



Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России

# Преимущества дозированного порошкового ингалятора Изихейлер

С.Н. Авдеев

Адрес для переписки: Сергей Николаевич Авдеев, serg\_avdeev@list.ru

*Дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) Изихейлер относится к классу мультидозовых резервуарных ДПИ. По своему внешнему виду Изихейлер больше похож на ДАИ, чем на другие ДПИ. Такое сходство обеспечивает легкий переход от ДАИ к ДПИ. Основными преимуществами Изихейлера являются хорошая воспроизводимость доз (высвобождаемые дозы мало зависят от инспираторного потока), оптимальное функционирование ингалятора даже при небольших инспираторных потоках (28 л/мин и более), то есть ингалятор может применяться у детей, пожилых и больных с тяжелой бронхиальной обструкцией, высокая легочная депозиция препаратов (до 29%). Большинство пациентов считают использование Изихейлера простым и удобным для повседневного применения.*

**Ключевые слова:** дозированный аэрозольный ингалятор, дозированный порошковый ингалятор, небулайзер, Изихейлер

Ингаляционный путь введения медицинских аэрозолей – наиболее эффективный способ доставки лекарственных препаратов при бронхолегочных заболеваниях: препарат непосредственно направляется к месту своего действия – в дыхательные пути больного [1]. Эффективность ингаляционных препаратов зависит не только от их химической структуры, но и от вида устройст-

ва доставки аэрозоля в дыхательные пути. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать высокую депозицию (оседание) препарата в легких, быть достаточно простым в использовании, надежным и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания [2]. К основным типам систем доставки лекарственных средств относятся дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), до-

зированные порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры. Во всем мире наиболее популярны ДАИ. Их преимущества заключаются в удобстве, портативности, скорости выполнения процедуры, низкой стоимости [2]. Доза препарата, высвобождаемая из ДАИ, мало подвержена вариации, то есть хорошо воспроизводима. Одним из основных недостатков классических ДАИ считается плохая координация «больной – ингалятор» [3]. Частота неадекватного использования ДАИ, по данным мета-анализа M.G. Cochrane и соавт., наблюдается у 8–54% больных [4]. Правильная ингаляционная техника существенно влияет на доставку препарата в легкие. Так, в одном из исследований показано, что у больных с хорошей координацией вдоха и высвобождения аэрозольного препарата легочная депозиция препарата в 3 раза выше, чем у больных с неадекватной техникой использования ДАИ [5]. Обучение больных ингаляционной технике помогает частично решить проблему координации «больной – ингалятор», хотя до 20% пациентов не способны правильно пользоваться ДАИ даже после обучения [6–9].



Данную проблему успешно решают и ДПИ [10]. Развитию новых технологий ДПИ способствовало, в частности, принятие международного соглашения, направленного на ограничение производства и использования фреонов (Монреальский протокол). Принцип действия ДПИ основан на высвобождении лекарственного препарата в ответ на инспираторное усилие больного (активация вдохом) [11]. К преимуществам ДПИ относятся их портативность, компактность, удобство и относительная простота использования [12]. Основные преимущества и недостатки ДПИ перечислены в табл. 1 [13].

### Типы ДПИ

По типу дозирования лекарственного средства все ДПИ можно разделить на мультидозовые и одnodозовые [11].

В одnodозовых ДПИ активный препарат находится внутри желатиновой капсулы, которая перед каждой ингаляцией перфорируется специальными иглами. К классу одnodозовых капсульных ДПИ относятся как более ранние модели (Ротахалер (GSK) и Спинхалер), так и более современные (Аэролайзер (Novartis) и ХандиХалер (Boehringer Ingelheim)). Преимуществами капсульных моделей ДПИ являются точность дозирования (хорошая равномерность дозы) препарата, компактный размер устройств, защита лекарственной субстанции от влажности, возможность назначения большой дозы препарата (до 20–30 мг) и низкая стоимость ингалятора [10]. К недостаткам можно отнести неудобство, связанное с частой заправкой ингалятора, и технические проблемы: неадекватное вскрытие капсулы, застревание капсулы в камере ингалятора и возможность ингаляции частиц капсулы [14]. В новейших системах (FlowCaps (Novione) и Eclipse (Aventis)) может находиться одновременно несколько капсул, что значительно упрощает использование ДПИ.

Таблица 1. Преимущества и недостатки ДПИ по сравнению с ДАИ

| Преимущества   | Недостатки  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Не используется пропеллент</li> <li>■ Лучше координация «больной – ингалятор»</li> <li>■ Меньше проблем с формулой препарата</li> <li>■ Меньше проблем со стабильностью препарата</li> <li>■ Меньше проблем с потерей компонентов устройств</li> <li>■ Портативность</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Работа устройств зависит от инспираторного потока больного</li> <li>■ Внутреннее сопротивление устройств может быть высоким</li> <li>■ Потенциальные трудности достижения равномерности доз препарата</li> <li>■ Возможна значительная орофарингеальная депозиция</li> <li>■ Меньшая защита от средовых эффектов</li> <li>■ Более высокая стоимость</li> </ul> |

Мультидозовые ДПИ подразделяются на два класса – резервуарные и дискретные (блистерные). В резервуарных ДПИ препарат находится в едином контейнере, а каждая ингаляционная доза отмеряется с помощью специального дозирующего устройства. Данный тип ДПИ отличается максимальным удобством для больного: ингалятор содержит до 60–200 доз, требует минимальной подготовки для использования и может применяться в экстренных ситуациях. К мультидозовым резервуарным ДПИ относятся Турбухалер (AstraZeneca), Твистхейлер (MSD), Изихейлер (Orion Pharma), Airmax (Teva) и др. [10]. Условными недостатками резервуарных ДПИ являются вариабельность дозы, ограничение дозы размером резервуара и более высокая стоимость. Кроме того, ДПИ этого класса чувствительны к влаге. Абсорбция влаги из окружающей среды или во время использования ингалятора может повлиять на взаимодействие между частицами препарата или носителя и значительно уменьшить генерацию респираторного аэрозоля. В мультидозовых блистерных ДПИ используется несколько запакованных в блистеры доз: в виде диска – Дискхалер (GSK) (4 и 8 доз), полоски – Мультидиск™ (GSK) (60 доз) или кассет – Spiros (Dura Pharmaceuticals) (30 доз) [10]. Блистерные ингаляторы успешно решают проблему защиты лекарственной субстанции от влаги и обеспечивают хорошую точность дозирования.

### Функционирование ДПИ

В ДПИ используется лекарственное вещество в сухом виде (порошок), которое при помощи энергии вдоха пациента доставляется в его дыхательные пути. Все ДПИ содержат четыре основных функциональных элемента: контейнер с порошком, систему для дозирования препарата, систему для дезинтеграции крупных частиц и загубник [11]. Функционирование всех известных ДПИ зависит от усилия пациента, его инспираторного потока, необходимого для того, чтобы поднять дозу препарата из резервуара (капсулы, блистера). Кроме того, инспираторный поток необходим для дезагрегации порошка на более мелкие аэрозольные частицы. Чем выше инспираторный поток пациента, тем выше пропорция респираторных частиц (срединный массовый аэродинамический диаметр частиц (mass median aerodynamic diameter – MMAD) менее 5 мкм) и тем большая доза препарата достигает легких [15].

Основная технологическая проблема ДПИ заключается в том, что размеры частиц, способных достигать дыхательных путей, и частиц, необходимых для оптимального функционирования самого ДПИ, различны (в первом случае менее 5 мкм, во втором – около 30–300 мкм, чаще 50–150 мкм). Лекарственный препарат в ингаляторе не может существовать в виде частиц требуемого размера, поскольку благодаря электростатическим силам

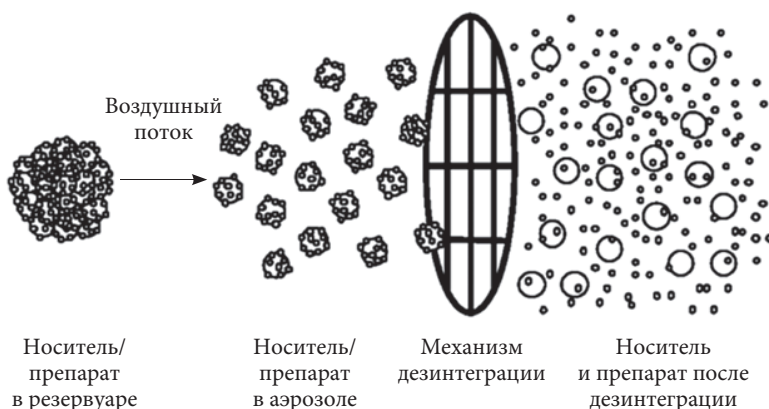


Рис. 1. Схема высвобождения микронизированных частиц препарата при помощи дезинтегрирующего устройства

и силам Ван-дер-Ваальса мелкие частицы собираются в крупные агрегаты. Как правило, в ДПИ лекарственное средство находится в соединении с носителем – моногидратом лактозы. Связи между носителем (крупными частицами) и препаратом (мелкими частицами) не такие сильные, как между самими мелкими частицами. Именно поэтому комплекс «препарат – носитель» легче разрушается при помощи систем дезинтеграции (например, экран или решетка) (рис. 1). Образующиеся во время дезинтеграции респираторные частицы

сухого вещества аэродинамически более стабильны, чем, например, частицы ДАИ, поскольку транспортируются в легкие со скоростью потока окружающего воздуха, а не со скоростью струи пропеллента, не меняют размера и формы после высвобождения из устройства и тем самым обеспечивают большую депозицию в легких. Частицы, не подвергшиеся микронизации, в том числе с носителем, оседают в ротоглотке. Причем для ДПИ орофарингеальная депозиция по-прежнему остается значимой проблемой (50–80%) [16].



Рис. 2. Внешний вид ингалятора Изихейлер

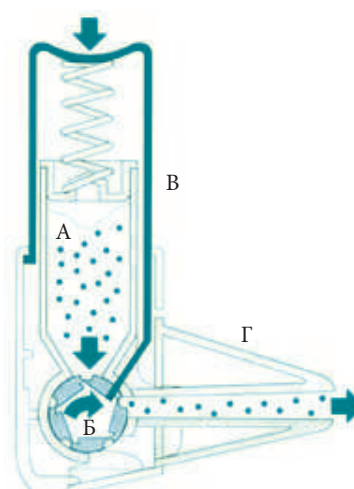


Рис. 3. Устройство ингалятора Изихейлер. А – резервуар. Б – мерный цилиндр. В – канистра с металлической пружиной. Г – загубник.

### Дозированный порошковый ингалятор Изихейлер

Дозированный порошковый ингалятор Изихейлер относится к классу мультidosовых резервуарных ДПИ. По своему внешнему виду он больше напоминает ДАИ, чем другие ДПИ (рис. 2). И это не случайно: перед разработчиками ингалятора Изихейлер стояла задача добиться максимального сходства нового ДПИ с ДАИ по форме и функционированию, что обеспечивало бы легкий переход от использования одного класса систем доставки к использованию другого (от ДАИ к ДПИ) [17]. Несмотря на то что ингалятор Изихейлер применяется в некоторых странах Европы уже более 10 лет, он по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций среди всех известных на сегодняшний день ДПИ [17].

#### Устройство ингалятора Изихейлер

Ингалятор Изихейлер состоит из семи пластиковых деталей и одной стальной пружины (рис. 3) [7]. Внутри устройства находится мерный цилиндр, который вращается под резервуаром с порошком. В резервуаре содержится около 200 доз лекарственного средства. На поверхности мерного цилиндра сделаны углубления, которые заполняются дозой препарата. При нажатии на дно устройства цилиндр поворачивается, и отмеренная доза препарата перемещается в сторону загубника и ингалируется больным. Дизайн загубника способствует максимальной дезагрегации частиц лекарственного вещества от лактозного носителя. Важными деталями ингалятора Изихейлер являются счетчик доз, позволяющий пациенту контролировать число доз, оставшихся в резервуаре, и чехол, защищающий устройство от избытка атмосферной влажности [18]. При непроизвольном двойном нажатии на устройство ингалятор Изихейлер высвобождает только одну отмеренную дозу препарата, что препятствует его нежелательному расходу.



В настоящее время в России благодаря ингалятору Изихейлер пациентам доступны такие лекарственные препараты, как будесонид и формотерол. Однако дизайн ингалятора Изихейлер делает возможным его использование в будущем с новыми субстанциями, в том числе с комбинированными препаратами [17].

Процедура выполнения ингаляции с помощью Изихейлера напоминает таковую при использовании простого ДАИ:

1. Снять колпачок.
2. Встряхнуть устройство, держа его в вертикальном положении.
3. Нажать на дно ингалятора, держа его между большим и указательным пальцем (при этом раздается щелчок), и затем дать вернуться устройству в прежнее положение.
4. Спокойно выдохнуть.
5. Обхватить губами загубник и сделать глубокий форсированный вдох.
6. Продолжать вдыхать как можно дольше.
7. Вынуть ингалятор изо рта и задержать дыхание на 5–10 секунд.

#### Воспроизводимость доз при использовании ингалятора Изихейлер

Одним из наиболее важных технических и фармакологических аспектов ДПИ является воспроизводимость доз в течение всего периода функционирования устройства (то есть все дозы препарата – от первой до последней – должны быть одинаковыми). В одном из исследований *in vitro* сравнивали аккуратность и равномерность доз салбутамола для трех ДПИ – Изихейлера, Турбухалера и Мультидиска [19]. Оказалось, что дозы ингаляционного препарата более воспроизводимы при использовании Изихейлера. Причем параметры равномерности доз не зависели от величины инспираторного потока. В то же время большая вариабельность доз наблюдалась при использовании Турбухалера и Мультидиска (рис. 4). В другом

исследовании сравнивали распределение доз будесонида для обычного ДАИ и двух ДПИ – Изихейлера и Турбухалера [20]. Доза респираторных частиц (ДРЧ) для ДАИ варьировала от 22 до 31 мкг. Для Изихейлера она составила 61 мкг, для Турбухалера – 49 мкг. При инспираторном потоке 60 л/мин ДРЧ были сходными для Изихейлера и Турбухалера – 70 и 72 мкг соответственно. ДРЧ при использовании Изихейлера зависела от инспираторного потока меньше, чем при применении Турбухалера: при потоке 20 л/мин ДРЧ для Изихейлера составила 56% ДРЧ при потоке 60 л/мин, для Турбухалера – всего 7%.

#### Зависимость функционирования ингалятора Изихейлер от инспираторного потока

Как известно, инспираторный поток существенно влияет на дозу ингаляционного препарата, доставленную в дыхательные пути больного с помощью ДПИ [20]. В симуляционном исследовании было установлено, что для эффективной работы ингалятора Изихейлер достаточно инспираторного потока 28 л/мин [21]. Исследования, проведенные в различных возрастных популяциях, продемонстрировали, что даже четырехлетние дети способны эффективно использовать Изихейлер [22–24]. Например, в исследовании К. Malstrom и соавт., включавшем 120 детей

в возрасте от 4 до 16 лет, было показано, что подавляющее большинство детей способны создавать достаточный инспираторный поток для оптимального функционирования устройства (средний поток 56 л/мин). Лишь у четырех детей инспираторный поток был меньше 28 л/мин [24]. Таким образом, Изихейлер может быть эффективно использован даже у больных, создающих относительно низкие инспираторные потоки, в том числе у детей, пожилых и больных с выраженной бронхиальной обструкцией [17].

#### Легочная депозиция препаратов при использовании ингалятора Изихейлер

Легочная депозиция различных препаратов, создаваемая ингалятором Изихейлер, была изучена в нескольких клинических исследованиях у здоровых добровольцев [25, 26] и больных бронхиальной астмой [27]. В работе М. Vidgren и соавт. сравнивали легочную депозицию салбутамола после ингаляции препарата через ДАИ и Изихейлер у восьми здоровых добровольцев [25]. Для стандартизации доставки препарата ингаляции выполняли при одном и том же инспираторном потоке – около 40 л/мин. Легочная депозиция препарата, меченного радиоизотопной меткой  $^{99m}\text{Tc}$ , была несколько выше при использовании Изихейлера: 28,9% против 26,2% для ДАИ, а доля салбута-

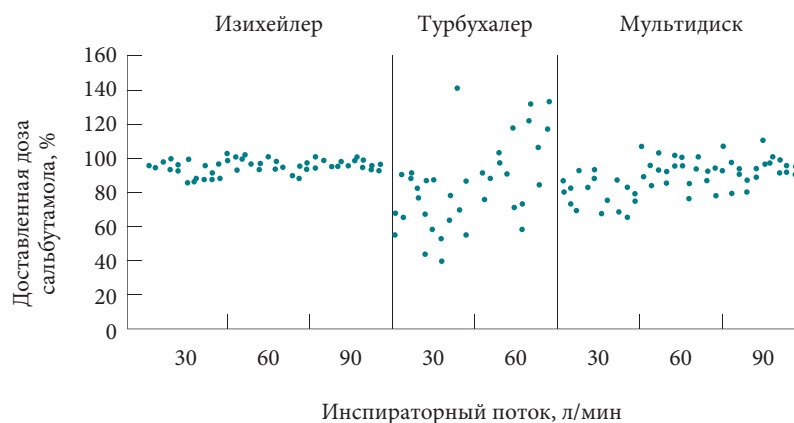


Рис. 4. Аккуратность и равномерность доз салбутамола для трех ингаляторов

Таблица 2. Доля больных, считающих, что ингалятор Изихейлер проще и удобнее в использовании, чем ДАИ

| Авторы исследования, год                                  | Число участников исследования | Больные, отдавшие предпочтение ингалятору Изихейлер, n (%) |
|---|-------------------------------|--|
| R. Tammivaara, E. Aalto, M. Lehtonen и соавт., 1997       | 72                            | 62 (86)  |
| M.M. Nieminen, M. Silvasti, P. Toivanen и соавт., 1995    | 87                            | 71 (81)  |
| M.M. Nieminen, M. Vidgren, K. Laurikainen и соавт., 1994  | 21                            | 18 (86)  |
| M. Silvasti, K. Laurikainen, M.M. Nieminen и соавт., 1993 | 19                            | 13 (68)  |
| M. Vidgre, M. Silvasti, P. Korhonen и соавт., 1995        | 40                            | 28 (70)  |

мола, оставшегося в ингаляционном устройстве, – меньше – 7,2% против 10,9%. В другом исследовании также с помощью радиоизотопного метода у здоровых добровольцев сравнивали легочную депозицию беклометазона, создаваемую при ингаляции препарата через ДАИ со спейсером и через Изихейлер [26]. По данному параметру ингалятор Изихейлер достоверно превосходил ДАИ со спейсером: 18,9% против 11,2% ( $p < 0,05$ ), или по абсолютной массе «легочной» фракции препарата: 37,8 мкг против 28,0 мкг. И наконец, в третьем исследовании легочная депозиция салбутамола у больных бронхиальной астмой при ингаляции через Изихейлер достигала 24% [27].

#### Эффективность ингалятора Изихейлер

Как уже отмечалось, ингалятор Изихейлер используется с такими препаратами, как будесонид и формотерол (а в ряде стран с салбутамолом и беклометазоном). Клиническая биоэквивалентность данных препаратов, доставляемых в дыхательные пути больных при помощи ингалятора Изихейлер и других хорошо известных ингаляторов, была изучена во многих исследованиях. Во всех работах не было выявлено различий по клинической биоэквивалентности, то есть терапевтической эффективности препаратов. Так, A. Malinen и соавт. продемонстрировали эквивалентную клиническую эффективность 100 мкг салбутамола, ингалируемого через Изихейлер, и 250 мкг тербуталина, ингали-

руемого через Турбухалер [28]. Не было выявлено различий по терапевтической эффективности салбутамола при использовании Изихейлера и Турбухалера у больных бронхиальной астмой после гистамин-индуцированного бронхоспазма [29]. Показана сходная клиническая биоэквивалентность будесонида, доставляемого с помощью ингаляторов Изихейлер и Турбухалер [30, 31], и беклометазона, доставляемого с помощью ингаляторов Изихейлер и Дискхалер и ДАИ со спейсером [32–34]. Также показана равная клиническая эффективность и безопасность формотерола у больных бронхиальной астмой при использовании ингаляторов Изихейлер и Аэролайзер [35, 36].

#### Предпочтения пациентов

Практически во всех проведенных исследованиях большинство пациентов с бронхиальной астмой (68–86%) более позитивно оценивали собственный опыт использования Изихейлера по сравнению с ДАИ (табл. 2) [37–41]. Причем основными аргументами в пользу Изихейлера стали простота и удобство использования. При сравнении Изихейлера и Дискхалера около 80% больных сочли Изихейлер более удобным для повседневного применения [42].

A. Ahonen и соавт. провели метаанализ, чтобы оценить восприятие ингалятора Изихейлер больными бронхиальной астмой [43]. Метаанализ был основан на девяти клинических исследованиях, включавших 802 больных

бронхиальной астмой, которые ингалировали салбутамолом или беклометазоном при помощи ингаляторов Изихейлер, Турбухалер, Дискхалер и ДАИ со спейсером и без спейсера. В качестве параметров сравнения различных ингаляторов были выбраны простота использования ингалятора, простота обучения использованию устройства, простота дозирования, простота ингаляции и предпочтение больного. Во всех исследованиях была подтверждена терапевтическая эквивалентность различных ингаляторов, но практически по всем параметрам оценки пациенты назвали Изихейлер наиболее предпочтительным. Главное преимущество Изихейлера, по мнению больных, – простота использования ( $p < 0,001$ ). Общее предпочтение больных также достоверно чаще отдавалось ингалятору Изихейлер: 87% против 7% для ДАИ со спейсером ( $p < 0,001$ ) и 60% против 35% для Турбухалера ( $p < 0,01$ ).

В исследовании J. Giner и соавт. сравнивали мнение 30 больных бронхиальной астмой, получавших регулярную терапию ингаляционными стероидами, о преимуществах трех ДПИ – Изихейлера, Турбухалера и Мультидиска [44]. В данном исследовании все больные использовали все типы ДПИ в течение одной недели, а затем оценивали каждый ингалятор по девяти пунктам (ощущение ингаляции, простота устройства, размер, вес, комфортный загубник, счетчик доз и др.). Максимально возможное число баллов для каждого ДПИ не могло превышать 90.



Наивысшую оценку получил Изихейлер (в среднем около 75 баллов), затем Мультидиск (67 баллов,  $p=0,02$ ) и Турбухалер (65 баллов,  $p=0,001$ ). По всем пунктам оценки Изихейлер получил наибольшее количество баллов. Ингалятор Изихейлер признали наилучшим 53% больных, Турбухалер – 27% и Мультидиск – 20% пациентов. Итак, основные преимущества ДПИ Изихейлер:

- максимальное сходство с ДАИ по форме и функционированию, что обеспечивает легкий переход от ДАИ к ДПИ;
- хорошая воспроизводимость доз (высвобождаемые дозы мало зависят от инспираторного потока);
- оптимальное функционирование при небольших инспираторных потоках – 28 л/мин и более (то есть ингалятор может применяться у детей, пожилых и больных с тяжелой бронхиальной обструкцией);
- обеспечение высокой легочной депозиции препаратов (до 29%);
- отсутствие различий по клинической биоэквивалентности препаратов, доставляемых в дыхательные пути с помощью Изихейлера и других известных ингаляторов;
- простота и удобство для повседневного применения (по мнению большинства больных). ☺

## Литература

1. *Tashkin D.P.* Dosing strategies for aerosol delivery to the airways // *Respir. Care.* 1991. Vol. 36. P. 977–988.
2. *Rau J.L.* The inhalation of drugs: advantages and problems // *Respir. Care.* 2005. Vol. 50. № 3. P. 367–382.
3. *Crompton G.K.* Problems patients have using pressurized aerosol inhalers // *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1982. Vol. 119. P. 101–104.
4. *Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al.* Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique // *Chest.* 2000. Vol. 117. № 2. P. 542–550.
5. *Newman S.P., Weisz A.W., Talaee N., Clarke S.W.* Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique // *Thorax.* 1991. Vol. 46. № 10. P. 712–716.
6. *Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K.* Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. EDICI // *Respir. Med.* 2000. Vol. 94. № 5. P. 496–500.
7. *Smith I.J., Parry-Billings M.* The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 79–95.
8. *Авдеев С.Н.* Беклометазон в форме дозированного аэрозольного ингалятора Легкое Дыхание в терапии бронхиальной астмы // *Пульмонология и аллергология.* 2008. № 3 (30). С. 37–42.
9. *Price D., Thomas M., Mitchell G. et al.* Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurised metred dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurised metred dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device // *Respir. Med.* 2003. Vol. 97. № 1. P. 12–19.
10. *Авдеев С.Н.* Порошковые ингаляторы // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2004. № 4 (15). С. 36–42.
11. *Borgstrom L., Bisgaard H., O'Callaghan C., Pedersen S.* Dry-powder inhalers // *Drug delivery to the lung / Ed. by H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G. Smaldone.* New York: Marcel Dekker, Inc., 2002. P. 421–448.
12. *Newman S.P., Busse W.W.* Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance // *Respir. Med.* 2002. Vol. 96. № 5. P. 293–304.
13. *Ashurst I.I., Malton A., Prime D., Sumbly B.* Latest advances in the development of dry powder inhalers // *Pharm. Sci. Technol. Today.* 2000. Vol. 3. № 7. P. 246–256.
14. *Nielsen K.G., Skov M., Klug B. et al.* Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. № 9. P. 2105–2109.
15. *Borgström L., Bondesson E., Morén F. et al.* Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7. № 1. P. 69–73.
16. *Newman S.P., Hirst P.H., Pitcairn G.R.* Scintigraphic evaluation of lung deposition with a novel inhaler device // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001. Vol. 7. Suppl. 1. P. S12–14.
17. *Chrystyn H.* Closer to an 'ideal inhaler' with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler // *Clin. Drug. Investig.* 2006. Vol. 26. № 4. P. 175–183.
18. *Malinen A., Laurikainen K., Silvasti M. et al.* New model of Easyhaler is clinically equally effective as compared with the former model // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. Suppl. 25. P. 127s.
19. *Palander A., Mattila T., Karhu M., Muttonen E.* In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers, Buventol Easyhaler, Inspieryl Turbuhaler and Ventoline Diskus // *Clin. Drug. Invest.* 2000. Vol. 20. P. 25–33.
20. *Vaananen A., Mattila T., Hanhineva P. et al.* In vitro particle characteristics of budesonide containing MDI and DPI products // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20. Suppl. 38. P. 3355.
21. *Vidgren M., Silvasti M., Vidgren P. et al.* Easyhaler® multiple dose powder inhaler – practical and effective alternative to the pressurised MDI // *Aerosol. Sci. Technol.* 1995. Vol. 22. P. 335–345.
22. *Koskela T., Malmstrom K., Sairanen U. et al.* Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow // *Respir. Med.* 2000. Vol. 94. P. 1229–1233.
23. *Kaukonen K., Sorva R.* Peak inspiratory flow via a novel multi-dose powder inhaler in children // *Eur. Respir. J.* 1995. Vol. 8. Suppl. 19. P. 208S.
24. *Malmstrom K., Sorva R., Silvasti M.* Application and efficacy of the multi-dose powder inhaler, Easyhaler, in children with asthma // *Pediatr. Allergy Immunol.* 1999. Vol. 10. P. 66–70.
25. *Vidgren M., Arppe J., Vidgren P. et al.* Pulmonary deposition of 99mTc-labelled salbutamol particles in healthy



- volunteers after inhalation from a metered-dose inhaler and from a multiple-dose powder inhaler // STP Pharm. Sci. 1994. Vol. 4. P. 29–32.
26. Newman S.P., Pitcairn G.R., Adkin D.A. et al. Comparison of beclomethasone dipropionate delivery by Easyhaler dry powder inhaler and pMDI plus large volume spacer // J. Aerosol. Med. 2001. Vol. 14.
27. Vidgren M., Arppe J., Vidgren P. et al. Pulmonary deposition and clinical response of <sup>99m</sup>Tc-labelled salbutamol inhaled from a novel multiple dose powder inhaler // Pharm. Res. 1994. Vol. 11. P. 1320–1324.
28. Malinen A., Hedman J., Koskela T. et al. Salbutamol via Easyhaler® produces equivalent bronchodilation to terbutaline via Turbuhaler® following inhalation of a single dose of equipotent  $\beta_2$ -sympathomimetic // Clin. Drug. Invest. 2000. Vol. 20. P. 165–171.
29. Zetterstrom O., Lahelma S., Keski-karhu J. et al. Salbutamol via Easyhaler is at least as effective as salbutamol via Turbuhaler in the treatment of histamine-induced bronchoconstriction // Respir. Med. 2000. Vol. 94. P. 1097–1102.
30. Vanto T., Hamalainen K.M., Vahteristo M. et al. Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children // J. Aerosol. Med. 2004. Vol. 17. P. 15–24.
31. Schweisfurth H., Malinen A., Koskela T. et al. Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler® and Turbuhaler®, in steroid naive asthmatic patients // Respir. Med. 2002. Vol. 96. P. 599–606.
32. Vidgren P., Silvasti M., Poukkula A. et al. Easyhaler powder inhaler ± a new alternative in the anti-inflammatory treatment of asthma // Acta Ther. 1994. Vol. 20. P. 117–131.
33. Hamalainen K.M., Malinen A., Granander M. et al. Assessment of the systemic effects of beclomethasone dipropionate inhaled via Easyhaler or via Diskhaler in healthy male volunteers // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2000. Vol. 56. P. 625–629.
34. Wettengel R., Laurikainen K., Silvasti M. et al. Therapeutic equivalence and acceptability of two multidose powder inhalers in the treatment of asthma // Respiration. 2000. Vol. 67. P. 77–82.
35. Randell J., Saarinen A., Walamies M. et al. Safety of formoterol after cumulative dosing via Easyhaler and Aerolizer // Respir. Med. 2005. Vol. 99. P. 1485–1493.
36. Dubakiene R., Nargela R., Sakalauskas R. et al. Clinically equivalent bronchodilatation achieved with formoterol delivered via Easyhaler and Aerolizer // Respiration. 2006. Vol. 73. № 4. P. 441–448.
37. Vidgren M., Silvasti M., Korhonen P. et al. Clinical equivalence of a novel multiple dose inhaler versus a conventional metered dose inhaler on bronchodilating effects of salbutamol // Arzneimittelforschung. 1995. Vol. 45. № 1. P. 44–47.
38. Silvasti M., Laurikainen K., Nieminen M.M. et al. Single dose comparison between a novel multiple dose powder inhaler and a conventional metered dose inhaler in asthmatic patients // Acta Ther. 1993. Vol. 19. P. 125–135.
39. Nieminen M.M., Vidgren M., Laurikainen K. et al. Easyhaler, a novel multiple dose powder inhaler: clinically equivalent to salbutamol metered dose inhaler and easier to use // Respiration. 1994. Vol. 61. № 1. P. 37–41.
40. Tammivaara R., Aalto E., Lehtonen M. et al. Comparison of a novel salbutamol multidose powder inhaler with a salbutamol multidose inhaler in patients with asthma // Curr. Ther. Res. 1997. Vol. 58. P. 734–744.
41. Nieminen M.M., Silvasti M., Toivanen P. et al. Clinical efficacy, tolerability and acceptability of a novel multiple dose powder inhaler in beclomethasone dipropionate treatment of adult asthmatic patients // Eur. Respir. J. 1995. Vol. 8. Suppl. 19. P. 200S.
42. Laurikainen K., Silvasti M., Calderon P. et al. Comparison of bronchodilating effects of two salbutamol dry powder inhalers in asthmatic patients // Arzneimittelforschung. 1997. Vol. 47. № 1. P. 44–46.
43. Ahonen A., Leinonen M., Ranki-Pesonen M. Patient satisfaction with Easyhaler® compared with other inhalation systems in the treatment of asthma: a meta-analysis // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2000. Vol. 61. P. 61–73.
44. Giner J., Torrejón M., Ramos A. et al. Patient preference in the choice of dry powder inhalers // Arch. Bronconeumol. 2004. Vol. 40. № 3. P. 106–109.

### Advantages of using Easyhaler, a device-metered dry powder inhaler

S.N. Avdeyev

Research Institute of Pulmonology Federal Medical and Biological Agency of Russia

Contact person: Sergey Nikolayevich Avdeyev, serg\_avdeev@list.ru

*A dry powder inhaler (DPI) Easyhaler belongs to a multi-dose reservoir DPI. Externally, Easyhaler more resembles a metered dose inhaler (MDI) than other DPI. Such similarity provides an easy transition from MDI to DPI. The main advantages of Easyhaler are good dose reproducibility (dose dispensing slightly depends on inspiratory flow), proper functioning of inhaler even with low inspiratory flows (28 L/min or more), i.e. this inhaler may be applied by children and elderly persons as well as patients with severe bronchial obstruction, and high lung deposition of drugs (up to 29%). Most patients consider Easyhaler as simple and convenient device for everyday use.*

**Key words:** metered dose inhaler, dry powder inhaler, Easyhaler