

С.Н.Авдеев

**БЕКЛОДЖЕТ® : НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДОСТАВКИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ**

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

К числу наиболее часто используемых ингаляционных препаратов при заболеваниях дыхательных путей относятся ингаляционные кортикостероиды (ИКС). В настоящее время общепризнано, что ИКС являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для терапии бронхиальной астмы (БА) [18]. По сравнению с оральными стероидами ИКС имеют, более безопасный клинический профиль, т.е. при сравнимой эффективности значительно реже вызывают побочные реакции [5]. У больных БА ИКС уменьшают выраженность симптомов и снижают число обострений заболевания, улучшают функциональные легочные показатели и уменьшают бронхиальную гиперреактивность, снижают потребность в приеме бронхорасширяющих препаратов короткого действия, улучшают качество жизни больных и также, возможно, снижают летальность [19,31,37].

У больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) эффективность ИКС не так очевидна, как при БА. Доказано, что эти препараты не замедляют прогрессирования заболевания [10,27,34,42]. Однако у больных ХОБЛ среднего и тяжелого течения ИКС могут уменьшить выраженность симптомов заболевания, улучшить качество жизни, уменьшить число обострений и визитов больных к врачу [10,27,33]. Кроме того, получены доказательства влияния ИКС на процесс воспаления дыхательных путей при ХОБЛ: терапия высокими дозами ИКС (бекламетазон 1500 мкг/сут) приводит к уменьшению общего числа клеточных элементов, пропорции нейтрофилов и провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте и бронхоальвеолярном лаваже [4,12].

К числу относительно новых ИКС относится препарат Беклоджет (*Beclojet*® 250 мкг, *Chiesi*), в котором в качестве действующего вещества использован бекламетазона дипропионат, а в качестве системы доставки — ингалятор *Jet*-система. Бекламетазон наряду с будесонидом и флутиказона пропионатом является наиболее хорошо изученным и широко используемым в клинической практике ИКС [5]. Принципиальные преимущества препарата Беклоджет связаны с технологическими особенностями *Jet*-системы и наличием в нем бесфреоновго пропеллента.

*Особенности Jet-системы*

Успешная ингаляционная терапия зависит не только от правильного выбора препарата, но и от

адекватного способа доставки лекарства в дыхательные пути [1]. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно простым в использовании, надежным и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания [15].

В настоящее время существует несколько типов систем доставки:

- дозированные ингаляторы,
- порошковые ингаляторы,
- небулайзеры.

Дозированные ингаляторы (ДИ) являются наиболее популярными и распространенными в мире системами доставки лекарственных аэрозолей. Доля ДИ среди всех систем доставки лекарства достигает 68–80% [7,44], а общий мировой объем производства и продажи ингаляционных препаратов в виде ДИ составляет не менее 500 млн в год [38].

Достоинствами ДИ являются их удобство, портативность, быстрота обращения, низкая стоимость. Доза препарата, высвобожденная из ДИ, мало подвержена вариации, т.е. является хорошо воспроизводимой. Однако, несмотря на относительную простоту, ДИ обладают серьезными недостатками. Основным недостатком ДИ — сложность координации маневра ингаляции с высвобождением препарата из ингалятора, т.е. координация больной — ингалятор, что связано с высокой скоростью высвобождения аэрозоля из ДИ. Число больных БА, неправильно использующих ДИ, по данным метаанализа *M.Cochrane и соавт.* [11], колеблется от 8 до 54%. Правильная ингаляционная техника дает значительный эффект при доставке препарата в легкие: *S.Newman и соавт.* [32], показали, что у больных с хорошей координацией вдоха и высвобождения аэрозоля легочная депозиция препарата в 3 раза выше по сравнению с больными с неадекватной техникой использования ДИ. Обучение больных ингаляционной технике помогает значительно улучшить проблему координации больной — ингалятор, хотя даже после обучения до 20% всех пациентов не способны правильно пользоваться ДИ. Решить проблему координации больной — ингалятор позволяют создание ДИ, активируемых вдохом ("Легкое дыхание", *Norton Healthcare* и *Autohaler*™, 3М "Pharmaceutical") или использование для ингаляции комбинации ДИ со спейсером.



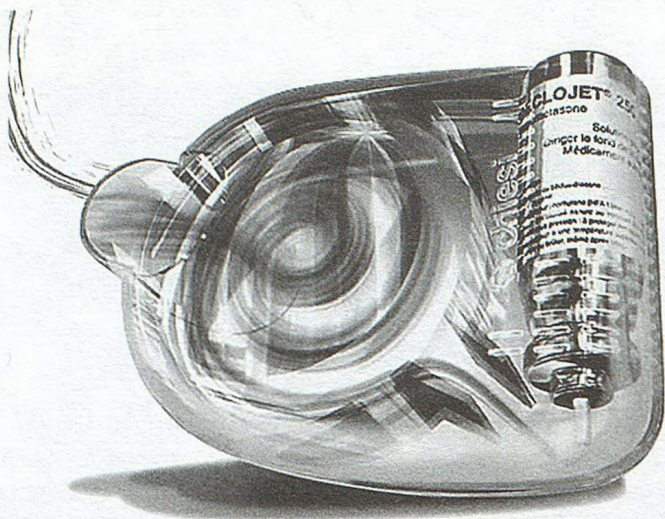


Рис. 1. Устройство Jet-системы.

Спейсером называют объемную камеру, которая соединяет дозированный ингалятор и дыхательные пути больного. Jet-система представляет собой спейсер небольшого размера, около 10 см в диаметре, состоящий из двух полипропиленовых полусфер, формирующих округлую расширительную камеру объемом около 100 мл, диффузорного отверстия-сопла, заключенного между полусферами и загубника (рис.1) [17]. При активации ингалятора "облако" аэрозоля направляется по спиральной траектории (форма расширительной камеры обеспечивает создание вихревого потока аэрозоля в камере), что позволяет частицам аэрозоля более длительное время оставаться во взвешенном состоянии. Таким образом, увеличиваются время и дистанция пути аэрозоля от ДИ до дыхательных путей пациента, в результате чего в дыхательные пути больного проникают частицы более малого размера, а более крупные частицы оседают на стенках камеры. Вихревой поток также способствует испарению пропеллента, что приводит к уменьшению размеров частиц аэрозоля и более эффективной пенетрации лекарственного препарата в дистальные бронхи [42].

Спейсер Jet, несмотря на небольшой объем, обеспечивает такую же депозицию частиц аэрозоля в легких, как при использовании спейсеров большого объема, при этом эффективно снижая и депозицию частиц препарата в ротоглотке. При изучении депозиции аэрозоля салбутамола *in vitro* H.Matthys и A.Umile [28] показали, что  $39,5 \pm 7,3\%$  отмеренной дозы препарата остается в резервуаре спейсера Jet, оставляя таким образом до  $60,5\%$  дозы препарата для доставки в организм пациента. В другой части того же исследования *in vivo* (на здоровых добровольцах) проводилось сравнение депозиции салбутамола из ДИ с Jet-системой и без Jet-системы. Оказалось, что при использовании спейсера Jet депозиция препарата в легких значительно увеличивается (от  $14,3 \pm 4,5\%$  до  $22,3 \pm 4,1\%$ ), депозиция в ротоглотке и желудке снижается (от  $39,8 \pm 12,2\%$  до  $11,0 \pm 3,4\%$ ) (рис.2) [28].

По характеристике депозиции аэрозоля спейсер Jet сравним со спейсерами большого объема, объяснением данного феномена может быть создание вихревого потока аэрозоля в камере, а также относительно большая длина дистанции аэрозоля вследствие спиральной траектории. В ряде исследований было показано, что эффективность спейсера определяется не столько объемом, сколько его длиной [3,6].

Снижение орофарингеального осаждения приводит к снижению местных побочных эффектов при использовании ИКС (кандидоз и дисфония). Как и любой спейсер, Jet-система снижает риск развития эффекта "холодного фреона" и преждевременного прекращения вдоха. Техника использования спейсеров намного проще по сравнению с ДИ, что делает возможным их применение у пациентов практически всех возрастных категорий, включая и детей. В отличие от традиционных спейсеров Jet-система лишена еще одного недостатка — громоздкости системы, что позволяет использование больными Jet-системы вне дома.

Большая клиническая эффективность беклометазона при использовании ДИ с Jet-системой по сравнению с ДИ была продемонстрирована как у больных БА, так и у больных ХОБЛ. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), включавшем 36 больных с БА средней тяжести, G.Girbino и соавт. [17] показали, что терапия Беклоджетом® в дозе 2 мг/сут в течение 4 нед приводит к большему приросту пиковой скорости выдоха ( $p \leq 0,001$ ) и меньшей потребности в  $\beta_2$ -агонистах по сравнению с терапией Бекотидом® в той же дозе. Кроме того, к концу исследования число больных с нормальным ответом на адренокортикотропный гормон (АКТГ) было достоверно выше на фоне терапии Беклоджетом® ( $p < 0,01$ ), что отражает меньший супрессивный эффект данной терапии на ось гипоталамус-надпочечники.

В другом РКИ, имевшем сходный дизайн и включавшем 66 больных ХОБЛ, терапия Беклоджетом® в дозе 1 мг/сут по сравнению с Бекотидом 1 мг/сут,

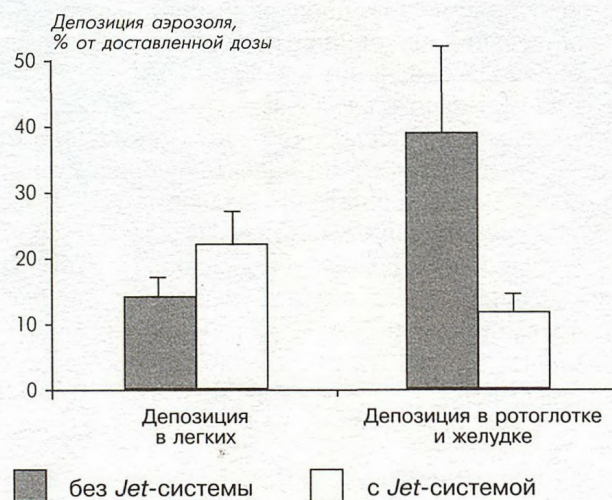


Рис.2. Влияние Jet-системы на депозицию аэрозоля в легких ротоглотке и желудке (% от доставленной дозы; 2 вдоха=100%) [28].



сопровождалась более значимыми изменениями функциональных показателей: объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) ( $p=0,033$ ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ( $p=0,035$ ) [41]. Одной из задач исследования была оценка простоты ингаляционной техники самими больными. Оказалось, что большее число больных предпочитают использование ДИ с Jet-системой (оценку отлично поставили 85% больных, хорошо — 15% больных), больные, использовавшие ДИ без Jet-системы, оценили простоту ингаляций более скромно (отлично — 58% больных, хорошо — 36% больных, посредственно — 6% больных) (различие между группами  $p<0,05$ ) [42].

В исследовании Н.Ю.Сенкевича и соавт. [2], включавшем 35 больных БА, ингалятору Беклоджет® дали отличную оценку 63% больных и хорошую оценку 26% больных. При изучении комплайенса больных к ингаляционной терапии оказалось, что переход от бекламетазона в виде ДИ в дозе 800 мкг/сут к Беклоджету® 750 мкг/сут приводил к достоверному улучшению всех составляющих индекса кооперативности по опроснику ИкБа-50: информированности больных об основных методах лечения БА, доступности медицинской помощи, текущей кооперативности больных, удовлетворения больных от кооперации с врачом и общего индекса кооперации (различия между группами  $p<0,05$ ).

#### Значение использования бесфреоновых технологий

Высвобождение дозы лекарственного препарата из ДИ происходит в результате эксплозивной генерации гетеродисперсного аэрозоля активного вещества внутри струи пропеллента [39]. Серьезным недостатком классических ДИ является содержание в них фреона — пропеллента хлорфторуглевода (*chlorofluorocarbon* — CFC), который способен оказывать повреждающее действие на озоновый слой атмосферы и влиять на глобальное потепление климата ("парниковый" эффект). Возможность истощения озонового слоя под действием фреонов была впервые обоснована Нобелевскими лауреатами М.Мolina и F.Rowland в 1974 г. [30]. CFC не разрушается в нижних слоях атмосферы и достигает уровня стратосферы (20–25 км над земной поверхностью), где может сохраняться до 50–100 лет. Под действием солнечной радиации CFC высвобождает активный хлор, который обладает крайне высоким повреждающим действием на молекулы озона (один фрагмент хлора разрушает 100 000 молекул озона) [29]. Озоновый слой является "солнцезащитными" очками планеты, так как защищает земную поверхность от ультрафиолетовых лучей В. Истощение озонового слоя ("озоновые дыры") стратосферы обнаружено над Антарктидой и над густо заселенными регионами Земли. Последствиями разрушения озонового слоя являются подавление роста фауны, нарушение морских экосистем и повышение риска развития рака кожи, катаракты и снижения функции иммунной системы [29].

С целью защиты озонового слоя в 1987 г. было создано мультинациональное соглашение, направленное на ограничение производства и использования фреонов — Монреальский протокол (*Montreal Protocol on Substance that deplete the Ozone Layer*) [36]. Другой документ *Technology and Economic Assessment Panel (TEAP) of the United Nations Environment Programme* предписывает полный переход на бесфреоновые формы ингаляторов к 2005 г. [40]. Поэтому одним из главных требований к системам доставки аэрозоля является отсутствие в них CFC.

С использованием фреонов связаны и другие недостатки ДИ:

- низкая температура CFC на выходе (до  $-30^{\circ}\text{C}$ ), что может при его контакте с мягким небом приводить к рефлекторному прерыванию вдоха — эффект холодного фреона (*cold freon effect*);
- необходимость встряхивания ДИ перед каждой ингаляцией, так как лекарственный препарат в резервуаре ингалятора находится в виде суспензии, поэтому необходимо создать равномерное распределение субстанции перед ингаляцией;
- снижение дозы препарата в первой ингаляции после его хранения (*loss of dose*) и непредсказуемая флюктуация дозы препарата после использования заданного количества доз (*tail-off phenomenon*, данный феномен означает, что после высвобождения указанных 200 доз препарата в камере ДИ может оставаться еще до 20 доз, однако содержание в них лекарственного вещества очень сильно варьирует) [22]. Данные эффекты приводят к неэффективному дозированию лекарственного препарата.

Для замены CFC были предложены другие пропелленты — гидрофторалканы (чаще используется HFA-134a) [22]. В отличие от CFC, HFA-134a не содержит атома хлора, не вызывает разрушение озонового слоя, имеет очень низкую химическую реактоспособность, период сохранения в стратосфере составляет около 15 лет и обладает меньшим потенциалом создания "парникового" эффекта (примерно в 6 раз) [21,39]. Новый пропеллент HFA-134a полностью лишен каких-либо токсичных свойств, имеет очень низкую растворимость в воде и липидах [23]. Создание новых ДИ с пропеллентом HFA-134a привело не просто к замене наполнителя, а к полному изменению технологии ДИ (создание новых компонентов клапана, прокладки, загубника и т.д.). В бесфреоновых ДИ лекарственный препарат содержится не в виде суспензии, а в виде раствора; для стабилизации раствора используются ко-солвент этанол, олеиновая кислота или цитраты. Такое изменение устройства делает ненужным встряхивание ингалятора перед ингаляцией. Кроме того, из-за ввода новых компонентов в состав ингалятора больной может ощущать новый привкус — алкоголя или лимонной кислоты.

Достоинством бесфреоновых ДИ является создание низкоскоростного "облака" аэрозоля, что приводит к



много меньшей депозиции препарата в ротоглотке и меньшему риску развития эффекта холодного фреона. Бесфреоновые ДИ также лишены таких недостатков классических ДИ, как потеря дозы (феномен *tail-off*), и могут функционировать даже при низких температурах окружающей среды [22].

Высокая безопасность, низкая токсичность и хорошая переносимость *HFA*-134а были показаны в исследованиях здоровых добровольцев [13,20].

Однако изменение технологии создания бесфреоновых ДИ с наполнителем *HFA*-134а привело к значительному уменьшению размеров частиц аэрозоля: например, размер частиц *HFA*-беклометазона (*Quar*, 3М "Pharmaceutical") значительно меньше по сравнению с обычным *CFC*-беклометазоном: 1,1 мкм против 3,5 мкм [26]. Изменение профиля частиц аэрозоля привело к изменению величины легочной депозиции препарата, при использовании препарата *Quar* легочная депозиция у больных БА достигает 56% по сравнению с 4% при использовании *CFC*-беклометазона [24]. Такое различие требует также и пересмотра доз ИКС — для обеспечения контроля симптомов БА достаточно дозы *HFA*-беклометазона в 2–3 раза меньше обычной [26]. Безусловно, новые свойства аэрозоля обладают заметными преимуществами, но нельзя не заметить, что процесс ломки стереотипа традиционного дозирования ИКС может представлять заметные сложности как для больного, так и для врача.

Недавно исследователями лаборатории *Chiesi Farmaceutici SpA* (Италия) была предложена новая технология создания бесфреоновых ДИ — *Modulite*® [14,16]. Новая технология использует в качестве пропеллента/растворителя *HFA*-134а, в качестве ко-солвента — этанол и в качестве модулятора размера частиц аэрозоля — глицерол или полиэтиленгликоль. Особое внимание также уделяется таким конструктивным особенностям ДИ, как диаметр отверстия актуатора, отмеренный объем дозы и паровое давление пропеллента [16]. Ключевыми преимуществами технологии *Modulite*® являются стабильность и равномерность доз аэрозольного препарата, а также высокая гибкость технологии, позволяющей модифицировать размеры и/или плотность частиц, да-

вая возможность создания аэрозоля с заданными размерами частиц [43]. Новая технология дает возможность создания *HFA*-беклометазона с размерами частиц аэрозоля, близкими к размерам частицам обычного *CFC*-беклометазона, что позволяет обеспечить мягкий, безболезненный переход на бесфреоновые формы ДИ (см. таблицу) [9]. В сравнительных исследованиях показана эквивалентность доз беклометазона с пропеллентами *CFC* и *HFA* (*Modulite*®) в плане эффективности, безопасности и характеристики доз препарата [8].

Сравнение эффективности и безопасности новой формы Беклоджета® *HFA* и традиционного Беклоджета® *CFC* было посвящено двойное слепое РКИ *J.Rocca-Serra и соавт.* [25,35], включавшее 498 больных БА. Оба препарата оказались одинаково эффективными по влиянию на функциональные показатели и потребность в дополнительном приеме короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов. Оба препарата хорошо переносились больными, частота обострений БА оказалась сходной в обеих группах (12 и 10,7% для *HFA*- и *CFC*-беклометазона соответственно). Число побочных эффектов и уровень кортизола мочи к концу исследования также не различались между группами ( $p>0,05$ ).

В другом мультицентровом двойном слепом РКИ, включавшем 154 больных БА, проводилось сравнение эквивалентности доз Беклоджета® *HFA* 500 мкг/сут и Беклоджета® *CFC* 500 мкг/сут в течение 12 нед [41]. Улучшение клинических и функциональных показателей было отмечено в обеих сравниваемых группах больных, однако достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Число побочных эффектов терапии было сходным (31 и 32% для *HFA*- и *CFC*-беклометазона соответственно), серьезных осложнений отмечено не было.

Таким образом, при сравнении эквивалентности доз беклометазона, назначаемых при помощи *HFA-Jet*-системы и *CFC-Jet*-системы было обнаружено соответствие доз в соотношении 1:1.

## Заключение

Беклоджет® содержит в качестве действующего вещества наиболее хорошо изученный и широко используемый в клинической практике ИКС бекламетазона дипропионат.

Спейсер *Jet* улучшает проблему координации больной-ингалятор, повышает депозицию частиц аэрозоля в легких и снижает депозицию частиц препарата в ротоглотке, повышает приверженность больных к терапии.

*Jet*-система по сравнению с обычными спейсерами является довольно компактным устройством, что позволяет ее использование больными вне дома.

Новые технологии создания ДИ (*Modulite*®), связанные с внедрением пропеллента *HFA*, привели к созданию нового ингаляционного препарата беклометазона, который по своей клинической эффективнос-

Таблица

Сравнительная характеристика размеров частиц аэрозоля *HFA*- и *CFC*-беклометазона

| Доза     | <i>HFA</i> -беклометазон | <i>CFC</i> -беклометазон |
|----------|--------------------------|--------------------------|
| FPD, мкг | 57,9±1,5                 | 43,6±5,5                 |
| UTF, мкг | 50,8±1,3                 | 43,5±5,5                 |

Примечание. *FPD* (*fine particle dose*) — доза респираторных частиц (соответствует общей массе продукта с диаметром частиц <4,7 мкм); *UTF* (*useful therapeutic fraction*) — полезная терапевтическая фракция (соответствует общей массе продукта с диаметром частиц от 1,1 до 4,7 мкм) [9].



ти и безопасности не уступает традиционным CFC-содержащим формам бекламетазона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. Рус. мед. журн. 2002; 10 (5): 255–261.
2. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Пути повышения кооперативности больных бронхиальной астмой. Астма.ру 2001; 0: 25–28.
3. Agertoft L., Pedersen S. Influence of spacer device on drug delivery to young children with asthma. Arch. Dis. Child. 1994; 71: 217–220.
4. Balbi B., Majori M., Bertacco S. et al. Inhaled corticoids in stable COPD patients. Do they have effects on cells and molecular mediators of airway inflammation? Chest 2000; 117: 1633–1637.
5. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: S1–S53.
6. Bisgaard H., Anhoj J., Klug B., Berg E. A non-electrostatic spacer for aerosol delivery. Arch Dis Child 1995; 73: 226–230.
7. Bousquet J. Introduction ModuliteT: simplifying the changeover. Respir. Med. 2002; 96 (suppl.D): S1–S2.
8. Bousquet J., Cantini L. Clinical studies in asthmatics with a new non-extrafine HFA formulation of beclomethasone dipropionate (BDP ModuliteT). Ibid. S17–S27.
9. Brambilla G., Ganderton D., Garzia R. et al. Modulation of aerosol clouds produced by pressurised inhalation aerosols. Int. J. Pharm. 1999; 186: 53–61.
10. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. On behalf of the ISOLDE study investigators. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. Br. Med. J. 2000; 320: 1297–1303.
11. 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.
12. Confalonieri M., Mainardi E., Della Porta R. et al. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998; 53: 583–585.
13. Donnell D., Harrison L.J., Ward S. et al. Acute safety of the CFC-free propellant HFA-134a from a pressurized metered dose inhaler. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1995; 48: 473–477.
14. Ganderton D., Lewis D., Meakin B. et al. Pharmaceutical aerosol composition. WO Pat. Appl. 1998; № 98/56349.
15. Ganderton D. Targeted delivery of inhaled drugs: current challenges and future goal. J. Aerosol Med. 1999; 12 (suppl.1): S3–S8.
16. Ganderton D., Lewis D., Davies R. et al. ModuliteT: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers. Respir. Med. 2002; 96 (suppl.D): S3–S8.
17. Girbino G., Lauriello G., Ando F., Cantini L. Beclomethasone dipropionate given to adult asthmatics through a new spacer device: effects of high-dose administration. Adv. Ther. 1996; 13: 220–229.
18. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report: NIH Publication № 02-3659. The 2002 report is available on [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
19. Haahtela T., Jarvinen M., Kava T. et al. Comparison of a beta2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 388–392.
20. Harrison L.J., Donnell D., Simmons J.L. et al. Twenty-eight-day double-blind safety study of an HFA-134a inhalation aerosol system in healthy subjects. J. Pharm. Pharmacol. 1996; 48: 596–600.
21. Hayman G. Why the environment matters. Br. J. Clin. Pract. 1995; 49 (suppl.): 2–6.
22. June D. Achieving to change: challenges and successes in the formulation of CFC-free MDIs. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (41): 32–34.
23. Leach C.L. Safety assessment of the HFA propellant and the new inhaler. Ibid. 35–36.
24. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. Eur. Respir. J. 1998; 12: 1346–1353.
25. Lefrancois G., Rocca-Serra J.P., Umile A. A new non-ultra-fine BDP HFA-134a formulation: clinical equivalence of efficacy and safety vs CFC formulation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (suppl.): A441.
26. Lipworth B.J. Targets for inhaled treatment. Respir. Med. 2000; 94 (suppl.D): S13–S16.
27. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1902–1909.
28. Matthys H., Umile A. Holding chambers for pMDI use. Drugs Exp. Clin. Res. 1997; 23 (5/6): 183–189.
29. Matthys H. CFCs and their effect on the ozone layer: the Montreal Protocol and consequences for physicians. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (41), 29–31.
30. Molina M.J., Rowland F.S. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: chlorine atom catalyzed destruction of ozone. Nature 1974; 249: 810–814.
31. Nelson H.S., Busse W.W., de Boisblanc B.P. et al. Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. J. Allergy. Clin. Immunol. 1999; 103: 267–275.
32. Newman S.P., Weisz A.W.B., Talaee N. et al. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. Thorax 1991; 46: 712–716.
33. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. Lancet 1998; 351: 773–780.
34. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1948–1953.
35. Rocca-Serra J.P., Vicaut E., Lefrancois G., Umile A. Efficacy and tolerability of a new non-extrafine formulation of beclomethasone HFA-134a in patients with asthma. Comparison with beclomethasone CFC. Clin. Drug Invest. 2002; 22: 653–665.
36. Secretariat of the Montreal Protocol. Montreal protocol on substances that deplete ozone layer- 1987 [online]. Available from URT: <http://www.montrealprotocol.org>.
37. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 332–336.
38. Tansey T. The technical transition to CFC-free inhalers. Br. J. Clin. Pract. 1997; suppl.; 89: 22–27.
39. Tashkin D.P. New devices for asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 101: S409–S416.
40. United Nations Environment Programme Technology and Economic Assessment Panel of the Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer. Part III Update of the 1994 T.O.C. Aerosols Report and the MDI Transition Strategy, TEAP 1996.
41. Vecchiet L., Pieralisi G., Ambrosi L. et al. Inhaled beclomethasone dipropionate administered through a new spacer device: a controlled clinical study. Adv. Ther. 1996; 13: 335–346.
42. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 1819–1823.
43. Woodcock A., Acerbi D., Poli G. ModuliteT technology: pharmacodynamic and pharmacokinetic implications. Respir. Med. 2002; 96 (suppl.D): S9–S15.

Поступила 14.05.03