

**Т. С. Ласиця**  
**ПРОБЛЕМА ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ**  
**У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХОЗЛ**

*Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»  
Державного управління справами*

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) являє собою серйозну проблему світового масштабу, причому її актуальність із року в рік зростає. Щорічно від ХОЗЛ вмирає близько 3 млн чоловік. Експерти ВООЗ відзначають, що за останні 30 років рівень смертності від ХОЗЛ у світі зріс на 163 % [1, 2, 39, 78].

Широке застосування інгаляційних базисних препаратів дозволяє досягати зниження частоти загострень, уповільнення прогресування захворювання, зниження смертності та поліпшення якості життя [1, 2]. Для об'єктивізації стану хворого на ХОЗЛ широко використовується спірографія, а також спеціально розроблені опитувальники оцінки об'єктивного стану, зокрема, Респіраторний опитувальник Госпітала св. Георгія (SGRQ), CDLM (Capacity of Daily Living during Morning), та GCSQ (Global Chest Symptom Questionnaire) [53].

Однак медичну ефективність лікування пацієнтів з ХОЗЛ неможливо оцінити тільки за об'єктивними показниками. Досягнення позитивних результатів лікування також залежить від поінформованості пацієнта про свою хворобу, прихильності до лікування та партнерських відносин з медичним персоналом [6, 91]. Необхідність удосконалення організації лікувального процесу та створення відповідної методології впливу на пацієнта обумовлена як загальною низькою прихильністю до лікування, так і низькою прихильністю до лікування пульмонологічних хворих [37]. DiMatteo, після аналізу досліджень щодо прихильності до лікування впродовж 50 років дійшов висновку, що неприхильними до лікування є 25–40 % дорослого населення [27, 30]. Низька прихильність до лікування призводить до підвищення рівня госпіталізацій, яких можна було б уникнути. Так в США від 33 до 69 % всіх госпіталізацій, пов'язаних з низькою прихильністю до медикаментозного лікування на амбулаторному етапі, обходиться країні приблизно в 100 млрд доларів на рік [54, 73]. Незважаючи на зусилля консенсусу GOLD по забезпеченню клініцистів оптимальним терапевтичним керівництвом, ефективність медикаментозної терапії страждає через історично дуже низьку прихильність до лікування пацієнтів з ХОЗЛ [36, 42, 56, 90], значно нижчу ніж у хворих на бронхіальну астму [13, 18, 41]. Відомо, що до швидкого прогресування ХОЗЛ та загрозливих життю станів призводять формальний характер динамічного спостереження за хворим, відсутність у пацієнтів усвідомленого підходу до лікування та профілактики загострень, неправильний стереотип дій пацієнтів у світлий період та під час загострення [46, 52, 64, 69]. Часто складними для виконання є призначення аерозольних препаратів з режимом від 2 до 6 разів на день у поєднанні з терапією супутніх захворювань, переважно серцево-судинної системи [7].

Дослідження показали, що в середньому 60 % пацієнтів з ХОЗЛ не притримуються призначеного режиму терапії [11, 41, 43, 70, 83, 87], прихильність до регулярного використання інгаляторів вкрай низька і варіює в межах 30–50 %, а 85 % пацієн-

тів неефективно використовують інгалятор [8, 34]. Ще в 1982 році британські дослідники показали, що 10–20 % повторно виписаних рецептів ніколи не досягають аптеки, в наші дні отримують аналогічні результати [72, 75]. Такий стан справ безперечно потребує розробки науково-практичних рекомендацій з підвищення прихильності до лікування на основі доказової медицини.

Науково обґрунтована методологія ведення пацієнта стосовно всіх хронічних захворювань була започаткована наприкінці 70 років минулого століття. Поступово оформлювалися та конкретизувалися напрацювання щодо термінології.

Concordance: пацієнт та лікар прийшли до згоди по відношенню до найбільш прийнятної терапії захворювання. Пацієнт повністю розуміє режим терапії. Compliance: пацієнт має бажання слідувати призначеному курсу терапії. Persistency: пацієнт приймає ліки впродовж всього періоду терапії, відповідно до призначень лікаря [9, 17, 6, 91].

В 2003 році матеріали щодо методології ведення пацієнта за участі самого пацієнта були систематизовані в документі World Health Organization, 2003: Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization, після чого найбільш прийнятним став термін adherence (прихильність), який поєднує розуміння, бажання та активну дію пацієнта (compliance & persistency). Згідно з визначенням експертів ВООЗ, прихильність до лікування — поняття, яке характеризує, наскільки точно та послідовно пацієнт виконує надані лікарем рекомендації щодо прийому препаратів, дотримання дієти та модифікації способу життя.

Прихильність дозволяє оцінити кількість доз медикаментів, які дійсно були отримані пацієнтом за визначений проміжок часу (курсове або тривале лікування), за якою схемою та в які періоди доби приймалися всі виписані ліки [6, 55, 91].

Безпосередня оцінка прихильності до лікування понад 20 років проводиться за допомогою опитувальника, запропонованого D. Morisky [58].

Для різних хронічних захворювань застосовуються різні модифікації. Класичний варіант анкети містить чотири запитання, на які дається відповідь у форматі «так/ні». Позитивна відповідь на будь-яке з них свідчить про наявність у пацієнта проблем з виконанням рекомендацій лікаря. Відповідь «ні» оцінюють у 0 балів, відповідь «так» - в 1 бал. Будь-яка сума балів що перевищує «0» за традиційною анкетною D. Morisky свідчить про відсутність прихильності. Методи, які використовуються для оцінки прихильності, частіше за все засновані на самозвітах, і відповідно мають тенденцію до завищення прихильності, однак це найбільш доступний і реальний спосіб її оцінки [7, 36, 48, 56].

Досягти високої прихильності до лікування пульмонологічного хворого досить складно. Адже пацієнту без базових професійних знань з медицини необхідно засвоїти інформацію про перебіг основного захворювання, супутніх патологічних станів, розібратися в фармакодинаміці лікарських препаратів та опанувати різноманітні пристрої. Важливим кроком, який здебільшого нелегко здійснити, є модифікація способу життя :

припинення тютюнопаління, виконання фізичних вправ, носіння апарата з киснем. Таким чином, недостатня прихильність до лікування пацієнтів з ХОЗЛ обумовлена чисельними факторами, які потребують ретельного всебічного вивчення задля подальшого ефективного впливу на них [28, 56]. Аналіз матеріалів, що подаються у цьому огляді ставить за мету обговорення деяких важливих аспектів, які впливають на прихильність до терапії та прогнозують рівень виконання режиму лікування пацієнтами з ХОЗЛ [15, 61].

Фактори впливу на прихильність пацієнтів поділяються на три великі групи: залежні від режиму і методів лікування, від фізичного та психологічного статусу пацієнта, від медико-соціальної підтримки.

### **Вплив на прихильність методів і режиму лікування**

Ведення пацієнта з ХОЗЛ в різні періоди захворювання є досить складною проблемою з багатьох причин. Призначення лікарем інгаляційних препаратів потребує від хворого знань про різноманітні групи лікарських засобів та потенційну клінічну ефективність їх комбінацій. Окремих зусиль потребує засвоєння знань про технічні характеристики кількох доставочних пристроїв. Нові зручні і прості у використанні пристрої та ефективні ліки здебільшого мають високу вартість, яку пацієнти повинні платити з власної кишені. Тому значні зусилля мають бути покладені на сприйняття пацієнтом своєї хвороби, розуміння і усвідомлення призначеного лікування та хороший контакт з лікуючим лікарем. За рахунок цього значно підвищується рівень прихильності пацієнта до терапії.

Фактори неприхильності, що належать до групи методів і режиму лікування, поділяються на три види: недостатнє, надлишкове та неправильне застосування.

Недостатнє використання — це зниження щоденного дозування у порівнянні зі стандартною дозою ліків, призначених для лікування або профілактики [40, 89]. Надлишкове використання здебільшого відбувається під час маніфестованого розвитку симптомів і стосується препаратів для невідкладної допомоги. Існують свідчення надмірного використання бета-агоністів короткої дії у пацієнтів з бронхіальною астмою, але мало що відомо про факти реальної загрози надмірного вживання цієї групи препаратів пацієнтами з ХОЗЛ. У стані дихальної недостатності, близько половини пацієнтів свідчать про застосування більшої кількості ліків, ніж призначено [66].

Дві найбільш поширені причини неправильного або неналежного використання пов'язані з діями лікаря: призначення неефективного для даного клінічного випадку препарату, без достатніх чітких вказівок по використанню [11, 84].

Хоча ці три причини добре описані в літературі, стосовно пацієнтів з ХОЗЛ існує обмежена кількість свідочств та посилань на конкретні фактори кожного типу неприхильності. Найбільш розповсюдженим типом недостатньої прихильності у пацієнтів з ХОЗЛ є недостатнє використання препаратів для базового лікування здебільшого у світлий період, особливо пацієнтами похилого віку (старші за 65 років), при наявності поліпрагмазії (призначення двох та більше препаратів) [36, 41, 66].

Тенденція до застосування великої кількості непотрібних препаратів спостерігається серед пацієнтів білої раси, із загальним річним прибутком більше US \$ 30,000, з кількістю приписаних препаратів понад 6-8, а також при відсутності у пацієнта віри у власне здоров'я. Люди похилого віку з високим рівнем незалежності та впевненості у власних силах навпаки демон-

струють низьку прихильність до медикаментозних призначень [46]. У пацієнтів з ХОЗЛ недостатнє застосування ліків (спорадичне чи систематичне) здебільшого залежить від частого, надмірного, але неефективного або неправильного використання доставочного пристрою. Недостатнє застосування препарату починається з того, що пацієнт забуває прийняти разову дозу і закінчується зміною режиму прийому та дозування, що є більш високим ризиком втрати прихильності до лікування. Останні оцінки використання інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) у хворих, які вперше були на прийомі у лікаря, показали, що біля 30 % пацієнтів не мали чітко розписаних рекомендацій з лікування [61]. Здебільшого, під час користування індивідуальним інгалятором пацієнти роблять кілька помилок — спостерігається неналежне та недостатнє використання, однак кореляція між ними не обов'язкова [66].

### **Вплив на прихильність клінічної ефективності основних класів лікарських препаратів та їх комбінацій**

Для визначення клінічної ефективності препаратів респіраторної групи оцінюють показники, що характеризують функцію легенів, швидкість і частоту розвитку загострень та смертність. Однак клінічна ефективність препаратів окрім зазначених вище об'єктивних характеристик має відображати суб'єктивне сприйняття пацієнтом лікарських препаратів. Критичним фактором прихильності до терапії є поєднання об'єктивних і суб'єктивних показників клінічної ефективності. У документі GOLD (2010) для лікування ХОЗЛ рекомендовані різні комбінації лікарських препаратів: інгаляційні кортикостероїди (ІКС),  $\beta_2$ -агоністи короткої (БАКТ) та привалої дії (БАТД), антихолінергічні засоби.

В теперішній час все більшого розповсюдження набуває терапія комбінованими лікарськими засобами [57, 63]. Найбільш очевидною перевагою такого лікування є зручність для пацієнтів, що може призвести до більшої прихильності до медикаментозного лікування. Отримані Appleton та Yang результати свідчать на користь широкого призначення комбінації БАТД та ІКС [51]. Декілька рандомізованих контрольованих досліджень показали, що комбінована терапія БАТД та ІКС істотно покращує функцію зовнішнього дихання в порівнянні з базовими значеннями та з такими в групах пацієнтів, що отримували плацебо або приймали БАТД та ІГКС ізольовано [16, 19]. Додавання тіотропію в комбінацію БАТД з ІКС істотно покращує функцію легенів [14, 45].

Використання комплексної терапії БАТД та ІКС корелює з істотним скороченням кількості загострень, госпіталізацій і смертності [14, 16, 20]. Дослідження комбінації агоністів короткої дії та антихолінергічних препаратів показали значне зниження кількості загострень у порівнянні з монотерапією, але не показали жодної різниці щодо смертності [24].

Важливим є те, що комбінована терапія може запобігти одному загостренню ХОЗЛ кожні 2–4 роки [16, 74], що дозволяє підвищити ресурс здоров'я пацієнтів з ХОЗЛ.

### **Використання препаратів для екстреної допомоги**

Значним кроком вперед для зменшення застосування скородопоміжних ліків стала базова терапія. Calverley P. M. et al. (2005) встановили, що незалежно від стадії ХОЗЛ, під час загострення, протягом двох тижнів під час і після загострення загальна кількість щоденних інгаляцій збільшується в серед-

ньому на 1 додатковий вдих протягом дня і половину вдиху вночі. При цьому, зміна в кількості споживаних скородопоміжних ліків не завжди корелює із загостреннями [53]. За даними Mahler D. A. et al. (2002) та Hanania N. A. et al. (2003) збільшення використання БАТД в комплексі з ІКС було пов'язано з істотним скороченням щоденних вдихів симпатоміметиків короткої дії та збільшенням відсотку ночей, що не потребують пробудження для використання цієї групи препаратів [32, 85]. За даними Szafranski W. et al. (2003) існує велика різниця в кількості днів, проведених без використання швидкодопоміжних ліків, та викликів швидкої допомоги у групах пацієнтів з різними режимами базового лікування [33].

#### **Вплив на прихильність безпеки основних класів лікарських препаратів та їх комбінацій**

Визначальним фактором, від якого залежить прихильність до лікування пацієнтів з ХОЗЛ, може стати фармакологічна група, до якої належить призначений препарат. Одним із факторів, який негативно впливає на прихильність пацієнта до лікування, є страх розвитку побічної дії препарату, що значно перевищує його ефективність. Про побічні реакції ліків респіраторної групи повідомляють більше половини пацієнтів із ХОЗЛ. Так, у ряді досліджень повідомлялося про збільшення ризику щодо розвитку пневмонії, кандидозу, назофарингіту та інфекцій верхніх дихальних шляхів у пацієнтів із ХОЗЛ при використанні комбінації БАТД та ІКС. Статистично значима різниця у виникненні побічних ефектів між групами дослідження та групами плацебо виявлена не була [16, 19, 20].

Проблемою щодо прихильності часто стають препарати саме для базисного лікування, що потребують тривалого застосування. Так, за даними Dolce J. J. et al. (1991), пацієнти мають найнижчу прихильність до дотримання режиму прийому інгаляційних антихолінергічних агентів у порівнянні з інгаляційними симпатоміметиками, теофіліном, кортикостероїдами та антибіотиками [56]. Відмінності щодо прихильності до лікування в основному пояснюються здатністю забезпечувати швидке полегшення симптомів і хороший профіль безпеки. Більш низька комплаєнтність до кортикостероїдів, у порівнянні з бронходилататорами, пояснюється відсутністю прямої дії на симптом (symptom-relieving), а висока прихильність пацієнтів до призначення пероральних кортикостероїдів та антибіотиків пов'язана з короткими періодами лікування та більш традиційним шляхом введення препаратів. Схеми для купірування гострих симптомів сприймаються пацієнтами як термінові та необхідні. Дослідження George J. et al. (2005) виявило непряму кореляцію між поганою прихильністю до лікування і такими характеристиками, як складність схеми прийому ліків, занепокоєння з приводу побічних ефектів, вартість терапії і кількість постійних препаратів у схемі лікування. Оскільки пацієнти з ХОЗЛ при загостренні часто збільшують призначені їм дози препаратів і значно зменшують їх, коли відчувають себе добре, відбувається плутанина у режимі прийому ліків у різні періоди захворювання, особливо при загостреннях [36].

#### **Складність комплексного лікування**

Як повідомлялося раніше, препарати, по мірі необхідності, призначаються на тривалий час, а кількість їх на одного пацієнта становить у середньому 6,26 (в діапазоні 1–16). Серед пацієнтів із ХОЗЛ відповідно до призначень 30 % приймають пероральні препарати і 17 % — інгаляційні. Серед цих груп біля

77 % зазвичай отримують 2 або більше пероральних лікарських препаратів, і одна третина — 2 або більше інгаляційних препаратів, розписаних за часом. При цьому тільки 45 % пацієнтів виконує режим призначення однієї інгаляції фіксованої за часом, а 23 % просто не користуються інгалятором. Середня кількість приписуваних пероральних і інгаляційних препаратів становлять 3,53 і 1,17, відповідно [56].

Більшість препаратів респіраторної групи мають різне дозування. Таким чином, досить характерним для пацієнтів з ХОЗЛ є прийом 5-8 пероральних і інгаляційних препаратів, що вимагають різних моделей дозування.

П'ятдесят відсотків пацієнтів із ХОЗЛ не приймають ліки за призначенням [76]. Погану прихильність до лікування демонструють пацієнти при багаторазовому прийомі. Так, при 4-разовому режимі прийому препаратів пацієнти отримують менше ніж 70 % від запропонованої дози, а при 5-разовому менш ніж 60 % [11, 58]. Недостатній прийом спостерігається частіше, ніж надмірний [56, 76].

Тому одним із завдань на шляху вирішення проблеми підвищення прихильності до лікування є створення комбінованих інгаляційних препаратів з простими режимами дозування. Наприклад, використання іпратропію і альбутеролу в одному інгаляторі дозволяє істотно знизити ризик загострень, кількість і терміни госпіталізацій, підвищити прихильність до лікування у порівнянні з аналогічним показником для окремих препаратів [26].

#### **Вплив на прихильність стану пацієнта, його досвіду і поведінки**

Хворі на ХОЗЛ з недостатньою прихильністю до лікування здебільшого недостатньо розуміють свою хворобу, не мають достатніх важелів контролю, показують низький рівень задоволеності лікуванням та лікарем і більше покладаються на природні ліки [36]. Вони також сприймають контроль над хворобою, як щось таємне, і показують низьку довіру до медикаментозної терапії [36, 69]. Освітній рівень пацієнтів відіграє досить важливу роль щодо прихильності, однак здебільшого хворі змінюють своє ставлення до терапії на підставі погіршення самопочуття або посилення задишки. Так, в дослідженні Turner J. et al. (1995) серед хворих на ХОЗЛ з різним освітнім рівнем та однакою станом здоров'я відмінностей щодо прихильності до лікування та зміни способу життя виявлено не було [68].

Рівень задоволення пацієнтів при отриманні інформації безпосередньо від лікаря багато в чому залежить від рівня контакту між лікарем і пацієнтом, і від того, як цей контакт сприймається пацієнтом. Проведений в 2007 році метааналіз показав, що об'єктивна тяжкість стану пацієнтів та їх поінформованість про свій стан є предикторами прихильності. Однак у разі вираженої депресії, пацієнти з найбільш важким станом можуть мати найменшу прихильність до лікування [43]. У депресивних пацієнтів в три рази збільшується неприхильність по відношенню до схем лікування, фізичних вправ, дієти, поведінки щодо здорового способу життя, вакцинації та інших призначень лікаря [27, 43].

Прихильність до терапії зростає у пацієнтів при довірі до лікаря, якщо схема лікування є ефективною за об'єктивними та суб'єктивними показниками, побічні дії не перевищують ефект від призначеного лікування і режим прийому препаратів зручний у повсякденному житті [80].

### Вплив на прихильність покращення якості життя

Глобальна оцінка якості життя пацієнта з ХОЗЛ визначається контролем симптомів, незалежністю від медико-соціальних служб, зручністю користування інгаляторами і відсутністю побічних ефектів препаратів [5, 47].

Відносно інгаляційної техніки, більшість пацієнтів, особливо похилого віку, свідчать на користь небулайзерної терапії (SVNs). За даними Barta S. (2002), 98 % пацієнтів з ХОЗЛ, що застосовували на дому небулайзерну терапію та індивідуальні дозовані інгалятори (pMDIs), були прихильними до прийому ліків через небулайзер.

За даними досліджень, що проводились із використанням респіраторного опитувальника госпітала Святого Георгія (SGRQ), поєднання препаратів будесонід-формотерол призвело до більш суттєвого покращення стану, ніж флютиказон-сальметерол або плацебо [14, 20, 44]. Пацієнти з ХОЗЛ, які лікуються комбінованим препаратом альбутерол/іпратропій за допомогою небулайзера, через 6 тижнів мають статистично значуще поліпшення стану здоров'я в порівнянні з вихідним за шкалою SGRQ. Спільне використання небулайзера та дозованого індивідуального інгалятора показує істотне поліпшення показників на 12 додаткових балів за тиждень у загальному заліку симптомів при анкетуванні [22].

Найбільша зміна якості життя у пацієнтів з ХОЗЛ була зареєстрована при одночасному використанні пролонгованих симпатоміметиків та інгаляційних кортикостероїдів (середнє зниження на 3,0 одиниці за 3 роки) в порівнянні з групою плацебо (середній бал 48,4 на початку дослідження, середнє зниження 0,2 одиниці в групі плацебо) [16, 74, 79].

Найбільшу прихильність до лікування пацієнти демонструють під впливом страху задишки і відчуття небезпеки. При спокійному перебігу ХОЗЛ прихильність до лікування та зміни способу життя становить від 41,3 % [83] до 57 % [56, 70].

В дослідженні Bosley C. M. (1994) дев'яносто трьом пацієнтам було запропоновано відповісти на питання, як часто вони пропустили інгаляційну дозу? 66 % пацієнтів відповіли, що вони ніколи не пропускали; 6 % — сказали, що пропускали дозу тільки 1 раз на місяць, 10 % — пропускали дозу 1 раз на тиждень і 7 % — стверджували, що вони пропускали дозу 1 раз щодня. Одинадцять відсотків пацієнтів заявили, що вони використовували небулайзер тільки тоді, коли відчували, що це потрібно [70].

Найбільш частою причиною поганої прихильності є забудькуватість або рішення не користуватися інгалятором. Дослідження прихильності до запропонованої схеми прийому ліків, яке було проведене на 74 пацієнтах ХОЗЛ показало, що майже 54 % (27 чоловіків і 15 жінок) пропускали прийом препарату періодично протягом попередніх 3 місяців, 47 % (26 чоловіків, 11 жінок) відзначили, що забували прийняти дозу упродовж попередніх 3 місяців і 44% (23 чоловіків, 11 жінок) повідомили про недбалість у прийомі препарату. Про забудькуватість повідомляє 51 % пацієнтів, про свідоме рішення пропустити прийом — 31 % [56].

Стать і куріння є незалежними перемінними, які суттєво пов'язані з правильним використанням індивідуального інгалятора. Правильно використовували індивідуальний інгалятор 77 % чоловіків, і лише 33 % жінок. Пацієнти, що не палять, з більшою ймовірністю будуть мати правильну інгаляційну техніку в порівнянні з курцями. Суттєвого впливу на техніку інгаляції не чинить вік, алкоголь, освітній рівень і умови життя [8, 84].

### Вплив на прихильність навчання правильному користуванню інгаляційною технікою

Вирішальне значення для правильного використання інгалятора має безпосереднє інструктування пацієнта лікарем, незважаючи на можливість самостійного ознайомлення з інгаляційною технікою за інструкцією [38]. Зацікавленість пацієнта стосується не лише користування пристроєм, а і контролю захворювання та підвищення рівня грамотності в питаннях здоров'я [4, 50]. У групі людей з низькою прихильністю до лікування завжди існує багато плутанини. Особливої уваги потребує робота з людьми похилого віку та пацієнтами з поліпрагмазією [36]. Навіть після докладного особистого інструктування, вони роблять багато помилок. В дослідженні van der Palen J. et al. (1997) дихальна техніка була оцінена в середньому через 6 місяців після того, як були проведені 3 різні форми навчання. Хорошу техніку інгаляції показали 97 % пацієнтів, що навчалися у малих групах, 75 % після відео навчання і 76% після особистого інструктування [35].

«Ідеальна» техніка є результатом правильного виконання всіх кроків процедури. Дані показують, що немає ніякої різниці у використанні різних технічних пристроїв при правильному навчанні [13]. Після консультування кількість пацієнтів, що правильно виконують інгаляційні маневри, може подвоїтися [84].

### Вибір аерозольного доставкового пристрою та прихильність до лікування

Всі пристрої доставки аерозолію мають відносні переваги та недоліки, що також може вплинути на результати лікування.

Маркетинг показує, що безліч видів аерозольних пристроїв призводить до плутанини серед лікарів і пацієнтів [21, 71, 86].

Хоча основним принципом призначення препарату є найбільша клінічна та економічна ефективність ліків та устаткування, прихильність до лікування багато в чому залежить від здатності пацієнта користуватися запропонованим інгалятором. Загальний висновок із численних досліджень показує, що немає клінічно значимих відмінностей у результатах лікування, проведеного за допомогою різноманітних доставкових аерозольних пристроїв. Dolovich et al. (2005) проведено систематичний огляд 394 рандомізованих контрольованих досліджень оцінки ефективності інгаляційних кортикостероїдів,  $\beta_2$ -агоністів та антихолінергічних препаратів, в яких використовували різні пристрої: індивідуальні інгалятори, індивідуальні інгалятори зі спейсером / камерою, що утримує і небулайзери. Ні одне з досліджень, об'єднаних в мета-аналіз, не виявило істотного впливу доставкового пристрою на ефективність лікування пацієнтів з астмою і ХОЗЛ в амбулаторних і стаціонарних умовах [28].

У всіх об'єднаних мета-аналізах доставкові пристрої порівнювалися за умови отримання аналогічних показників у пацієнтів, що правильно виконують техніку інгаляції. Проте суто клінічні переваги залежать від прихильності до лікування та здатності пацієнтів правильно використовувати вибраний пристрій. Незважаючи на те, що пацієнти дотримуються встановленого режиму лікування, неправильне використання інгалятора може стати досить серйозною проблемою [3, 22, 67]. Дослідження, в яких оцінювалося користування різними інгаляторами в реальній клінічній практиці, виявили досить часті помилки при використанні, а це може призвести до суттєвих відмінностей при аналізі показників клінічної ефективності. Пацієнти похилого віку з ХОЗЛ демонструють перевагу у використанні SVN при оцінці ефективності та pMDI при оцінці

прийнятності [31] Більша прихильність до небулайзерної терапії у цієї групи пацієнтів пов'язана з кращим виконанням дихальних маневрів у порівнянні з rMDI або порошковими інгаляторами (DPI). До недавнього часу основним недоліком пристроїв для небулайзерної терапії були їхні розміри. rMDIs та DPI були більш зручними для амбулаторних пацієнтів за рахунок портативності при використанні на віддаленні від будинку. Однак з появою портативних небулайзерів ситуація має змінитися. Доведено, що на прихильність пацієнта до лікування істотно впливають дизайн інгалятора і його технічні особливості [12, 62].

### Техніки інгаляційного дозування

Техніка інгалювання — це процес, на який впливає попередній досвід людини, освіта, природні здібності та правильність навчання. Ці фактори можуть в тій чи іншій мірі залежати від типу інгаляційного пристрою і прихильності до конкретного виду інгалятора. Оцінка типової методики інгаляційної техніки залежить від правильності виконання окремих кроків. При оцінці інгаляції у 316 пацієнтів, які страждали на астму або ХОЗЛ, у 89 % з них була виявлена, принаймні, одна помилка в самій техніці виконання [13]. Найбільш частою проблемою технічного виконання є відсутність координації при вдиханні та затримці дихання після інгаляції [84].

Основною перевагою для пацієнта у виборі інгалятора є простота використання. Щодо переваг та зручності у використанні досить часто порівнюються інгалятори Diskus® (ДК) та ХендіХалер® (НН), і хоча немає ніякої відмінності в числі команд, необхідних для коректного проведення інгаляції, більшість пацієнтів воліють до дискусу. Найбільш важливими елементами для всіх пацієнтів є правила гігієни та чіткий інформаційний листок. З суто технічних аспектів, які стосуються інгаляційної техніки для 90 % пацієнтів найбільш важливим є простота використання в цілому, здатність приймати ліки швидко, легко і швидко позбутись симптомів під час загострення, зручно розташувати інгалятор в руці та швидко зняти кришку [33]. Одним із чинників, який визначає оптимальну доставку лікарського препарату в дихальні шляхи, є опір інгалятора. Суб'єктивно пацієнти віддають перевагу пристроям, які дозволяють їм вдихати ліки швидко. Багато років існувала тенденція до збільшення опору інгалятора. В теперішній час найбільш популярні інгалятори є цілком прийнятними з точки зору їх внутрішнього опору, а тенденція до збільшення опору, можливо, досягла критичної точки [33]. У переважній більшості (98 % проти 2 %), пацієнти повідомляють про те, що небулайзер сприймається краще ніж інші пристрої за такими критеріями як поліпшення дихання, більша самостійність і менша потреба зв'язуватися з постачальниками медичних послуг, зменшення часу на обслуговування [10].

### ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко, Ю. І. ХОЗЛ в Україні: проблеми та шляхи вирішення [Текст] / Ю. І. Фещенко // Здоров'я України. — 2011. — № 1(13). — С. 3–5.
2. Чучалин, А. Г. Хроническая болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2008. — № 2. — С. 5–14.
3. Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone — Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / Canadian Thoracic Society. S. D. Aaron, K. L. Vandemheen, D. Fergusson // Ann. Intern. Med. — 2007. — 146. — P. 545–555.

### Вплив на прихильність медико-соціальної підтримки

Фармакоекономіка має велике значення в процесі офіційного прийняття рішень з приводу нових ліків і пристроїв. Одним з найважливіших детермінант недостатнього використання препаратів є їх вартість [25, 65, 81, 88]. Здійснення ключових перетворень в клінічній практиці потребує ретельних розрахунків. Так, у США в 2000 році сукупні річні витрати, пов'язані з ХОЗЛ, були понад \$ US32 млрд., що створило необхідність додаткового страхування людей старше 65 років, адже 97 % з них отримують неповне фінансування за програмою Medicare [77].

Співвідношення ефективності препаратів і готовності пацієнтів платити необхідну ціну за високу якість життя має величезне значення в клінічній практиці. За результатами п'ятирічного дослідження Rutten-van Molken M. P. et al. (2007) тіотропій продемонстрував високу очікувану чисту вигоду для пацієнта, що виражалося в готовності платити за якість життя з поправкою на рік. Лікування тіотропію бромідом потребувало більш низьких додаткових витрат, ніж використання сальметеролу або іпратропію [57]. Існує загальна потенційна економія в 83 % після додавання тіотропію броміду в схему лікування пацієнтів з ХОЗЛ [49, 59, 60].

Загалом, найбільш економічно ефективними стратегіями лікування ХОЗЛ є призначення комплексного лікування інгаляційними кортикостероїдами у поєднанні з симпатоміметиками тривалої дії (флутиказон — сальметерол та будесонід-формотерол) [74, 79]. Невелика перевага відмічається при застосуванні стратегії флутиказон — сальметерол. Додаткові переваги при розрахунку витрати-ефективність відзначалися при стратегії флутиказон — сальметерол у порівнянні з ізольованим застосуванням сальметеролу (економія була 679,5 (US \$ 1,001) за винятком загострень та 3,3 (US \$ 4.86) за день вільний від симптомів [25].

Інноваційні досягнення в біо- та нанотехнології призвели до створення аерозольних пристроїв нового покоління [29, 82]. Вони високоефективні, але дороговартісні. Добре відомо, що витрати при користуванні пристроями типу дискусу та небулайзер істотно вищі, ніж при індивідуальному дозованому аерозолі. Це стосується пристроїв для всіх класів препаратів [13].

Велике значення для досягнення високого рівня прихильності мають програми соціального забезпечення, так в США 80 % вартості небулайзера підлягає відшкодуванню за програмою Medicare, у той час як на індивідуальні дозовані аерозолі програма не поширюється. Крім того, під час оцінки вартості інгаляційного лікування оцінюється рентабельність, можливість заміни деталей, строки використання тощо [86].

Таким чином, сучасне ведення пацієнта з ХОЗЛ потребує застосування науково обгрунтованої методології на основі високої клінічної ефективності препаратів та максимальної прихильності до лікування.

4. Andersson, K. Repeat prescriptions: refill adherence in relation to patient and prescriber characteristics, reimbursement level and type of medication [Text] / K. Andersson, A. Melander, C. Svensson et al. // Eur. J. Public. Health. — 2005. — 15. — P. 621–626.
5. Appleton, S. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. Appleton, P. Poole, B. Smith et al. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — 19. — P. 3.
6. Balzano, G. Effectiveness and acceptability of a domiciliary multidrug inhalation treatment in elderly patients with chronic airflow obstruction: metered dose inhaler versus jet nebulizer [Text] / G. Balzano, R. Battiloro, M. Biraghi et al. // J. Aerosol. Med. — 2000. — Vol. 13. — P. 25–33.

7. Barry, M. J. Chronic obstructive pulmonary disease: developing comprehensive management [Text] / M. J. Barry // *Respir. Care.* — 2003. — Vol. 48. — P. 1225–1234.
8. Barta, S. Survey of patients' views of domiciliary nebulizer treatment for chronic lung disease [Text] / S. Barta, A. Crawford, C. Roberts // *Respir. Med.* — 2002. — Vol. 96. — P. 375–81.
9. Bosley, C. M. Psychological factors associated with use of home nebulized therapy for COPD [Text] / C. M. Bosley, Z. M. Corden, P. J. Rees et al. // *Eur. Respir. J.* — 1996. — Vol. 9. — P. 2346–2350.
10. Bosley, C. M. Patient compliance with inhaled medication. Does combining beta agonists with corticosteroids improve compliance? [Text] / C. M. Bosley, D. T. Parry, G. M. Cochrane // *Eur. Respir. J.* — 1994. — Vol. 7. — P. 504–509.
11. Brocklebank, D. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature [Text] / D. Brocklebank, F. Ram // *Health Technology Assessment.* — 2001. — Vol. 5. — P. 151–155.
12. Brown, P. H. Breath-actuated inhalers in chronic asthma: comparison of Diskhaler and Turbuhaler for delivery of beta-agonists [Text] / P. H. Brown, L. Lenney, S. Armstrong // *Eur. Respir. J.* — 1992. — Vol. 5. — P. 1143–1145.
13. Calverley, P. M. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al // *N Engl J Med.* 2007. — Vol. 356. — P. 775–789.
14. Calverley, P. M. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. M. Calverley, W. Bonsawat, Z. Cseke // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 912–919.
15. Calverley, P. M. Relationship between respiratory symptoms and medical treatment in exacerbations of COPD [Text] / P. M. Calverley, D. R. Pauwels, C. G. Lofdahl // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 406–413.
16. Calverley, P. M. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial [Text] / P. Calverley, R. Pauwels, J. Vestbo et al. // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 449–456.
17. Rockville, M. D. Food and Drug Administration. 2007. Center for Drug Evaluation and Research. [drugs@FDA.](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/) — Accessed April 22. — 2008. Режим доступа: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.
18. Chrischilles, E. Delivery of ipratropium and albuterol combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of a two-in-one inhaler versus separate inhalers [Text] / E. Chrischilles, D. Gilden, J. Kubisiak et al. // *Am. J. Manag. Care.* — 2002. — Vol. 8. — P. 902–911.
19. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Fact sheet No 315. November 2007 [online]. — Accessed February 26, 2008. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>.
20. D'Urzo, A. D. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study [Text] / A. D. D'Urzo, M. C. De Salvo, A. Ramirez-Rivera et al. // *Chest.* — 2001. — Vol. 119. — P. 1347–1356.
21. Dal, N. R. Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients [Text] / N. R. Dal, M. Eandi, L. Pradelli et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* — 2007. — Vol. 2. — P. 169–176.
22. Dames, P. Targeted delivery of magnetic aerosol droplets to the lung [Text] / P. Dames, B. Gleich, A. Flemmer et al. // *Nature Nanotechnol.* — 2007. — Vol. 2. — P. 495–499.
23. Dhand, R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices [Text] / R. Dhand // *J. Aerosol. Med.* — 2008. — Vol. 21. — P. 45–60.
24. DiMatteo, M. R. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis [Text] / M. R. DiMatteo, K. B. Haskard, S. L. Williams et al. // *Med. Care.* — 2007. — Vol. 45. — P. 521–528.
25. DiMatteo, M. R. Variations in patients' adherence to medical recommendations — a quantitative review of 50 years of research [Text] / M. R. DiMatteo // *Med. Car.* — 2004. — Vol. 42(3). — P. 200–209.
26. DiMatteo, M. R. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence [Text] / M. R. DiMatteo, H. S. Lepper, T. W. Croghan et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 101–107.
27. Dolce, J. J. Medication Adherence Patterns in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / J. J. Dolce, C. Crisp, B. Manzella et al. // *Chest.* — 1991. — Vol. 99. — P. 837–841.
28. Dolovich, M. B. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines [Text] / M. B. Dolovich, R. C. Ahrens, D. R. Hess et al. // *Chest.* — 2005. — Vol. 127. — P. 335–371.
29. Dompeling, E. Treatment with inhaled steroids in asthma and chronic bronchitis: longterm compliance and inhaler technique [Text] / E. Dompeling, P. E. Van Grunsven, C. P. Van Schayck et al. // *Fam. Pract.* — 1992. — Vol. 9. — P. 161–166.
30. Farmer, K. C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice [Text] / K. C. Farmer // *Clin. Ther.* — 1999. — Vol. 21. — P. 1074–1090.
31. Gallefoss, F. How does patient education and self-management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication? [Text] / F. Gallefoss, P. S. Bakke // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 160. — P. 2000–2005.
32. George, J. Factors associated with medication nonadherence in patients with COPD [Text] / J. George, D. C. Kong, R. Thoman et al. // *Chest.* — 2005. — Vol. 128. — P. 3198–3204.
33. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated 2007 [online]. — Accessed February 26, 2008. — Режим доступа: <http://www.goldcopd.com>
34. Gross, N. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. Gross, D. Tashkin, R. Miller et al. // *Respiration.* — 1998. — Vol. 65. — P. 354–362.
35. Hanania, N. A. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the diskus inhaler for the treatment of COPD [Text] / N. A. Hanania, P. Darken, D. Horstman et al. // *Chest.* — 2003. — Vol. 124. — P. 834–843.
36. Hanlon, J. T. Suboptimal prescribing in elderly inpatients and outpatients [Text] / J. T. Hanlon, K. E. Schmader, C. M. Ruby et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2001. — Vol. 49. — P. 200–209.
37. Medication adherence issues in COPD treatment // *International Journal of COPD.* — 2008. — Vol. 3(3). — C. 35–48
38. Harrow, B. S. Impact of pharmaceutical underutilization: a study of insurance drug claims data [Text] / B. S. Harrow, B. L. Strom, J. A. Gans // *J. Am. Pharm. Assoc.* — 1997. — Vol. 37. — S. 511–516.
39. Haupt, D. Medication persistence among patients with asthma COPD drugs [Text] / D. Haupt, K. Krigsman, J. L. Nilsson // *Pharm. World Sci.* — 2008. — 5 Feb [Epub ahead of print].
40. Hajjar, E. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge [Text] / E. Hajjar, J. T. Hanlon, R. J. Sloane et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2005. — Vol. 53. — P. 1518–1523.
41. Haycox, A. Clinical guidelines: the hidden costs [Text] / A. Haycox, A. Bagust // *BMJ.* — 1999. — Vol. 318. — P. 391–393.
42. Haynes, R. B. Compliance in healthcare [Text] / R. B. Haynes, D. W. Taylor, D. L. Sackett. — Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1979. — P. 1–7.
43. Hesselink, A. E. Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD [Text] / A. E. Hesselink, B. W. Penninx, H. A. Wijnhoven et al. // *Scand. J. Prim. Health Care.* — 2001. — Vol. 19. — P. 255–260.
44. Incalzi, R. A. Predicting length of stay of older patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease [Text] / R. A. Incalzi, C. Pedoen, G. Onder et al. // *Aging.* — 2001. — Vol. 13. — P. 49–57.
45. Insel, K. C. The negative association of independent personality and medication adherence [Text] / K. C. Insel, S. L. Reminger, C. P. Hsiao // *J. Aging. Health.* — 2006. — Vol. 18. — P. 407–418.
46. James, P. N. E. Patterns of drug taking in patients with chronic airflow obstruction [Text] / P. N. E. James, J. B. Anderson, J. G. Prior et al. // *Postgrad. Med. J.* — 1985. — Vol. 61. — P. 7–10.
47. Jones, R. C. M. A qualitative study of compliance with medication and lifestyle modification in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [Text] / R. C. M. Jones, M. E. Hyland, K. Hanney et al. // *Primary Care Respir. J.* — 2004. — Vol. 13. — P. 149–154.
48. Kaplan, R. M. Quality of life as an outcome measure in pulmonary diseases [Text] / R. M. Kaplan, A. L. Ries // *J. Cardiopulm. Rehabil.* — 2005. — Vol. 25. — P. 321–331.
49. Krigsman, K. Refill adherence for patients with asthma and COPD: comparison of a pharmacy record database with manually collected repeat prescriptions [Text] / K. Krigsman, J. G. Lars, L. Ring // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* — 2007. — Vol. 16. — P. 441–448.
50. Krigsman, K. Refill adherence by the elderly for asthma/chronic obstructive pulmonary disease drugs dispensed over a 10-year period. [Text] / K. Krigsman, J. Moen, J. L. Nilsson et al. // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2007. — Vol. 32. — P. 603–611.
51. Krigsman, K. Adherence to multiple drug therapies: refill adherence to concomitant use of diabetes and asthma/COPD medication [Text] / K. Krigsman, J. L. Nilsson, L. Ring et al. // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* — 2007. — Vol. 16. — P. 1120–1128.

52. Lee, K. H. Evaluating the pharmacoeconomic effect of adding tiotropium bromide to the management of chronic obstructive pulmonary disease patients in Singapore [Text] / K. H. Lee, J. Phua, T. K. Lim // *Respir. Med.* — 2006. — Vol. 100. — P. 2190–2196.
53. Leventhal, E. A. Are there differentials in perceptions of illness across the life-span? [Text] / E. A. Leventhal, M. Crouch // In Petrie K. J., Weinman J. (ed). — Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1997. — P. 77–102.
54. Ley, P. A method for increasing patients' recall of information presented by doctors [Text] / P. Ley, P. W. Bradshaw, L. Eaves et al. // *Psychol. Med.* — 1973. — Vol. 3. — P. 217–220.
55. Lipton, H. L. Undermedication among geriatric outpatients: Results of a randomized controlled trial [Text] / H. L. Lipton, L. A. Bero, J. A. Bird et al. // *Ann. Rev. Gerontol. Geriatr.* — 1992. — Vol. 12. — P. 95–108.
56. Lucas, A. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study [Text] / A. Lucas, F. Smeenk, I. Smeele et al. // *Fam. Pract.* — 2008.
57. Luk, H. Teaching chronic obstructive airway disease patients using a metered-dose inhaler [Text] / H. Luk, P. Chan, F. Lam et al. // *Chin. Med. J.* — 2006. — Vol. 119. — P. 1669–1672.
58. Mahler D. A. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. A. Mahler, P. Wire, D. Horstman et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 1084–1091.
59. Maio, V. Pharmacy utilization and the Medicare Modernization Act. [Text] / V. Maio, L. Pizzi, A. Roumm et al. // *Milbank Q.* — 2005. — Vol. 83. — P.101–130.
60. McDonnell, P. J. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions [Text] / P. J. McDonnell, M. R. Jacobs // *Ann. Pharmacother.* — 2002. — Vol. 36. — P. 1331–1336.
61. Moriskey, D. Concurrent and predictive validity of a self reported measure of medication adherence [Text] / D. Moriskey, L. Green, D. Levine // *Med. Care.* — 1986. — Vol. 24. — P. 67–74.
62. Nannini, L. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting betaagonists for chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. Nannini, C. J. Cates, T. J. Lasserson et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. 4. — CD006829.
63. Nannini, L. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. Nannini, C. J. Cates, T. J. Lasserson et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. 4. — CD006826.
64. Oba, Y. Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Y. Oba // *Mayo Clin. Proc.* — 2007. — Vol. 82. — P. 575–582.
65. Onukwugha, E. Using cost-effectiveness analysis to sharpen formulary decision-making: the example of tiotropium at the Veterans Affairs Health Care System [Text] / E. Onukwugha, C. D. Mullins, S. Delisle // *Value Health.* — 2008. — Epubahead of print.
66. Peters, J. The clinical effectiveness and cost effectiveness of inhaler devices used in the routine management of chronic asthma in older children: a systematic review and economic evaluation [Text] / J. Peters, M. Stevenson, C. Beverley et al. // *Health Technol. Assess.* — 2002. — Vol. 6. — P. 5.
67. Ramsey, S. D. Suboptimal medical therapy in COPD / S. D. Ramsey // *Chest.* — 2000. — Vol. 117. — P. 335–375.
68. Rand, C. S. Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial [Text] / C. S. Rand, M. Nides, M. K. Cowles et al; for the Lung Health Study Research Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 152. — P. 580–588.
69. Rashid, A. Do patients cash prescriptions? [Text] / A. Rashid // *BMJ.* — Vol. 284. — P. 246.
70. Rau, J. L. The inhalation of drugs: advantages and problems [Text] / J. L. Rau // *Respir. Care.* — 1982. — Vol. 50. — P. 367–382.
71. Roberts, M. Racial and ethnic differences in health insurance coverage and unusual source of health care [Text] — Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2002. — MEPS Chartbook 14.
72. Rutten-van Molken M. P. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain [Text] / M. P. Rutten-van Molken, J. B. Oostenbrink, M. Miravittles et al. // *Eur. J. Health Econ.* — 2007. — Vol. 8. — P. 123–135.
73. Serra-Batlles, J. Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: a randomized crossover comparison of Diskus/Accuhaler with Turbuhaler [Text] / J. Serra-Batlles, V. Plaza, C. Badiola et al. // *J. Aerosol. Med.* — 2002. — Vol. 15. — P. 59–64.
74. Senst, B. L., Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network [Text] / B. L. Senst, L. E. Achusim, R. P. Genest et al. // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2001. — Vol. 58. — P. 1126–1132.
75. Sin, D. D. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review [Text] / D. D. Sin, F. A. McAlister, S. F. Man et al. // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 2301–2312.
76. Steinman, M. A. Polypharmacy and prescribing quality in older people [Text] / M. A. Steinman, C. S. Landefeld, G. E. Rosenthal et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2006. — Vol. 54. — P. 1516–1523.
77. Strauss, A. L. Chronic illness and the quality of life [Text] / A. L. Strauss, B. G. Glaser. — St. Louis: Mosby, 1975.
78. Szafranski, W. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / W. Szafranski, A. Cukier, A. Ramirez et al. // *Eur. Respir J.* — 2003. — Vol. 21. — P. 74–81.
79. Tashkin, D. P. Comparing COPD treatment: nebulizer, metered dose inhaler, and concomitant therapy [Text] / D. P. Tashkin, G. L. Klein, S. S. Colman et al. // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120. — P. 435–441.
80. Taylor, D. R. Patient compliance with oral theophylline therapy [Text] / D. R. Taylor, C. D. Kinney, D. C. McDevitt // *Br. J. Clin. Pharm.* — Vol. 17. — P. 15–20.
81. Turner, J. Predictors of patient adherence to long-term home nebulizer therapy for COPD. The IPPB Study Group. Intermittent Positive Pressure Breathing. [Text] / J. Turner, E. Wright, L. Mendella et al. // *Chest.* — 1995. — Vol. 108. — P. 394–400.
82. Van Beerendonk, I. Assessment of the inhalation technique in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease using a metered-dose inhaler or dry powder device [Text] / I. Van Beerendonk, I. Mesters, A. N. Mudde et al. // *J. Asthma.* — 1998. — Vol. 35. — P. 273–279.
83. Van der Palen, J. Comparison of the Diskus® Inhaler and the Handihaler® Regarding Preference and Ease Of Use. [Text] / J. van der Palen, M. Eijsvogel, B. F. Kuipers et al. // *J. Aer. Med.* — 2007. — Vol. 20. — P. 38–44.
84. Van der Palen, J. Poor technique in the use of inhalation drugs by patients with chronic bronchitis/pulmonary emphysema [Text] / J. van der Palen, J. J. Klein, A. H. M. Kerkhoff // *Ned Tijdschr Geneesk.* — 1994. — Vol. 138. — P. 1417–1422.
85. Van der Palen, J. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. van der Palen, J. J. Klein, A. H. M. Kerkhoff et al. // *Thorax.* — 1995. — Vol. 50. — P. 1183–1187.
86. Van der Palen, J. Evaluation of the longterm effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines [Text] / J. van der Palen, J. J. Klein, A. H. M. Kerkhoff et al. // *Patient Educ. Couns.* — 1997. — Vol. 32. — S87–S95.
87. Van der Palen, J. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use [Text] / J. van der Palen, J. J. Klein, A. M. Schildkamp // *J. Asthma.* — 1998. — Vol. 35. — P. 147–152.
88. Windsor, B. A. Health promotion and maintenance for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review [Text] / B. A. Windsor, L. W. Green, M. Roseman // *J. Chronic. Dis.* — 1980. — Vol. 33. — P. 5–12.
89. Woodman, K. A comparative study of the efficacy of beclomethasone dipropionate delivered from a breath activated and conventional metered dose inhaler in asthmatic patients [Text] / K. Woodman, P. Bremner, C. Burgess et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1993. — Vol. 13. — P. 61–69.
90. Adherence to long-term therapies. Evidence for action [Text]. — Geneva: World Health Organization, 2003.
91. World Health Organization. Chronic Respiratory Diseases [online]. — Accessed February 26, 2008. — Режим доступа: <http://www.who.int>