. DOI: 10.1089/jamp.2008.0697
22. Levy M.L., Dekhuijzen P.N., Barnes P.J., Broeders M., Corrigan C.J., Chawes B.L. et al. Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16017. DOI: 10.1038/npjrcm.2016.17
23. Levy M.L., Hardwell A., McKnight E., Holmes J. Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the global initiative for asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22(4): 406–11. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00084
24. Мизерницкий Ю.Л. Новые возможности небулайзерной терапии у детей. *Медицинский совет*. 2019; 2: 87–9. [Mizernitsky Y.L. New opportunities for nebulizer therapy in children. *Medical Council*. 2019; 2: 87–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-87-89
25. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Зайцева О.В., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Мизерницкий Ю.Л. и др. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3): 124–32. [Genne N.A., Kolosova N.G., Zaytseva O.V., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Mizernitsky Yu.L. et al. Diagnostic and treatment of bronchial asthma in children of preschool age. Place of nebulized inhaled glucocorticosteroids in treatment of bronchial asthma and croup (Consensus on the results of the Council of experts of the Pediatric respiratory society). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(3): 124–32. (in Russian)]
26. Ильенкова Н.А., Черепанова И.В., Вохмина Т.А. Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(6): 565–70. [Ilenkova N.A., Cherepanova I.V., Vokhmina T.A. Children with bronchial asthma: problems of compliance to therapy. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13(6): 565–70. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1670 ■

Поступила / Received: 31.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 08.04.2020