

Parmi la multitude d'inhalateurs, comment choisir le système le mieux adapté à son patient?

# Choix rationnel d'un système d'inhalation pour le traitement des pneumopathies obstructives

Matthias Frasnelli<sup>a</sup>, Benno Schnyder<sup>b</sup>, Martin Brutsche<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Pneumologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen

<sup>b</sup> Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern

(Les déclarations présentes dans cet article reflètent l'opinion personnelle du co-auteur et non la position officielle de Swissmedic)

En cas de pneumopathie obstructive, la prescription et l'instruction d'un traitement par inhalation qui soit adapté au patient représentent un défi de taille pour tous les professionnels impliqués, car l'offre en systèmes d'inhalation explose littéralement. Une approche appropriée, tenant compte des facteurs spécifiques au patient, facilite la prise de décision «pour» ou «contre» un système d'inhalation.

## Introduction

Le médecin exerçant dans un cabinet médical se trouve confronté à la difficulté de devoir choisir le système d'inhalation le mieux adapté à son patient parmi la multitude de systèmes disponibles. Le souhait fondamental d'un inhalateur universel [1] est contrecarré par la multitude d'inhalateurs mis à disposition par l'industrie, ce qui place les professionnels impliqués face à un défi de taille.

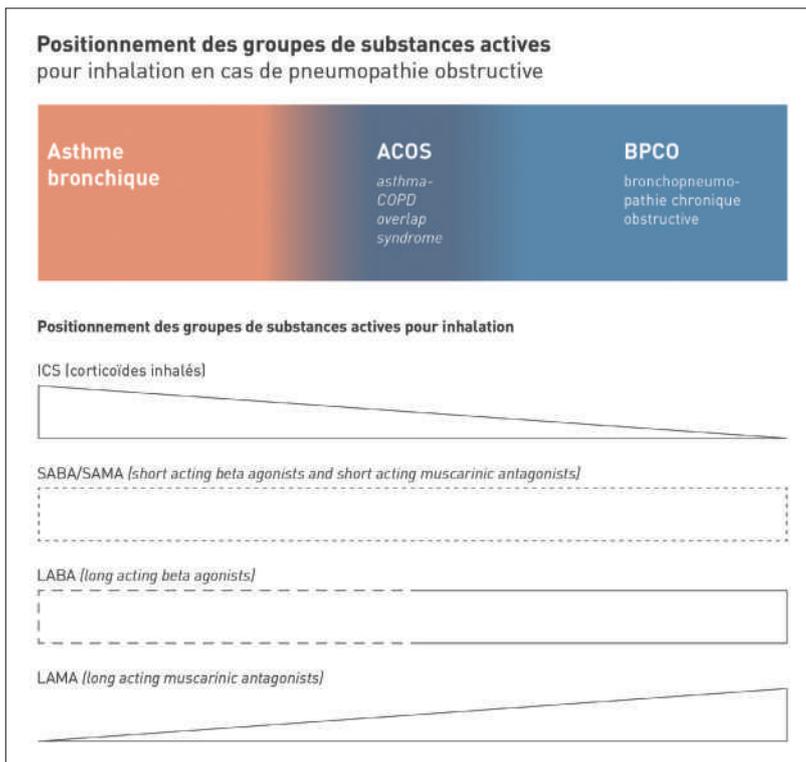
Le choix s'oriente non seulement en fonction du/des groupe(s) de substances et du type d'inhalateur nécessaires au traitement, mais également en fonction du niveau de connaissance médico-technique du médecin et de la préférence personnelle du patient [1]. Les critères suivants sont essentiels afin d'optimiser l'observance du patient:

- facilité d'utilisation de l'inhalateur;
- facilité d'apprentissage de l'utilisation;
- fiabilité;
- contrôlabilité de la bonne utilisation.

Une bonne instruction à un traitement par inhalation nécessite une connaissance suffisante de l'inhalateur en question [2]. Lors du choix d'un inhalateur, il est donc nécessaire de tenir compte des aspects médico-techniques ainsi que de l'observance prévisionnelle du patient. En outre, il est essentiel de prendre en compte de façon appropriée les conditions de vies altérées (par ex. maladie, hospitalisation), et le cas échéant de réévaluer le traitement.



Le présent article dévoile comment trouver, en milieu ambulatoire comme stationnaire, un traitement sur mesure pour le patient en faisant preuve de rationalisme et de célérité. A cette fin, nous avons développé un diagramme qui aide à la prise de décision, tient compte des modifications des circonstances extérieures du patient et permet ainsi un examen simple du traitement. Nous attirons par ailleurs l'attention sur une approche publiée par Dekhuijzen et al., consti-



**Figure 1:** Représentation simplifiée de l'importance des groupes de substances actives pour l'inhalation.

Les corticoïdes inhalés ont des effets bénéfiques, en premier lieu, chez les patients asthmatiques. En fonction du stade, ceux-ci peuvent être combinés à des bronchodilatateurs de longue durée d'action.

En cas de BPCO et d'asthme concomitant (ACOS), il est recommandé, en plus de l'utilisation de corticoïdes inhalés, de recourir à des bronchodilatateurs de longue durée d'action. Les bronchodilatateurs à longue durée d'action ont des effets bénéfiques, en premier lieu, chez les patients atteints de BPCO (en tant que monothérapie ou traitement de combinaison). En cas d'exacerbations infectieuses répétées, l'utilisation de corticoïdes inhalés peut être envisagée.

Les bronchodilatateurs de courte durée d'action sont principalement adaptés au traitement sur mesure des crises aiguës en cas d'asthme bronchique et de BPCO.

L'utilisation adaptée des traitements par inhalation est consultable dans les directives GINA (pour l'asthme; [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)) et dans les directives GOLD (pour la BPCO; [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).

Abréviations: ACOS = *asthma-COPD overlap syndrome*; BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive; ICS = corticoïdes inhalés; SABA/LABA = bêta-2-mimétiques de courte/longue durée d'action; SAMA/LAMA = anticholinergiques de courte/longue durée d'action.

Le graphique a été créé avec le soutien financier de la Ligue pulmonaire Suisse.

tuée de quatre questions simples (quoi? où? comment? qui?) qui aident à examiner et déterminer le bon traitement, même lors d'une brève consultation (stationnaire/ambulatoire) [3].

## Facteurs médicaux

### Sélection de la substance à inhaler (quoi?)

Le diagnostic, le degré de sévérité de la maladie ainsi que l'objectif thérapeutique ont une influence de premier plan dans le choix de la substance. Les directives

actuelles les plus essentielles à l'échelle mondiale sont régulièrement actualisées. Pour ce qui est de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), il s'agit des directives GOLD ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)); pour l'asthme bronchique, les directives GINA ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)) sont d'application. Si différentes substances sont administrées, il est le plus souvent judicieux de recourir aux combinaisons fixes de substances qui sont disponibles. Cette stratégie permet de faciliter le traitement par inhalation et d'augmenter l'observance. A cette fin également, tout changement inutile du type d'inhalateur devrait être évité.

### BPCO

Pour déterminer le degré de sévérité ainsi que le traitement pharmacologique optimal, les directives GOLD recommandent, outre la mesure de la limitation de débit (VEMS post-bronchodilatateur), la collecte des facteurs suivants propres au patient: dyspnée (version modifiée de l'échelle de dyspnée du MRC [mMRC, *modified medical research council*]), gêne quotidienne (COPD *assessment test*, CAT) ainsi qu'une stratification des risques des événements futurs (exacerbation, hospitalisation, décès). Cela permet de distinguer quatre catégories de patients: les patients à faible risque avec peu/de nombreux symptômes (A/B) et les patients à haut risque avec peu/de nombreux symptômes (C/D). Le traitement pharmacologique dépend de cette classification: dans les groupes A et B, il est en premier lieu recommandé de recourir à des bronchodilatateurs de courte et/ou longue durée d'action en tant que monothérapie ou traitement de combinaison; dans les groupes C et D, ce sont les bronchodilatateurs de longue durée d'action en tant que monothérapie ou traitement de combinaison, ainsi que l'utilisation supplémentaire de corticoïdes inhalés.

### Asthme bronchique

En plus du degré de sévérité de la limitation de débit (VEMS pré-bronchodilatateur), les directives GINA actuelles recommandent de déterminer le contrôle des symptômes (*asthma control test*, ACT) ainsi que les facteurs de risque. En fonction de ces observations, il convient d'effectuer une augmentation par paliers du traitement pharmacologique. Contrairement aux cas de BPCO, les corticoïdes inhalés se sont établis comme le traitement de base de l'asthme (comme «contrôleur») au plus tard dès le second palier, et peuvent être complétés dès le troisième palier par des bêta-2-mimétiques de longue durée d'action en cas de contrôle thérapeutique insuffisant. Les bêta-2-mimétiques de courte durée d'action ne doivent être utilisés qu'en tant que «médicament de dépannage».

En cas de BPCO et d'asthme concomitant (*asthma-COPD overlap syndrome*, ACOS), le recours à des corticoïdes inhalés est recommandé en plus de l'utilisation de bronchodilatateurs de longue durée d'action (fig. 1).

#### Lieu de l'action (où?)

Les récepteurs cholinergiques se retrouvent dans la musculature lisse des voies respiratoires proximales [4], dans les cellules épithéliales des voies respiratoires et des glandes sous-muqueuses [5]. Les anticholinergiques entraînent une bronchodilatation, principalement chez les patients atteints de BPCO et présentant un tonus vagal élevé; son action est moins marquée chez les asthmatiques.

Les récepteurs bêta-adrénergiques se retrouvent dans tout le tissu pulmonaire [6, 7]; environ 70% d'entre eux appartiennent au sous-type bêta-2 [8]. Les bêta-2-mimétiques ont un effet d'antagoniste fonctionnel via

#### Chez les patients atteints de BPCO, les anticholinergiques entraînent une bronchodilatation.

différents mécanismes; ils empêchent ainsi une bronchoconstriction ou l'antagonisent. L'effet bronchodilatateur des bêta-mimétiques a lieu avant tout au niveau des grandes voies respiratoires, plutôt proximales [9]. Les récepteurs des glucocorticoïdes sont exprimés dans le poumon sur presque tous les types de cellules [10]. Les corticoïdes inhalés affichent différentes propriétés antiasthmatiques. En plus de leur effet bronchodilatateur à long terme, ils améliorent le contrôle de l'asthme et ont un effet prophylactique vis-à-vis des exacerbations dangereuses [11].

#### Dépôt de la substance active des différents systèmes d'inhalation (comment?)

En ce qui concerne les aérosols-doseurs (*metered dose inhaler*, MDI), la substance active est libérée en doses portionnées sous forme d'aérosol. Le plus souvent, l'énergie nécessaire à la génération de l'aérosol est acquise par la pression de la vapeur d'un gaz propulseur. Afin que l'aérosol atteigne les voies respiratoires profondes, le déclenchement doit s'accompagner d'une inspiration profonde. Une inspiration lente est recommandée, dans le cas contraire une grande partie de la substance active se retrouve stockée dans la zone oropharyngée [12].

Une inspiration lente est simulée par l'utilisation d'une chambre d'inhalation. Par ailleurs, en cas d'utilisation de ce dispositif, le patient ne doit pas inspirer de manière synchronisée avec l'activation de l'aérosol-doseur. Le médicament nébulisé peut alors être inhalé au cours de plusieurs inspirations calmes. Dans le cas où la coordination du patient est acceptable, les nouveaux

gaz propulseurs utilisés actuellement rendent bien souvent caduque l'utilisation de chambres d'inhalation. Il existe en outre des aérosols-doseurs déclenchés par l'inspiration, ce qui facilite la coordination avec cette dernière.

Dans les cas des inhalateurs de poudre sèche (*dry powder inhaler*, DPI), la substance active devient un aérosol grâce au flux inspiratoire du patient. Un flux respiratoire minime est nécessaire pour disperser la poudre; la coordination entre le déclenchement de la dose et l'inspiration n'est donc plus nécessaire. Les inhalateurs de poudre sèche sont proposés sous forme d'inhalateurs à dose unique ou multiple. Ces inhalateurs ne se distinguent pas seulement par leur esthétique et leur prise en main, ils affichent également différentes résistances au flux; une force inspiratoire différente est donc nécessaire pour dépasser la résistance. Il est donc nécessaire de contrôler si le patient est capable de dépasser la résistance de l'inhalateur de poudre sèche et de produire un flux inspiratoire suffisant.

Par ailleurs, il est possible d'administrer une substance active sous forme liquide à l'aide d'un nébuliseur. Outre les systèmes à air comprimé, la nébulisation peut également s'effectuer par l'oxygène issu des systèmes hospitaliers. Il convient ici de veiller à un flux minimal de 6 à 8 litres d'oxygène par minute afin d'atteindre une pression de nébulisation de 1-1,6 bar. Chez les patients hypercapniques atteints de BPCO, les systèmes à air comprimé devraient être privilégiés car les systèmes à oxygène peuvent entraîner une hypercapnie brève mais significative [13]. En fonction du médicament, il est également possible d'utiliser un nébuliseur ultrasonique. Comparés aux nébuliseurs à air comprimé, les systèmes ultrasoniques permettent une nébulisation plus rapide avec plus grande émission de substance active, ce qui permet de réduire la durée d'administration. Toujours en fonction du médicament, la plus grande concentration de substance active peut provoquer une recrudescence des irritations des voies respiratoires. Les suspensions de substance active sont mal nébulisées par les nébuliseurs ultrasoniques [14]. Les nébuliseurs ultrasoniques modernes, en partie déclenchés par l'inspiration (par ex. *eFlow® rapid*, *AKITA® JET*), s'envisagent surtout chez les patients atteints de fibrose kystique et qui doivent inhaler différents médicaments plusieurs fois par jour.

#### Taille des particules de substance active des aérosols et des inhalateurs de poudre sèche

Le processus de dépôt au sein des voies respiratoires dépend fortement de la taille des particules de substance active libérées. Les particules d'un diamètre de >5 µm atteignent les voies respiratoires centrales, les

particules d'un diamètre de 1–5 µm atteignent les voies respiratoires profondes et les particules d'un diamètre <1 µm atteignent avant tout les alvéoles. Le nombre et la taille des particules libérées par un certain système d'inhalation dépendent de nombreux facteurs et diffère d'une préparation à l'autre.

### Facteurs objectifs propres aux patients (qui?)

Avant de se décider «pour» ou «contre» un système d'inhalation, certains facteurs propres aux patients doivent impérativement être respectés. Un schéma standardisé facilite la prise de décision et réduit les erreurs. Le temps investi ici (quelques minutes) a cependant une influence décisive sur l'issue thérapeutique.

En cas de troubles cognitifs, les systèmes d'inhalation nécessitant le concours du patient sont à proscrire. En cas de *mini-mental state* limité (MMS <24 points) ou de capacité limitée à résoudre les problèmes lors du test de dyspraxie idéomotrice (IMD <14/20), l'utilisation d'inhalateurs de poudre sèche et d'aérosols-doseurs est hors de question en raison d'une mauvaise technique d'inhalation [15, 16].

Des troubles de la capacité de coordination ou de la dextérité (praxie) réduisent également le choix d'un inhalateur. Ainsi, il est par ex. possible qu'une arthrose articulaire soit responsable de résultats thérapeutiques insuffisants en cas d'indication d'un inhalateur inadapté. De la même manière, les troubles visuels devraient eux aussi être pris en compte. Il est du devoir du médecin de s'en assurer avant prescrire un traitement par inhalation.

### En cas de troubles cognitifs, les systèmes d'inhalation nécessitant le concours du patient sont à proscrire.

Il est possible de mesurer le débit inspiratoire maximal (*maximal inspiratory flow*, MIF) grâce à la spirométrie. Le flux inspiratoire de pointe (*peak inspiratory flow*, PIF) mesuré au chevet du patient grâce au *In-Check™ Inhaler Assessment Kit* se complète bien par le MIF mesuré grâce à la spirométrie et représente un complément réalisable [17].

Les valeurs de flux inspiratoire recommandées pour l'utilisation d'aérosols-doseurs sont comprises entre 25 et 90 l/min [18]. S'exercer avec un inhalateur placebo (par ex. le *Flo-Tone™ Trainer*) peut permettre d'améliorer de manière significative la technique d'inhalation [19]. De plus grandes valeurs de flux inspiratoire sont requises pour l'utilisation d'inhalateurs de poudre sèche. Toutefois, il a été montré qu'un dépôt suffisant de la substance active pouvait être atteint avec un flux inspiratoire de 20 l/min (*HandyHaler®*) ou de 30 l/min (*Turbuhaler®*) [20–22]. Grâce à l'aide procurée par un in-

halateur placebo, le flux peut être contrôlé et la technique d'inhalation peut être améliorée (par ex. *Turbuhaler Trainer Whistle*: production d'un signal sonore à partir d'un flux >35 l/min). Les inhalateurs de poudre sèche plus récents affichent en partie des résistances plus faibles, et un dépôt constant de la substance peut être obtenu même avec des flux inspiratoires faibles.

La détermination de la force musculaire par la mesure de la pression inspiratoire maximale (*maximal inspiratory pressure*, MIP) ou de la *sniff nasal inspiratory pressure* (SNIP) n'est adaptée que de manière restreinte chez les patients atteints de BPCO, car la force réellement disponible est sous-estimée par ce procédé [23, 24].

Il n'existe pas de données formelles relatives à la durée optimale de rétention du souffle après l'inhalation. Il est recommandé de retenir son souffle pendant 10 secondes, ou aussi longtemps que le patient le peut [2].

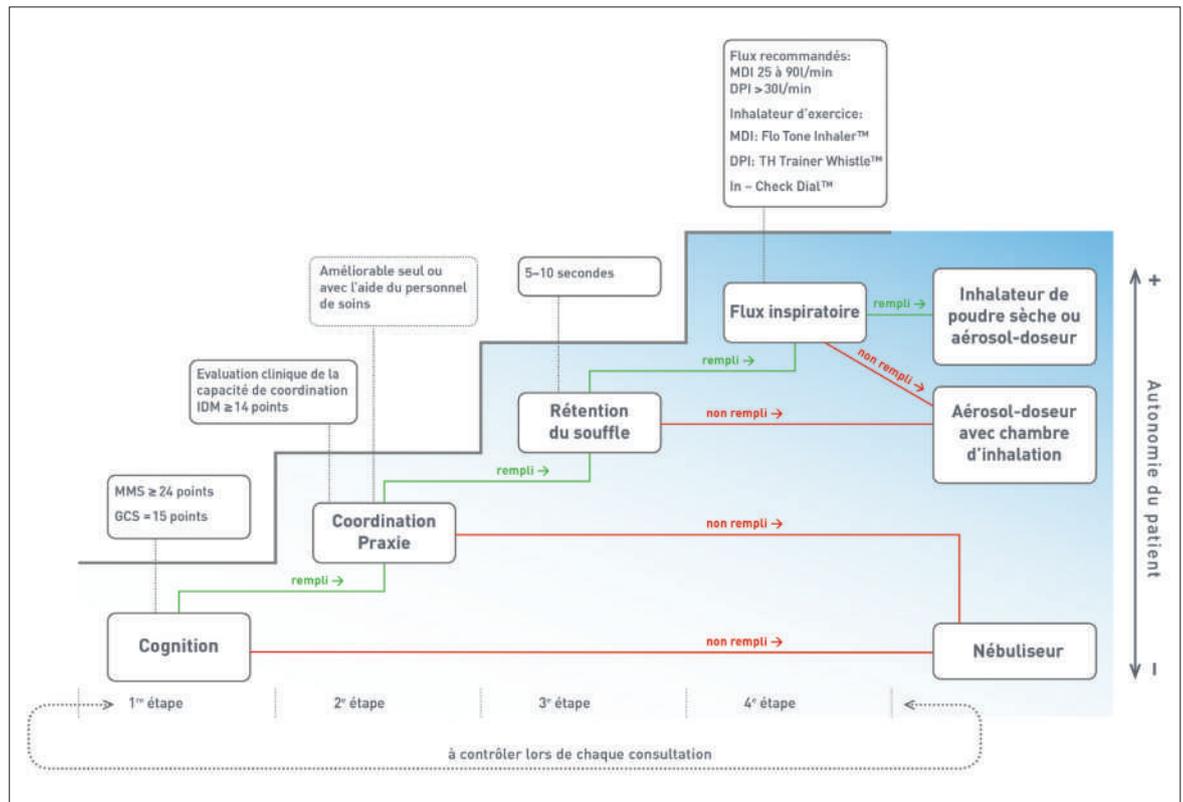
### Préférence subjective du patient et du médecin

Les aérosols-doseurs ne diffèrent que peu de par leur apparence et leur maniement. Cela facilite le travail d'instruction du professionnel de santé. Le problème d'une coordination incorrecte entre le déclenchement et l'inhalation peut être réduit par l'utilisation d'une chambre d'inhalation. La maniabilité des aérosols-doseurs, la possibilité d'utilisation même en cas de flux inspiratoires faibles, l'indication d'une dose résiduelle à l'aide d'un compteur pour la plupart des produits ainsi que le contrôle de l'activation grâce à la sensation de fraîcheur dans la gorge provoquée par la vaporisation du gaz propulseur (*cold freon effect*) sont autant de points qui répondent aux souhaits de nombreux patients [25].

Les inhalateurs de poudre sèche sont proposés sous différents conditionnements et avec différents modes d'activation. Les préparations à doses multiples sont toutes pourvues d'un compteur de doses. La maniabilité des différents systèmes d'inhalation ainsi que leur activation ne peuvent être évaluées qu'en concertation avec le patient. L'activation rapide des préparations à doses multiples permet sans problème une utilisation en cas de crise aiguë. Pour ce qui est des préparations à dose unique, l'utilisation en cas de crise aiguë peut être entravée par la nécessité de chargement en cas de problèmes de praxie. Cette même utilisation peut être limitée en cas de flux inspiratoire faible.

### Une décision rationnelle pour le système d'inhalation adapté

Au cours des 5 dernières années, de nouveaux systèmes d'inhalation ainsi que de nouvelles combinaisons



**Figure 2:** Diagramme «step-up» pour le choix d'un système d'inhalation adapté.

Lors de chaque consultation, un contrôle progressif des facteurs que sont la cognition, la coordination, la durée de rétention du souffle et les éventuelles limitations du flux inspiratoire est nécessaire. Il est recommandé de parcourir le graphique de gauche à droite. Si tous les critères sont remplis, il convient dans l'idéal de choisir le système d'inhalation qui garantit la plus grande autonomie au patient. Au cas où un critère n'est pas rempli, il convient de choisir un système d'inhalation progressif qui soit adapté, avec une autonomie réduite du patient.

L'information présente dans les barres aide à la prise de décision progressive.

Abréviations: MMS = *mini-mental state*; GCS = échelle de Glasgow; IDM = test de dyspraxie idéomotrice;

MDI = inhalateur avec compteur de doses; DPI = inhalateur de poudre sèche.

Le graphique a été créé avec le soutien financier de la Ligue pulmonaire Suisse.

de substances actives sont arrivés sur le marché, et cette tendance va continuer. Après un examen correct et la pose d'une indication juste, il est essentiel pour le succès du traitement de choisir un système d'inhalation qui répond le mieux possible aux besoins du patient. Les besoins et les capacités du patient peuvent évoluer, de telle manière que des adaptations peuvent s'avérer nécessaire pour obtenir un bon résultat thérapeutique [26].

### Traitement au long cours chez les patients asthmatiques

Chez les asthmatiques, un traitement adéquat régulier par corticoïdes inhalés est décisif et peut même s'avérer vital. Les incertitudes doivent donc être réduites au minimum envisageable. Les inhalateurs de poudre sèche ou les aérosols-doseurs ne représentent donc une option adaptée que si l'utilisation s'effectue de ma-

nière correcte et sans problème. En ce qui concerne les aérosols-doseurs, certains patients sont dans l'incapacité, même après une instruction minutieuse, de coordonner de manière fiable le déclenchement de la dose et l'inhalation. Si dans une telle situation un inhalateur de poudre sèche ne peut pas non plus être utilisé correctement, un aérosol-doseur avec chambre d'inhalation peut s'avérer être une alternative. Dans le cas où un patient ne parviendrait pas non plus à utiliser un tel dispositif, l'utilisation d'un nébuliseur est alors la dernière option thérapeutique.

### Traitement au long cours des patients atteints de BPCO

Le traitement pharmaceutique des patients atteints de BPCO réduit à la fois les symptômes et les exacerbations. Même si ce traitement a un impact moins important sur la morbidité et la mortalité que chez les asthmatiques,

Correspondance:  
Prof. M. Brutsche  
FMH Innere Medizin  
und Pneumologie  
Klinik für Pneumologie  
Kantonsspital St.Gallen  
CH-9007 St.Gallen  
Martin.Brutsche[at]kssg.ch

il est également essentiel en cas de BPCO que le médicament atteigne son lieu d'action. En raison d'importantes comorbidités, les conditions nécessaires à une utilisation correcte des inhalateurs de poudre sèche ou des aérosols-doseurs (avec/sans chambre d'inhalation) ne sont que rarement réunies chez ces patients. Pour cette raison, il est nécessaire de privilégier le recours à un nébuliseur.

### Traitement des crises

En cas de bronchodilatation nécessitant une prise en charge d'urgence, il est essentiel – pour l'asthme

comme pour la BPCO – que le patient ait toujours son système d'inhalation sur lui. Etant donné que, aussi bien en cas de BPCO que d'asthme, les bronchodilatateurs ont un certain effet dès qu'ils atteignent les voies respiratoires proximales, il est possible d'utiliser un aérosol-doseur adapté ou un inhalateur de poudre sèche adéquat après une instruction détaillée, et ce même si le maniement n'est pas encore optimal. La condition préalable essentielle est de fournir un flux inspiratoire suffisamment important pour l'inhalateur, en particulier pour les situations d'urgence. Si l'on part du principe qu'une obstruction des plus sévères peut également se manifester par intermittence, le stimulateur bêta en cas d'urgence devrait plutôt être administré sous forme d'aérosol-doseur. La substance active peut être absorbée par les muqueuses, si bien qu'à très haute dose, elle peut avoir un effet bronchodilatateur via l'absorption systémique, et ce même en cas de coordination suboptimale avec la respiration. En milieu hospitalier, les nébuliseurs à air comprimé sont privilégiés en situation d'urgence.

### Remerciements

Les auteurs remercient la Ligue pulmonaire suisse pour la prise en charge de la réalisation professionnelle des graphiques.

### Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

### Photo de couverture

© Silentiger | Dreamstime.com

### Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## L'essentiel pour la pratique

- Le diagnostic, le degré de sévérité de la maladie ainsi que l'objectif thérapeutique définissent en premier lieu le choix de la substance à inhaler en cas de pneumopathie obstructive.
- Les directives actuelles les plus essentielles à l'échelle mondiale en matière de BPCO (directives GOLD; [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)) et d'asthme bronchique (directives GINA; [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)) sont régulièrement actualisées.
- Lors du choix d'un système d'inhalation, les aspects médicotéchniques ainsi que l'observance prévisionnelle du patient doivent être pris en compte.
- Les critères les plus importants pour l'observance du patient sont les suivants: facilité d'utilisation de l'inhalateur, facilité d'apprentissage de l'utilisation ainsi que fiabilité et contrôlabilité de l'utilisation correcte.
- Une approche standardisée progressive aide à la prise de décision, tient compte de l'évolution de la situation du patient et permet un contrôle simple du traitement.
- Une bonne instruction à un traitement par inhalation nécessite une connaissance suffisante du système d'inhalation en question.

## Références

- 1 Rau JL. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care*. 2006, Feb;51(2):158–72.
- 2 Crompton GK. Medical personnel's knowledge of the ability to use inhaling devices. *CHEST Journal*. 1995;107(1):290.
- 3 Dekhuijzen PNR, Vincken W, Virchow JC, Roche N, Agusti A, Lavorini F, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: -Towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med*. 2013, Dec;107(12):1817–21.
- 4 Barnes PJ, Nadel JA, Roberts JM, Basbaum CB. Muscarinic receptors in lung and trachea: Autoradiographic localization using [<sup>3</sup>H]-quinuclidinyl benzilate. *Eur J Pharmacol*. 1982;86(1):103–6.
- 5 Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis*. 1990, Jun;141(6):1559–68.
- 6 Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J -Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):838–60.
- 7 Mak JC, Grandordy B, Barnes PJ. High affinity [<sup>3</sup>H]formoterol -binding sites in lung: Characterization and autoradiographic -mapping. *Eur J Pharmacol*. 1994, Sep 15;269(1):35–41.
- 8 Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic localisation of beta-adrenoceptors in human lung. *Eur J Pharmacol*. 1984, Aug 3;103(1–2):189–90.
- 9 Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist -particle size. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005, Dec 15;172(12):1497–504.
- 10 Schwiebert LM, Stellato C, Schleimer RP. The epithelium as a target of glucocorticoid action in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996, Aug;154(2 Pt 2):16–9; discussion S19–20.
- 11 Sin DD, Man J, Sharpe H, Gan WQ, Man SFP. Pharmacological -management to reduce exacerbations in adults with asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(3):367–76.
- 12 Anderson M, Philipson K, Svartengren M, Camner P. Human -deposition and clearance of 6-micron particles inhaled with an extremely low flow rate. *Exp Lung Res*. 1995;21(1):187–95.
- 13 Edwards L, Perrin K, Williams M, Weatherall M, Beasley R. -Randomised controlled crossover trial of the effect on ptcO<sub>2</sub> of oxygen-driven versus air-driven nebulisers in severe chronic -obstructive pulmonary disease. *Emerg Med J*. 2012, Nov;29(11):894–8.
- 14 Dolovich MB, MacIntyre NR, Smaldone GC. Liquid nebulization: Emerging technologies. *Respir Care*. 2002;47(11):1256.
- 15 Gray SL, Williams DM, Pulliam CC, Sirgo MA, Bishop AL, Donohue JF. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. *Arch Intern Med*. 1996, May 13;156(9):984–8.
- 16 Allen SC, Ragab S. Ability to learn inhaler technique in relation to cognitive scores and tests of praxis in old age. *Postgrad Med J*. 2002, Jan;78(915):37–9.
- 17 Janssens W, VandenBrande P, Hardeman E, De Langhe E, Philips T, Troosters T, Decramer M. Inspiratory flow rates at different -levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur Respir J*. 2008, Jan;31(1):78–83.
- 18 Goodman DE, Israel E, Rosenberg M, Johnston R, Weiss ST, Drazen JM. The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered--dose inhalers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5):1256–61.
- 19 Al-Showair RAM, Pearson SB, Chrystyn H. The potential of a 2tone trainer to help patients use their metered-dose inhalers. *Chest*. 2007, Jun;131(6):1776–82.
- 20 Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a turbuhaler. *Arch Dis Child*. 1990, Mar;65(3):308–10.
- 21 Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, Ifversen M, Klug B, Bisgaard H. Clinical effect of diskus dry-powder inhaler at low and high inspiratory flow-rates in asthmatic children. *European Respiratory Journal*. 1998;11(2):350–4.
- 22 Chodosh S, Flanders JS, Kesten S, Serby CW, Hochrainer D, Witek TJ. Effective delivery of particles with the handihaler dry powder -inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. *J Aerosol Med*. 2001;14(3):309–15.
- 23 Uldry C, Janssens JP, De Muralt B, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 1997;10(6):1292–6.
- 24 Broeders ME, Molema J, Hop WC, Vermue NA, Folgering HTM. The course of inhalation profiles during an exacerbation of -obstructive lung disease. *Respir Med*. 2004;98(12):1173–9.
- 25 Serra-Batlles J, Plaza V, Badiola C, Morejón E, Inhalation Devices Study Group. Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: A randomized crossover comparison of -diskus/accuhaler with turbuhaler. *J Aerosol Med*. 2002;15(1):59–64.
- 26 Lavorini F, Fontana GA, Usmani OS. New inhaler devices – the good, the bad and the ugly. *Respiration*. 2014;88(1):3–15.