



Барановская Т.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Дозированные аэрозоли в лечении бронхиальной астмы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 26.02.2024

Принята: 01.04.2024

Контакты: bartat9@gmail.com

Резюме

Дозированные аэрозоли используются для лечения бронхиальной астмы более 50 лет и прочно заняли ведущее место как форма доставки препарата непосредственно в дыхательные пути. Применяют достаточно широкий спектр лекарственных препаратов, создано множество средств доставки. Вместе с тем полного контроля над заболеванием удается достичь лишь у около 45% пациентов. Связано это прежде всего с недостаточной приверженностью лечению, а также ошибками в использовании лечебных ингаляторов. Проблеме адекватной доставки лекарственных препаратов при лечении бронхиальной астмы и посвящена предлагаемая публикация.

Ключевые слова: дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные порошковые ингаляторы, бронхиальная астма, бронхолитики, ингаляционные кортикостероиды

Baranovskaya T.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Metered-Dose Aerosols in the Treatment of Bronchial Asthma

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 26.02.2024

Accepted: 01.04.2024

Contacts: bartat9@gmail.com

Abstract

Metered aerosols have been used to treat bronchial asthma for over 50 years and have taken a leading role as a form of drug delivery directly into airways. A wide range of drugs is used, and many methods of aerosol therapy have been created. However, complete control of the disease is achieved in only about 45% of patients. This is primarily due to insufficient adherence to treatment, as well as errors in the use of medicinal inhalers.

The proposed publication is devoted to the problem of adequate delivery of drugs in the treatment of bronchial asthma.

Keywords: metered dose aerosol inhalers, metered dose powder inhalers, bronchial asthma, bronchodilators, inhaled corticosteroids

Бронхиальная астма (БА) – распространенное хроническое заболевание, которым болеет от 1 до 29% населения в различных странах [1]. Согласно данным за 2021 год, заболеваемость БА взрослых в Республике Беларусь составила 0,96%. При этом доля пациентов с легким течением заболевания составляла в 2007 г. 27%, тогда как по данным Global Initiative for Asthma (GINA) – 50–75% [1, 2]. И низкая официальная заболеваемость, и небольшая доля легких вариантов течения свидетельствуют о поздней и неполной диагностике заболевания. Это снижает своевременность и эффективность лечения заболевания, а также его прогноз.

Задача своевременной диагностики и адекватного лечения, которое сегодня способно обеспечить полный контроль над заболеванием в подавляющем числе случаев, лежит на врачах первичного звена (терапевты, врачи общей практики, педиатры) – они первые, к кому пациенты обращаются за медицинской помощью с определенными респираторными симптомами и кто может и должен своевременно заподозрить и диагностировать такие хронические заболевания, как БА, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), аллергический ринит и др. Несвоевременная диагностика БА на первичном этапе, а также позднее или неадекватное назначение пациентам противовоспалительной терапии во многом определяют исход заболевания: неполный контроль и сохраняющиеся симптомы, нарастание необратимых изменений в дыхательных путях, частые и тяжелые обострения [3].

Вторая важная задача после своевременной диагностики – обеспечить адекватное лечение, способное привести к надежному контролю над заболеванием более чем у 90% пациентов. При этом достигают этого контроля лишь 45–46% пациентов. И эта задача также лежит на плечах лечащего врача, специалиста-пульмонолога, аллерголога.

Основные цели лечения БА сформулированы Международными рекомендациями GINA(1) – достижение и поддержание контроля над симптомами заболевания в течение длительного времени, снижение риска возможных обострений БА и фиксированной обструкции дыхательных путей, исключение нежелательных побочных эффектов терапии.

Контроль над заболеванием достигается путем решения следующих задач:

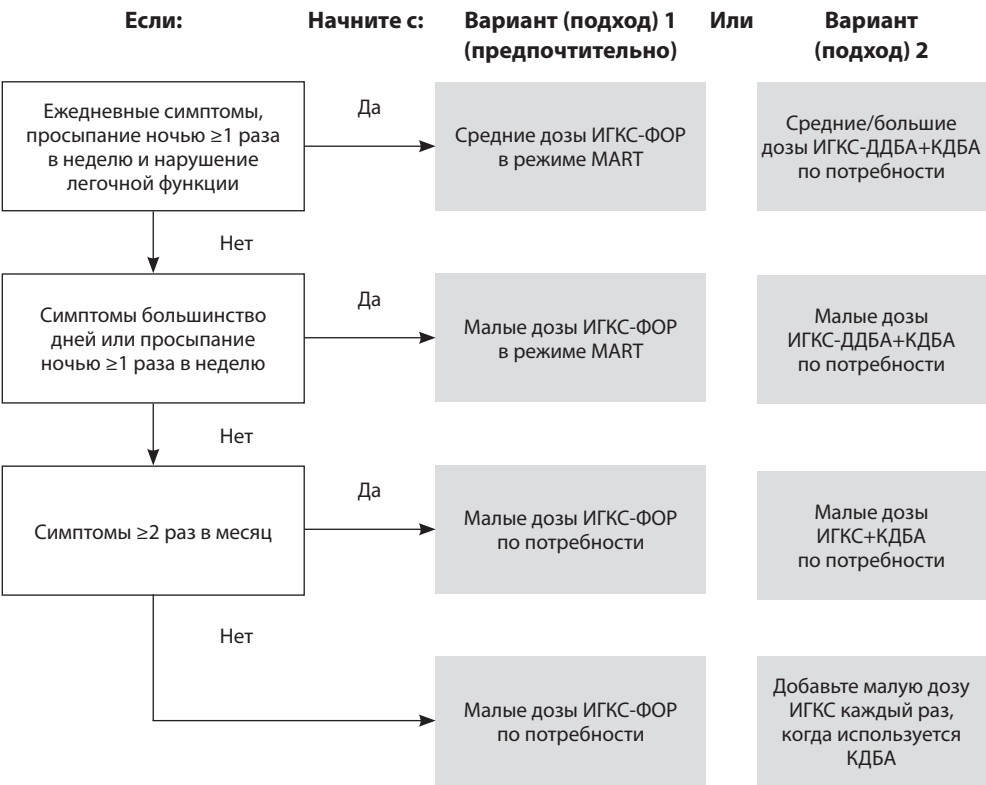
- информирование и обучение пациентов;
- достижение и поддержание приверженности лечению;
- ограничение контакта с триггерами;
- подбор адекватного базисного лечения;
- своевременное купирование обострений;
- проведение профилактических мероприятий.

Современный подход к фармакотерапии астмы базируется на принципах доказательной медицины и представляет собой алгоритм действий из 5 ступеней постепенного наращивания, а после достижения контроля – снижения объема

лечения. Первоначальный выбор ступени терапии зависит от выраженности клинических проявлений БА:

- 1. Препараты для контроля заболевания (средства базисной терапии) – «контроллеры»: применяются для регулярной поддерживающей терапии. К ним относятся ингаляционные глюкокортикостероидные препараты (ИГКС) (беклометазон, будесонид, мометазон, флутиказон), их комбинации с длительно действующими β2-агонистами (ДДБА) – ИГКС/ДДБА (беклометазон/формотерол, будесонид/формотерол, флутиказон/сальметерол, флутиказон/вилантерол).
- 2. Ситуационная (для неотложной помощи) терапия БА может осуществляться двумя способами.

Вариант 1 (предпочтительный): низкая доза комбинации ИГКС-формотерол. При таком варианте терапии рекомендуется принимать комбинацию ИГКС-формотерол в качестве лекарственного средства как для купирования респираторных симптомов, так и для базисной терапии – в режиме гибкого дозирования единого ингалятора (с наращиванием дозировок ИГКС, на более высоких ступенях терапии).



Стартовая терапия БА у взрослых и подростков 12 лет и старше
Initial therapy of BA in adults and adolescents 12 years and older

Примечания: ФОР – формотерол, MART – Maintenance And Reliever Therapy – режим терапии с использованием одного комбинированного ингалятора (ИГКС-ФОР) для поддерживающего и симптоматического лечения.

Вариант 2: короткодействующий β_2 -агонист (КДБА) в качестве скоропомощного препарата, если вариант 1 невозможен или не соответствует предпочтениям пациента, а также в случае, если пациент привержен базисной терапии и астма контролируемая.

Чтобы избежать рисков монотерапии КДБА, рекомендовано всякий раз при их использовании добавление низкой дозы ИГКС.

Успехи в лечении БА во многом определяются правильным выбором медикаментозного средства, режимом дозирования, а также способом доставки препарата в легкие. Аэрозоли являются наиболее оптимальным способом введения лекарственных средств в дыхательные пути, что обусловлено быстрым поступлением вещества непосредственно в бронхиальное дерево, его местной активностью, снижением частоты и выраженности системных побочных эффектов. Диспергированное лекарственное вещество имеет большую активность и, попадая непосредственно в очаг поражения, вступает во взаимодействие с тканями.

Ингаляционные методы признаны лучшими для лечения пациентов с бронхиальной астмой и используются для доставки бронхолитиков, муколитических препаратов, ингаляционных кортикостероидов в бронхи. При этом лекарственное средство попадает непосредственно в дыхательные пути, достигается наибольший лечебный эффект при минимальном системном воздействии. Это определяет высокий терапевтический индекс и безопасность лекарственного препарата. Кроме очевидных преимуществ, ингаляционный путь доставки сопряжен с определенными трудностями как для пациента, так и для лечащего врача. Врач должен не только выписать нужный препарат, но и научить пользоваться средством доставки, а также контролировать технику ингалирования в ходе лечения. Иначе даже своевременное и правильное назначение не достигнет цели – контроля над астмой [4].

Считают, что основными причинами отсутствия контроля над астмой являются:

- низкая приверженность лечению,
- неправильная техника ингаляций,
- игнорирование сопутствующих заболеваний.

Таким образом, неправильная техника ингаляций – важный фактор, определяющий эффективность лечения и угрозу прогрессирования заболевания [4]. Можно сказать, что успех ингаляционной терапии складывается из фармакологических свойств лекарственного препарата, технических особенностей средства доставки (ингалятора) и способности и готовности пациента правильно использовать устройство.

Два основных принципа доставки лекарственного средства ингаляционным путем – использование дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) или дозированных порошковых ингаляторов (ДПИ).

Назначать лечебные ингаляторы рекомендуется только после того, как пациенты прошли обучение использованию устройства и показали удовлетворительную технику ингаляции. Выбор ингаляционного устройства для терапии стабильной БА рекомендуется основывать на предпочтениях пациента и его возможностях, а также на оценке правильности использования ингалятора.

ДАИ используются с 1956 г. и остаются самыми распространенными средствами доставки препаратов [5]. Их преимущества в портативности, удобстве, скорости использования и низкой стоимости. Современные ДАИ содержат пропеллент

гидрофторалкан (ГФА), который сменил хлорофторкарбон в соответствии с рекомендациями Монреальского протокола [5]. Новый пропеллент имеет более низкую ударную силу при более высокой температуре.

Эффективность ингаляционной терапии зависит от дозы аэрозоля, оседающей в различных частях дыхательных путей, и определяется следующими факторами:

- дисперсностью аэрозоля (соотношением частиц в аэрозоле по размеру);
- производительностью распылителя (количеством аэрозоля, образующегося в единицу времени);
- плотностью аэрозоля (содержанием распыляемого вещества в литре аэрозоля);
- жизненной емкостью легких пациента;
- потерями препарата во время ингаляции [2].

По величине аэрозольные частицы разделяют на пять групп: высокодисперсионные (величиной до 5 мкм), среднедисперсионные (5–25 мкм), низкодисперсионные (25–100 мкм), мелкокапельные (100–250 мкм), крупнокапельные (250–400 мкм) [6]. Размер частиц, произведенных ингаляционным устройством, определяет качество стабильности аэрозоля. Частицы аэрозоля величиной менее 1 мкм практически не оседают на слизистой дыхательных путей, они свободно вдыхаются и выдыхаются, не задерживаясь в дыхательных путях и не оказывая терапевтического эффекта. Аэрозольные частицы величиной 3–5 мкм способны оседать на стенках альвеол, бронхиол, бронхов второго порядка; аэрозоли величиной 5–25 мкм осаждаются в бронхах первого порядка, крупных бронхах, трахее.

Для лечения БА рекомендуется применять аэрозоли высокой и средней степени дисперсности, а для лечения заболеваний трахеи и носоглотки – средней и низкой дисперсности.

Ультрамелкодисперсная форма БДП с ГФА в качестве пропеллента в суточной дозе в 2,5 раза меньше, чем доза БДП на основе хлорфторуглерода, эффективно контролировала симптомы астмы как у взрослых, так и у детей [6–9]. Необходимость создания ультрамелкодисперсной формы ИКС основана главным образом на накапливающихся данных о том, что при БА процесс воспаления и ремоделирования происходит во всех отделах дыхательных путей, включая периферические бронхиолы [10–16].

Одними из первых в терапии БА стали применяться дозированные жидкостные ингаляторы. Их преимущество в том, что они компактны, создают аэрозоль с оптимальным для терапевтического действия размером частиц (3–4 мкм). Однако использование дозированных ингаляторов в детской практике и у пожилых пациентов не всегда удобно. Это связано с достаточно сложной техникой ингаляции, что приводит в 70–80% случаев к ослаблению или полному отсутствию терапевтического эффекта [4].

Координация запуска ингаляции и вдоха принципиально важна и одновременно наиболее сложна при использовании ДАИ. При слишком раннем нажатии – всего за 0,5 сек. до вдоха – депозиция аэрозоля в легких снижается на 34%, нажатие на полновину объема вдоха снижает депозицию на 41% [17]. Для оптимального эффекта вдыхать нужно медленно и равномерно со скоростью не более 1 л/сек и продолжаться 5–10 сек. Активировать ингалятор надо сразу после начала вдоха. Далее необходимо задержать дыхание на вдохе 5–10 сек. [18, 19]. Основные правила использования ДАИ представлены далее. Техника использования ДАИ:

- снять колпачок;
- встряхнуть ингалятор (для некоторых ингаляторов необязательно – свериться с инструкцией);
- установить ингалятор вертикально дном вверх;
- сделать полный выдох;
- взять мундштук в рот так, чтобы язык не закрывал отверстие;
- нажать на дно ингалятора сразу после начала очень медленного и глубокого вдоха;
- продолжить вдох до полного наполнения легких;
- убрать ингалятор и задержать дыхание на вдохе до 10 сек., медленно выдохнуть.

Даже если пациент получил детальные инструкции, вероятность ошибок остается. Более 30% пациентов плохо координируют вдох с началом ингаляции. Другие погрешности: очень быстрый вдох, раннее прекращение вдоха, двойное нажатие на ингалятор в течение одного вдоха, невыполнение задержки дыхания на вдохе. Эти ошибки являются частыми и приводят к недостаточному эффекту лечения [20]. Рекомендуется регулярно промывать пластиковый футляр для предупреждения окклюзии отверстий.

Для совершенствования техники ингаляции были разработаны различные устройства, предназначенные для повышения эффективности доставки препарата: спейсер, чембер с лицевой маской, аутохалер, синхронер. Спейсер представляет собой камеру, которая удерживает аэрозоль и ограничивает необходимость координации вдоха с нажатием ингалятора. Введение спейсерных устройств с клапаном, таких как Nebuhaler, Volumatic, FISONair (Fisons), Inspirese, Aerochamber (Forest Pharm Inc.), позволяет использовать их для ингаляций любых противоастматических препаратов. Некоторые эксперты утверждают, что все пациенты, получающие ингаляционные кортикостероиды, должны использовать спейсер для увеличения дозы препарата, доставляемой в дыхательные пути, и снижения риска нежелательных реакций [21]. Применение спейсера также показано для детей, пациентов с молочницей слизистой ротовой полости и дисфонией.

У взрослых и подростков со стабильным течением заболевания ДАИ со спейсером столь же эффективен, как любой другой ручной ингалятор, хотя пациенты могут предпочесть некоторые виды дозированных порошковых ингаляторов (ДПИ).

Другая разновидность ингаляционных систем – ДПИ. В них лекарственное вещество находится в виде пудры. Эти устройства активируются вдохом и являются альтернативой МДИ. Используют два вида устройств. В одном случае используют разовую дозу в виде капсулы с порошком. Специальное прилагаемое устройство прокалывает капсулу с порошком, и пациент своим вдохом вызывает турбулентный поток, который превращает пудру в аэрозоль. Иногда нужно сделать два вдоха, чтобы получить полную дозу препарата. Второй тип содержит множество доз препарата в резервуаре (Turbuchaler, Nexthaler, мультидиск).

Каждое устройство ДПИ требует специальной процедуры для активации устройства. Основные шаги для правильной ингаляции ДПИ:

1. Снять защитный колпачок.
2. Сесть ровно или встать.
3. Подготовить устройство к ингаляции в соответствии с инструкцией.
4. Выдохнуть полностью в сторону от устройства.
5. Взять мундштук в рот, плотно сомкнув губы.

- 6. Сделать быстрый и сильный вдох.
- 7. Вынуть ингалятор изо рта.
- 8. Задержать дыхание на вдохе до 10 сек.
- 9. Медленно выдохнуть.
- 10. Закрыть колпачком мундштук.

Факторы, которые определяют размер частиц в аэрозоле и их депозицию в дыхательных путях, – скорость (более 1 л/сек) и объем вдоха. Эти параметры зависят от дизайна устройства, так как они имеют разную степень сопротивления входу. Сопротивление Turbuhaler и Easyhaler ниже, чем у других устройств. Низкая скорость вдоха характерна для детей младше 5 лет и пациентов с тяжелой фиксированной обструкцией. Деагрегация частиц нарушается при высокой влажности и высокой температуре [22]. Некоторые пациенты выдыхают в устройство перед вдохом, нарушая формирование аэрозоля, и в некоторых случаях это приводит к закупориванию отверстия, другие не задерживают дыхание на вдохе. Таким образом, техника применения порошковых ингаляторов также достаточно сложна и, кроме того, необходимо активное усилие пациента при ингаляции [23].

Размер лекарственных частиц и тип ингалятора наиболее распространенных препаратов [26]
The size of the medicinal particles and the type of inhaler of the most common drugs [26]

ИГКС	Тип ингалятора	Средний аэродинамический диаметр, мкм
Флутиказона пропионат	DPI	5,4
Флутиказона фураат	DPI	3,0–3,9
Флутиказона пропионат	ДАИ, турбухалер	2,4
Будесонид		4,0
Беклометазона дипропионат	ДАИ, суспензия	4,1
Беклометазона дипропионат	ДАИ, раствор	1,1
Циклесонид	ДАИ, раствор	1,1
Флунизалид	ДАИ, раствор	1,2
ДДБА		
Формотерол	ДАИ, раствор	1,2
Сальметерол	ДАИ, суспензия	2,8
Индакатерол	DPI, Breezhaler	3,2
Вилантерол	DPI, Ellipta	1,8–2,5
ДДМА		
Тиотропиум	Soft mist Inhaler	2,0
Аклидиний	DPI, Genuair	2,4
Гликопироний	DPI, Breezhaler	2,8
ДДБА/ИГКС		
Формотерол/беклометазона дипропионат	ДАИ, раствор	1,5
Сальметерол / флутиказона пропионат	ДАИ, суспензия	2,7
Сальметерол / флутиказона пропионат	DPI, диск	3,5
Формотерол/будесонид	DPI, турбухалер	3,0
Формотерол / флутиказона пропионат	ДАИ, суспензия	3,1–3,5

Примечания: ИГКС – ингаляционные кортикостероиды, ДДМА – длительно действующие мускариновые агонисты.

Исследование 1664 взрослых пациентов показало, что ошибки допускают 12% пациентов, использующих ДАИ, и 44% – при использовании Turbuhaler [24, 25].

Сравнение комбинированной терапии беклометазоном/формотеролом и будесонидом/формотеролом при астме не выявило существенной разницы по вечерней пиковой скорости выдоха в группах сравнения. Не различались также процент дней без симптомов астмы и частота обострений. Поэтому выбор комбинации для лечения астмы определяется возможностью и желанием использовать ту или иную систему доставки препарата [26]. Не стоит одному пациенту назначать сразу препараты с двумя видами доставки аэрозоля. Это увеличивает шансы ошибок их применения.

Мелкодисперсные аэрозоли в большем количестве попадают в дистальные отделы дыхательных путей. Отмечается при этом, что бронхолитики с более крупными частицами (3–6 мкм) вызывают более сильный ответ со стороны дыхательных путей, чем мелкодисперсные формы (для их эффекта важен ответ не только мелких, но и бронхов среднего и крупного калибра) (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;172(12):1497–1504).

Важно отметить и то, что крупнодисперсные аэрозоли почти в 2 раза превосходят мелкодисперсные по влиянию (депозиции) в орофарингеальной области, что ведет к развитию побочных эффектов, а также системному воздействию из-за заглатывания препарата [26]. Эти эффекты превосходят системный эффект накопленных мелкодисперсных частиц в дистальных отделах легких. Дальнейшие наблюдения, учитывающие степень вовлеченности в патологический процесс дыхательных путей разного калибра, позволят клиницистам делать правильный выбор средств доставки и видов медикаментов для персонализированного лечения.

Выполненные исследования по оценке прямых затрат при лечении БА показали, что увеличение доли пациентов, получающих комбинированную терапию будесонид + формотерол (Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза) с 5,5 до 9,7% привело к возрастанию затрат на фармакотерапию на 1,7 млрд рублей, при этом нелекарственные затраты, связанные с лечением осложнений и обострений, уменьшились на 8,3 млрд рублей. Таким образом, суммарные прямые затраты снизились на 6,7 млрд рублей [27].

Большое разнообразие средств доставки лекарственных препаратов для лечения респираторной системы создает условия для адекватного выбора препарата. При возможности выполнять быстрый и глубокий вдох можно использовать ДПИ. При этом многодозовые формы предпочтительнее. При ограниченной скорости вдоха больше подходит ДАИ. В случае плохой координации и невозможности выполнять правильно рекомендации по применению ДАИ следует использовать спейсер или ингаляции через небулайзер.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. www.ginasthma.org
2. Dusser D., Montani D., Chanez P., et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007 Jun;62(6):591–604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
3. Avdeev S.N., Ajsanov Z.R., Belevskij A.S., et al. Ways to improve the diagnosis and treatment of patients with bronchial asthma by primary care physicians. *Pulmonology*, 2019;29(4). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-457-467>
4. Usmani O.S., Lavorini F., Marshall J. et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir. Res.* 2018;19(1):10.

5. Hendeles L., Colice G.L., Meyer R.J. Withdrawal of albuterolinhalers containing chlorofluorocarbon propellants. *New Engl J Med.* 2007;356(13):1344e51.
6. Fireman P., Prenner B.M., Vincken W., et al. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:557–565.
7. Pedersen S., Warner J., Wahn U., et al. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an openlabel, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002;109:e92.
8. Patrick K. Gleeson, Scott Feldman, Andrea J. Apter. Controller Inhalers: Overview of Devices, Instructions for Use, Errors, and Interventions to Improve Technique. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jul-Aug; 8(7):2234–2242.
9. Van Schayck C.P., Donnell D. The efficacy and safety of QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate extrafine aerosol) in asthma (part 1): an update of clinical experience in adults. *Int J Clin Pract.* 2004;58:678–688.
10. Bai T.R., Knight D.A. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. *Clin Sci (Lond).* 2005;108:463–477.
11. Bel E.H. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10:44–50.
12. Boxall C., Holgate S.T., Davies D.E. The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. *Eur Respir J.* 2006;27:208–229.
13. Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T.C., et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:44–51.
14. Sutherland E.R., Martin R.J. Distal lung inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:119–124.
15. Vignola A.M., Riccobono L., Profita M., et al. Effects of low doses of inhaled fluticasone propionate on inflammation and remodelling in persistent-mild asthma. *Allergy.* 2005;60:1511–1517.
16. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:149–160.
17. Dolovich M., Leach C. Drug delivery devices and propellants. In: Busse W., Holgate S., editors. *Asthma & rhinitis*. 2nd ed. London, UK: Blackwell Science; 2000. p. 1719e31. Chapter. 112
18. Dolovich M., Ruffin R.E., Roberts R., Newhouse M.T. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest.* 1981;80(Suppl. 6):911e5.
19. Newman S.P., Pavia D., Garland N., Clarke S.W. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1982;63(Suppl. 119):57e65.
20. Lindgren S., Bake B., Larsson S. Clinical consequences of inadequate inhalation technique in asthma therapy. *Eur J Respir Dis.* 1987;70(2):93e8.
21. Roller C.M., Zhang G., Troedson R.G. et al. Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 2007;29(2):299–306.
22. Joaquin Sanchis, Chris Corrigan, Mark L. Levy, Jose L. Inhaler devices e From theory to practice. *Viejo Respiratory Medicine.* 2013;107:495e502.
23. Global Atlas of Asthma Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2013. Available from: [http:// www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)
24. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V., et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105(6):930e8.
25. Jens Schreiber, Tina Sonnenburg and Eva Luecke. Inhaler devices in asthma and COPD patients – a prospective cross-sectional study on inhaler preferences and error rates. *BMC Pulmonary Medicine.* 2020;20:222.
26. Federico Lavorini, Søren Pedersen, Omar S. Usmani. Dilemmas, Confusion and Misconceptions Related to Small Airways Directed Therapy. *CHEST.* 2017;151(6):1345–1355.
27. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G., Vignola A.M., Fabbri L.M. Comparison of combination therapy with beclomethasone/formoterol and budesonide/formoterol for asthma. *Eur Respir J.* 2007;29:682–689.
28. Zyryanov S.K., D'yakov I.N., Ajsanov Z.R. Pharmacoeconomical expediency of using a fixed combination of budesonide/formoterol in the treatment of patients with bronchial asthma in the conditions of the healthcare system of the Russian Federation. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201715>