

От качественной спирометрии к оптимальной бронхолитической терапии (аналитический обзор)

А.А.Визель, И.Ю.Визель

ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

Резюме

Представлен аналитический обзор современных методов доставки ингаляционных средств в дыхательные пути. Обоснована значимость проведения спирометрии и использования результатов исследования функции внешнего дыхания для выбора ингалятора. Отмечены преимущества и недостатки различных устройств. Приведены данные о применении новых комбинированных препаратов – адреномиметических и холиноблокирующих бронхолитиков длительного действия.

Ключевые слова: ингалятор, спирометрия, бронхолитический препарат.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-368-372

From high-quality spirometry to optimal bronchodilator therapy (analytical review)

A.A. Vizeľ, I. Yu. Vizeľ

State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 49, Butlerova str., Kazan', 420012, Tatarstan Republik

Summary

Modern methods of inhaled drug delivery to the respiratory tract were discussed in this analytical review. Significance of spirometry and the importance of spirometric results for the inhaler choice were substantiated. Advantages and disadvantages of different inhalation devices were described. Efficacy of inhalational combination of long-acting anticholinergics and beta-agonists was also reviewed.

Key words: inhaler, spirometry, bronchodilator.

Бронхообструктивная патология разной степени тяжести нарушений широко распространена в разных возрастных группах населения. Наиболее эффективный и безопасный путь доставки лекарственных препаратов при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА) – ингаляционный. Однако у разных пациентов различаются способность к обучению ингаляциям, степени координации, дыхательной недостаточности и комплаентности в целом.

Целью данной статьи явилось определение логики достижения оптимальной бронходилатации на основании выбора оптимального ингалятора и препарата для конкретного пациента.

Спирометрия является высокодостоверным методом оценки вентиляционной способности легких. Спирограмма форсированного выдоха должна отвечать всем критериям качества (быстрота достижения пика выдоха, наличие только 1 пика на кривой, отсутствие артефактов на исходящей части кривой и плато в конце кривой; наличие 3 воспроизводимых кривых). Приказом министра здравоохранения Российской Федерации от 15.11.12 № 916н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Пульмонология"" предусмотрено наличие портативного спирометра в кабинете врача-пульмонолога и в дневном стационаре, а в пульмонологическом отделении – спироанализатора. Вполне логично, когда пульмонолог лично проводит спирометрию теста Вотчала–Тиффно: видит

кривую, слышит выдох, наблюдает больного (звуки на выдохе, степень напряжения, вздутие шейных вен и т. д.). Точное описание техники проведения спирометрии определены публикациями экспертов Европейского респираторного общества [1]. "Золотым стандартом" оценки качества маневра форсированного выдоха является визуальная оценка кривой, включающая обратную экстраполяцию, воспроизводимость кривой и продолжительность форсированного выдоха. О значимости контроля качества кривых поток–объем свидетельствует анализ результатов исследования пациентов ($n = 3\ 133$) в Германии: 59 % кривых не соответствовали установленным критериям [2].

Практический врач, диагностирующий и лечащий бронхообструктивную патологию, должен четко понимать значимость как минимум 4 показателей – форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ и пика объемной скорости выдоха (ПСВ). Отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ, не зависящее от пола и возраста пациента, показывает, какую долю ФЖЕЛ пациент способен выдохнуть за 1-ю секунду. Значение ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 0,7 после применения бронхолитического препарата короткого действия является необходимым критерием для дальнейших клинических сопоставлений и клинического диагноза ХОБЛ. Бронхообструктивный синдром характеризуется снижением ОФВ₁ при меньшем снижении или даже нормальных значениях ФЖЕЛ. Возможным заблуж-

дением врача, назначающего бронхолитический препарат, может быть ориентация только на снижение $ОФВ_1$. Но если $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ снижены в равной степени (например, по 40 %_{долж.}), то отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ приближается к единице и делает бронхообструктивный синдром маловероятным, т. е. само по себе значение $ОФВ_1$, как в абсолютных величинах, так и в процентах, по отношению к должным значениям констатирует лишь факт снижения этого показателя и не позволяет делать заключение о наличии обструкции. Иначе говоря, если $ОФВ_1 = 40\%$ _{долж.}, отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ = 98\%$ (не от должных значений, а абсолютные проценты), то более вероятны нарушения ограничительные, и больному необходимо провести бодиплетизмографию для подтверждения рестрикции. Если же при $ОФВ_1 = 40\%$ отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ = 40\%$ (или $< 70\%$), то это свидетельствует о высокой вероятности обструктивного синдрома и необходимо провести пробу с бронхолитическим препаратом (обязательным компонентом диагноза ХОБЛ являются данные спирометрии после пробы с бронхолитическим препаратом). У пожилых людей наряду с абсолютными значениями отношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ используется его сравнение с должными величинами (однако следует помнить, что не во всех автоматических спирографах имеется такая возможность!). Значение отношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$ (или $< 70\%$) для пожилых людей может быть нормой и соответствовать возрасту. ПСВ является более динамичным показателем и используется для мониторинга больных БА (пикфлоуметром измеряется только ПСВ). Пациенты с хорошей мышечной силой могут длительное время развивать высокую скорость выдоха, несмотря на развивающуюся обструкцию, поэтому важна оценка 4 основных спирометрических показателей в комплексе.

Обращение к клинической физиологии дыхания было бы неполным без учета показателя емкости вдоха (ЕВ). Прирост ЕВ даже при отсутствии динамики $ОФВ_1$ свидетельствует об эффективности применяемого бронхолитического препарата, поскольку этим подтверждается уменьшение воздушной ловушки, обусловленной обструкцией, эмфиземой и уплощением купола диафрагмы. Снижение показателя ЕВ в покое указывает на статическую гиперинфляцию, а при нагрузке — на динамическую гиперинфляцию. При ХОБЛ доказана связь одышки при физической нагрузке и результатов 6-минутного шагового теста со значениями ЕВ [3].

В данной работе обсуждение проводится с позиции установленного диагноза ХОБЛ средней тяжести или тяжелого течения (стадии II–III по GOLD (2010) или C–D по классификации GOLD (2011)). Исходя из этого, назначение расширяющих бронхи средств дискуссии не вызывает, однако важно, чтобы при назначении лекарственного средства была обеспечена бронходилатация.

В настоящее время доступен широкий ассортимент средств доставки препаратов непосредственно в дыхательные пути. Вне зависимости от конкретного устройства доставки важными условиями

их применения являются желание и способность пациента ими пользоваться, добросовестное обучение пациента технике применения устройства на 1-м визите к врачу (при назначении) и контроль техники ингаляций на каждом визите. Если назначены 2 препарата (например, 2 бронхолитических препарата длительного действия разных классов), то при применении 2 однотипных устройств — например, 2 дозирующих порошковых ингаляторов (ДПИ) обеспечен лучший эффект, чем при использовании 2 разных устройств, когда больной вынужден менять технику ингаляций. Эти положения определены экспертами Европейского респираторного общества (2011) и одобрены для практики экспертами Российского респираторного общества [4].

Проверку временем выдержали дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ). Первым ДАИ был Медихалер® (США, 1956). Образование мелких частиц и их выброс из устройства обеспечивает пропеллент. Современные ДАИ не содержат фреона и облако аэрозоля стало более медленным (струя аэрозоля не бьет в заднюю стенку глотки). Эффективность применения ДАИ определяется координацией вдоха во время ингаляции и последующей задержкой дыхания. Задача пациента — нажать на устройство, вовремя сделать спокойный глубокий вдох и задержать дыхание. Разработаны также дополнительные устройства, при помощи которых уменьшается потеря ингалируемого вещества (синхронеры, спейсеры, аэрокамеры, а также ДАИ, активируемые вдохом). В новых ДАИ увеличена "респираторная" фракция, или доля мелких частиц размером 1–5 мкр, которые достигают мелких дыхательных путей. При пост-янном совершенствовании ДАИ доля доставленной дозы для разных субстанций повысилась с 12 до 51 % [5]. Важным свойством ДАИ является генерация самим устройством частиц заданной величины и качества. Однако при анализе реальной практики показано, что частота ошибок при применении ДАИ достигает 72 %, а ДПИ — 51 % [6]. В случае применения спейсера в популяции пациентов общей врачебной практики частота безошибочного применения ДАИ увеличивается с 6 до 20,8 % [7].

Средства доставки сухих лекарственных веществ (ДПИ) не связаны с координацией вдоха пациента, поскольку сам вдох является тем потоком, который сначала создает мелкие частицы, а затем доставляет их в дыхательные пути. Одним из первых порошковых ингаляторов был Спинхалер® (*Fisons Laboratories*, Великобритания) (1971), представлявшее собой устройство с разовыми капсулами. К настоящему времени накоплен большой опыт применения ДПИ и установлены следующие определяющие факторы:

- эффективность терапевтического эффекта связана с потоком "респираторных" ультрамелких частиц лекарства;
- оптимальный инспираторный поток для ДПИ составляет 60 л / мин (или 4 кПа);
- устройства с высоким сопротивлением не всегда эффективны у больных со значительным снижением вентиляционной способности легких [8].

ДПИ генерируют частицы непосредственно во время вдоха, не содержат пропеллента, не создают ощущение холода в момент ингаляции. Существующие ДПИ весьма различны по дизайну и последовательности действий для подготовки дозы [9]. Разработаны ДПИ с разовыми дозами – в капсулах или в различных блистерах / лентах, либо многодозные, где дозатором является само устройство. При этом лекарственное вещество находится на более крупном носителе (лактозе) и во время вдоха турбулентный поток встряхивает ультрамелкий порошок. При применении ДПИ с одноразовыми капсулами и моделировании в эксперименте скоростей в диапазоне 60–90 л / мин показано преимущество устройства Аэролайзер® (Новартис Фарма, Швейцария) с более крупными частицами лактозы, отдающими при ингаляции больше ультрамелких частиц, чем при применении мелких частиц этого носителя. В сравнительном исследовании [10] доставки флутиказона / сальметерола показано, что ингаляции через капсульный ДПИ Ротакапс / Ротакхалер® (*GlaxoSmithKline*, Великобритания) концентрация была выше, чем при доставке той же дозы через Дискус® (*GlaxoSmithKline*, Великобритания) [11].

ДПИ имеют разное сопротивление потоку, которое развивает пациент. Энергия турбулентности равна произведению скорости потока на сопротивление этому потоку. С точки зрения здорового человека с высоким объемом вдоха и хорошим инспираторным усилием сопротивление устройства существенно не влияет на доставку лекарства в легкие. Рассматривая клиническую картину легочных болезней тяжелого течения, важно знать эти параметры пациента, чтобы доставка аэрозоля была оптимальной. Для устройств с высоким сопротивлением ведущим критерием эффективности является высокое инспираторное усилие пациента, а ФЖЕЛ – второстепенным. Если же сопротивление низкое, то вдох легко сделает пациент с низким инспираторным усилием (потоком), но для полной эмиссии (высвобождения) вещества вдох этот должен быть длинным, что определяется величиной ФЖЕЛ (ЖЕЛ) [12]. Показано, что оптимальные значения инспираторного потока составляют 53,9 (Дискус, *GlaxoSmithKline*, Велико-

британия), 65,8 (Дискхалер®, *GlaxoSmithKline*, Великобритания), 45,9 (Турбухалер Пульмикорт®, АстраЗенека, Швеция), 48,6 (Турбухалер Симбикорт®, АстраЗенека, Швеция) и 38,0 (Твистхейлер®, Шеринг-Плау, Бельгия) л / мин. Ниже этих значений поток в устройствах становится ламинарным и эффективность доставки вещества падает [13]. В сравнительных клинических исследованиях ДПИ подразделялись по сопротивлению устройств: Бризхалер® (Новартис Фарма, Швейцария), Аэролайзер – низкое, Дискус – среднее, Турбухалер – выше среднего и Изихейлер® (Орион, Финляндия) – высокое [14, 15]. Одно из таких сравнений представлено на рис. 1.

Можно предположить, что при тяжелой рестриктивной патологии (альвеолиты, легочный фиброз) устройства с низким сопротивлением будут менее эффективными, поскольку ведущим функциональным нарушением является снижение емкости легких. При ХОБЛ ведущим функциональным нарушением является ограничение дыхательного потока, которое характеризуется снижением ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ и ПСВ при относительно сохранной ФЖЕЛ. В этой ситуации преимуществом обладают устройства с низким сопротивлением. При прогрессировании ХОБЛ это преимущество очевидно до тех пор, пока ФЖЕЛ не станет низким. У пациентов с крайне тяжелыми смешанными нарушениями оптимальное устройство останется только небулайзер.

При выборе ДПИ важны как сила вдоха, так и его емкость, а для устройств с низким сопротивлением – высокая ЕВ. Среди больных с бронхообструктивной патологией высокие значения этого показателя сохраняются у взрослых с БА, тогда как при ХОБЛ ЕВ снижается, а самая низкая ЕВ отмечается у детей с БА [13]. Эти данные свидетельствуют о неоднозначности подбора ингаляторов у детей и взрослых.

Внутреннее сопротивление новых типов ДПИ распределяется следующим образом:

- для Свингхалер® (*Obucort, Itsuca Pharmaceutical*) – $12,15 \pm 0,40 \times 10^{-2} \sqrt{\text{смH}_2\text{O}} / \text{л} / \text{мин}$;
- для Эллипта® (*GlaxoSmithKline*, Великобритания) – $8,44 \pm 0,45 \times 10^{-2} \sqrt{\text{смH}_2\text{O}} / \text{л} / \text{мин}$;
- для Дискхалер® – $7,27 \pm 0,40 \times 10^{-2} \sqrt{\text{смH}_2\text{O}} / \text{л} / \text{мин}$;

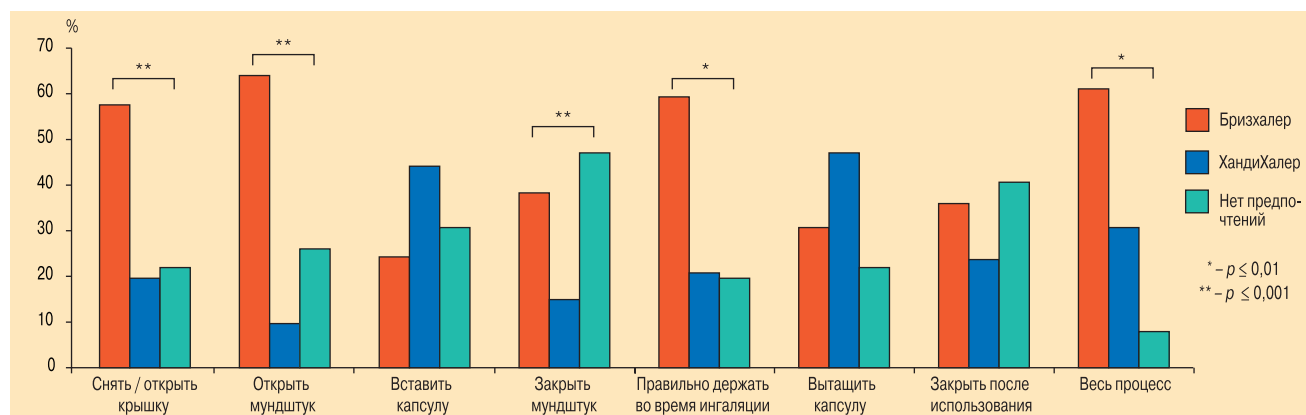


Рис. 1. Предпочтения пациентов (%) при сравнении ДПИ Бризхалер® и ХандиХалер® на разных этапах применения: отмечена степень достоверности в частоте оценки больными каждого действия

Figure 1. Patients' preferences (%) for Breezhaler® and HandyHaler® in different steps of use. A statistically significant difference for the patient's assessment of each step is shown

- для Бризхалер — $5,53 \pm 0,13 \times 10^{-2} \sqrt{\text{смH}_2\text{O}} / \text{л} / \text{мин}$ [16].

При разработке новых видов ДПИ на доклиническом этапе важен прогноз высокой корреляции результатов *in vitro* и *in vivo*. Так, при оценке эффективности устройства с низким сопротивлением Бризхалер применялась модель "идеализированного горла Альберта" для оценки доставки формотерола и индакатерола с помощью технологии создания ультрамельких частиц ПульмоСфер™ (*Inhale Therapeutic Systems*, США). Показаны хорошие результаты применения устройства в отношении общей легочной депозиции, низкой и оральной системной доступности [17]. Сравнительные характеристики устройств и преимущества устройства с низким сопротивлением отражены на рис. 2.

Физические и физиологические факторы, безусловно, являются важными при прогнозировании эффективности терапии ХОБЛ. Но не меньшую роль играет отношение врачей и пациентов к конкретным ДПИ, а также степень комплаентности. Больными ХОБЛ из США, Великобритании, Франции, Италии и Японии, получавшими флутиказон / сальметерол или тиотропий, отмечены важность простоты использования устройства, счетчика доз и количества доз в устройстве, а ключевыми факторами названы снижение числа подготовительных операций с устройством перед вдохом вещества, подтверждение того, что ингаляция была проведена правильно, простота координации при вдохе и наименьшее сопротивление при вдохе из ингалятора. Медицинскими работниками наиболее важными моментами подбора устройства названы удовлетворенность пациента и простота использования. Наличие счетчика доз, многодозовый или однодозовый дизайн они сочли менее значимыми в сравнении с удовлетворенностью пациента и стоимостью препарата [18]. При сравнительном исследовании ингаляторов Аэролайзер, Аутохалер®, Бризхалер, Дискус, ХандиХалер®, ДАИ без спейсера, Миат-халер® (*MIAT S.p.A.*, Италия), Новолайзер®, Респимат® и / или Турбухалер показано, что между частотой правильного использования устройств и предпочтениями пациентов отсутствует прямая зависимость: даже при неправильном использовании устройство могло быть удобным больному [19]. Это еще раз подчеркивает значимость обучения каждого пациента и контроля техники ингаляций на каждом визите.

Примером успешного применения ДПИ с низким сопротивлением в клинической практике терапии ХОБЛ и БА является применение устройств с разовой системой дозирования в виде капсул — Аэролайзер и Бризхалер. Пациент сам закладывает капсулу в устройство, прокалывает ее, нажимая на специальные клавиши, и вдыхает препарат через мундштук. Во время вдоха капсула вибрирует в устройстве, издавая характерный звук. Унесенные турбулентным потоком частицы поступают в дыхательные пути, а более тяжелые частички лактозы остаются во рту — пациент чувствует сладковатый вкус. Перед тем как выбросить использованную кап-

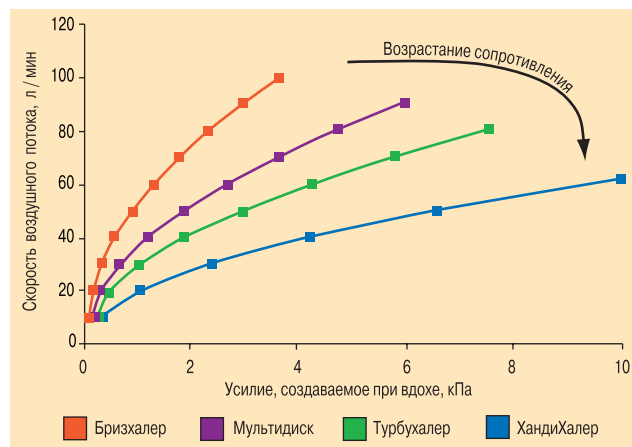


Рис. 2. Соотношение скорости инспираторного потока и инспираторного усилия при применении 4 ДПИ: наименьший уровень сопротивления и требуемого усилия был у ДПИ Бризхалер
Figure 2. A ratio between inspiratory flow rate and inspiratory effort for four PIs. The lowest resistance and the lowest effort required were shown in Breezhaler

сулу, пациент может убедиться в том, что она пуста, отсюда возникает алгоритм уверенности "слышу—чувствую—вижу". Как в клинических исследованиях, так и в реальной практике накоплен положительный опыт сочетания адrenomиметических и холиноблокирующих бронхолитических препаратов длительного действия (индакатерол + тиотропий, аклидиний + формотерол, умеклидиний + вилантерол). Индакатерол стал первым среди адrenomиметиков ультрадлительного действия в отечественной клинической практике. Гликопирроний стал первым зарегистрированным в России холиноблокатором 24-часового действия с быстрым начальным эффектом. Эффективным оказалось и последовательное применение индакатерола и гликопиррония, обусловившее создание фиксированной комбинации этих препаратов со средством доставки ДПИ Бризхалер. Практически синхронное и быстрое начало бронходилатации и равная ее длительность в течение 1 суток, доказанные при использовании одного и того же устройства, позволяют прогнозировать хороший эффект препарата в реальной практике. Кроме того, такая фиксированная комбинация должна дать большую комплаентность, чем последовательное применение препаратов, каждый из которых дает пациенту ощущение облегчения в течение первых 3–15 мин. По результатам рандомизированных клинических исследований фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (Бризхалер) показано снижение риска обострений ХОБЛ при сравнении с другими препаратами и средствами доставки даже при крайне тяжелой степени заболевания. Более отчетливое преимущество установлено при сравнении с монотерапией адrenomиметическими и холиноблокирующими бронхолитическими препаратами длительного действия [20, 21].

Современная классификация ХОБЛ (GOLD, 2011) к настоящему времени усовершенствована. В отличие от прежней "спирометрической" классификации, расширились не только понимание ХОБЛ как предотвратимого и курябельного заболевания

с различными фенотипами своего проявления, но и диапазон применения лекарственных средств, среди которых – бронхолитические препараты длительного действия, представленные во всех 4 квадрантах (ABCD). Одним из ключевых моментов изменения классификации стало применение частоты обострений как сопоставимого со спирометрическими данными фактора тяжести ХОБЛ. В последней редакции GOLD комбинации адrenomиметических и холиноблолирующих бронхолитических препаратов длительного действия в таблице препаратов, рекомендованных для терапии ХОБЛ, включены комбинации индакатерол / гликопирроний и вилантерол / умеклидиний. Оба препарата доставляются в легкие с помощью ДПИ. Индакатерол и гликопирроний доставляются посредством Бризхалер, клиническая эффективность и удобство которого для пациентов доказаны во многих рандомизированных клинических исследованиях. Комбинация этих препаратов предлагается с тем же устройством, что упрощает перевод больных ХОБЛ, получавших один из препаратов, на их комбинацию.

Заключение

Таким образом, при терапии ХОБЛ комбинированными базисными препаратами при помощи одного средства доставки обеспечивается высокая приверженность лечению, повышается качество жизни и ОФВ₁, и соответственно удлиняется период ремиссии хронического заболевания.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма" (Россия) в соответствии с внутренней политикой общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО "Новартис Фарма", его работники и представители не принимали участия в написании настоящей статьи и не несут ответственности за ее содержание, а также за любые возможные договоренности либо финансовые соглашения с третьими лицами, относящиеся к данной статье. Мнение ООО "Новартис Фарма" может отличаться от мнения автора статьи и редакции.
406752/GENMED/A4/07.15/2000

Литература / References

1. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. ATS / ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338.
2. Müller-Brandes C., Krämer U., Gappa M. et al. LUNOKID: can numerical American Thoracic Society / European Respiratory Society quality criteria replace visual inspection of spirometry? *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1347–1356.
3. Satake M., Shioya T., Uemura S. et al. Dynamic hyperinflation and dyspnea during the 6-minute walk test in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 153–158.
4. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H.C. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies: ERS / ISAM Task force report. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331.
5. Sheth P., Stein S.W., Myrdal P.B. Factors influencing aerodynamic particle size distribution of suspension pressurized metered dose inhalers. *AAPS PharmSciTech.* 2015; 16 (1): 192–201.
6. de Oliveira P.D., Menezes A.M., Bertoldi A.D. et al. Assessment of inhaler techniques employed by patients with respiratory diseases in southern Brazil: a population-based study. *J. Bras. Pneumol.* 2014; 40 (5): 513–520.
7. Ganguly A., Das A.K., Roy A. et al. Study of proper use of inhalational devices by bronchial asthma or COPD patients attending a tertiary care hospital. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014; 8 (10): HC04–07.
8. Hoppentocht M., Hagedoorn P., Frijlink H.W., de Boer A.H. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2014; 75: 18–31.
9. Sliwiński P., Chazan R., Dąbrowiecki P. et al. Influence of inhaler and fine particle on efficacy of inhalation therapy in COPD. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 8 2(3): 300–310.
10. Du P., Du J., Smyth H.D. Evaluation of granulated lactose as a carrier for DPI formulations 1: effect of granule size. *AAPS PharmSciTech.* 2014; 15 (6): 1417–1428.
11. Mehta R., Daley-Yates P.T., Jenkins K. et al. Pharmacokinetics of fluticasone propionate and salmeterol delivered as a combination dry powder via a capsule-based inhaler and a multi-dose inhaler. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (1): 66–73.
12. Azouz W., Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (2): 208–213.
13. Kanabuchi K., Kondo T., Tanigaki T. et al. Minimal inspiratory flow from dry powder inhalers according to a biphasic model of pressure vs. flow relationship. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 2011; 36 (1): 1–4.
14. Azouz W., Chetcuti P., Hosker H.S. et al. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (1): 35–42.
15. Chapman K.R., Fogarty C.M., Peckitt C. et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 353–363.
16. Kondo T., Tanigaki T., Hibino M. et al. Resistances of dry powder inhalers and training whistles and their clinical significance. *Aerugi.* 2014; 63 (10): 1325–1329.
17. Weers J.G., Clark A.R., Rao N. et al. In vitro-in vivo correlations observed with indacaterol-based formulations delivered with the Breezhaler®. *Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014, Dec. 17 [Epub ahead of print].
18. Molimard M., Colthorpe P. Inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease: insights from patients and healthcare practitioners. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (3): 219–228.
19. Frampton J.E. QVA149 (indacaterol / glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2014; 74 (4): 465–488.
20. Prakash A., Babu K.S., Morjaria J.B. Profile of inhaled glycopyrronium bromide as monotherapy and in fixed-dose combination with indacaterol maleate for the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 111–123.

Поступила 01.06.15
УДК 615.234-035
Received June 01, 2015
UDC 615.234-035

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (843) 279-80-03; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Authors information

Vizel' Aleksandr Andreevich, MD, Professor, Head of Department of Phthiology and Pulmonology, State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Vizel' Irina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer at the Department of Phthiology and Pulmonology, State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 279-80-03; e-mail: tatpulmo@mail.ru