

## ДИСФУНКЦІЯ ДРІБНИХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ПРИ АСТМІ

Ю. І. Феценко<sup>А,Е,Ф</sup>, М. О. Полянська<sup>\*В,С,Д</sup>

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

**Резюме.** Незважаючи на те, що рандомізовані контрольовані дослідження показали, що контроль астми є досяжною ціллю, реальні дослідження за останні 20 років свідчать, що у значній частині пацієнтів астма залишається недостатньо контрольованою, навіть у тих, хто отримує лікування у спеціаліста з астми, а також у пацієнтів з легкою астмою, які регулярно приймають інгаляційні кортикостероїди. Навіть якщо контроль над астмою досягнутий, він не є оптимальним на всіх сходинках GINA. Дрібні дихальні шляхи були визнані основним місцем обмеження потоку повітря при астмі.

**Мета роботи:** вивчити за даними літератури особливості дисфункції дрібних дихальних шляхів при астмі та оцінити можливості її лікування.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано наукові статті, в яких висвітлювались патофізіологія порушень дрібних дихальних шляхів, її вплив на контроль астми, методи діагностики та фармакологічні методи лікування.

**Результати.** Дихальні шляхи з внутрішнім діаметром < 2 мм, які не містять хрящ у своїх стінках і простягаються з 8-ї генерації дихальних шляхів до периферії легені, разом називаються «дрібні дихальні шляхи». Їх називають ТИХОЮ ЗОНОЮ, оскільки їх важко оцінити та лікувати у пацієнтів з астмою, коли хвороба не контролюється оптимальним чином, але показники ОФV<sub>1</sub> відносно нормальні та є непропорційна дисфункція дрібних дихальних шляхів (ДДШ). ДДШ зустрічається у пацієнтів на всіх сходинках лікування і пов'язана із поганим контролем захворювання. Дослідження ATLANTIS показало, що дисфункцію дрібних дихальних шляхів мають до 91 % пацієнтів з астмою. В дрібних дихальних шляхах висока щільність кортикостероїдних та бета2-адренорецепторів, а це означає, що на них можна впливати. Основна задача при цьому — препарати мають досягти цих дрібних дихальних шляхів. Звичайні інгалятори, які генерують частинки розміром більше 2 мкм, не вирішують проблему дисфункції дрібних дихальних шляхів у пацієнтів з астмою. Інгаляційні пристрої, які продукують ультрадрібні частинки інгаляційних кортикостероїдів окремо або в комбінації з β-агоністами тривалої дії з діаметром менше 2 мкм, мають потенціал для поліпшення довгострокового контролю астми разом з відповідним поліпшенням функції дрібних дихальних шляхів. Фіксована комбінація беклометазону діпропіонату з формотеролом має оптимальну депозицію в дихальних шляхах — на центральну легеневу депозицію приходить 66 %, а на периферичну — 34 % дози, таким чином препарат доставляється як в центральні, так і в периферичні дихальні шляхи і чинить вплив на запалення та бронхоконстрикцію по всій легені. Цьому сприяє технологія MODULITE. Ефективність та безпечність застосування комбінації БДП/Ф (препарат Фостер) в режимі MART підтверджена значною доказовою базою, що і гарантувало її місце в Шляху 1 лікування астми.

**Висновки:** У пацієнтів з астмою відбувається серйозний запальний процес у периферичних дихальних шляхах, що і робить їх основним місцем обструкції при астмі; дисфункція дрібних дихальних шляхів переважає у пацієнтів на всіх сходинках лікування, пов'язана із поганим контролем захворювання, відповідає за затримку повітря, що корелює з поганим контролем астми і передбачає підвищений ризик загострень у пацієнтів. Фіксована комбінація бекламетазон/формотерол в одному інгаляторі (Фостер) — єдина екстрадрібнодисперсна фіксована комбінація ІКС/ТДБА, що досягає дрібних дихальних шляхів; фіксована комбінація БДП/формотерол в режимі MART забезпечує значне зниження частоти тяжких ускладнень, госпіталізацій, викликів швидкої допомоги та зменшує кількість курсів системних кортикостероїдів.

**Ключові слова:** астма, дрібні дихальні шляхи, комбінована терапія.

Поточні рекомендації лікування бронхіальної астми (БА) базуються на рівні контролю астми, а не на тяжкості захворювання.

Незважаючи на те, що рандомізовані контрольовані дослідження показують можливості досягнення контролю астми [9, 35], реальна практика за останні 20 років свідчить, що у значній частині пацієнтів астма залишається недостатньо контрольованою [11, 18, 29, 34, 36, 37, 38,

39, 42, 46, 47], включаючи тих, хто отримує лікування у спеціаліста з астми [5, 17], а також пацієнтів з легкою астмою, які регулярно приймають інгаляційні кортикостероїди (ІКС) [15]. Навіть якщо контроль над астмою досягнутий, він не є оптимальним на всіх сходинках лікування астми згідно рекомендацій Глобальної ініціативи з ведення астми (GINA) [29].

І хоча астма вражає все бронхіальне дерево [31], дрібні дихальні шляхи (ДДШ) були визнані основним місцем обмеження потоку повітря як при астмі, так і при ХОЗЛ [12, 14].

Доведено, що у пацієнтів з астмою кількість запальних клітин зазвичай зростає до периферії, кількість тучних клітин, відсоток і хімазо-позитивний фенотип збільшувались в ділянках дрібних дихальних шляхів. Кількість активованих еозинофілів була значно більшою в дихальних шляхах із внутрішнім діаметром < 2 мм порівняно з тими, у кого внутрішній діаметр > 2 мм ( $p < 0,05$ ). Таким чином, дрібні дихальні шляхи є основним місцем обструкції при астмі [7, 22, 27].

Тому метою даної роботи було вивчити за даними літератури особливості дисфункції дрібних дихальних шляхів при астмі та оцінити можливості її лікування.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано наукові статті, в яких висвітлювались патофізіологія порушень дрібних дихальних шляхів, її вплив на контроль астми, методи діагностики та фармакологічні методи лікування.

### Результати

В нормі область максимального опору потоку повітря знаходиться в проксимальному відділі (4 - 8 генерація бронхів). Цю область максимального опору можна розглядати як «точку дроселю» дихальних шляхів в маневрі форсованого видиху і вона є основним визначальним фактором об'єму форсованого видиху за першу секунду ( $ОФВ_1$ ,  $FEV_1$ ) та пікової швидкості видиху (ПШВ, PEF). Основна маса гладких м'язів у бронхіальному дереві знаходиться в бронхах цих генерацій, і будь-які швидкі зміни опору в цій частині дихальних шляхів будуть відображатись значними змінами в ПШВ та  $ОФВ_1$ .

Спазм та розслаблення гладких м'язів в цих проксимальних генераціях дихальних шляхів роблять основний внесок у варіабельність, зворотність та індуцибельність обструкції повітряного потоку, що використовується для діагностики астми [20].

Дихальні шляхи з внутрішнім діаметром < 2 мм, які не містять хрящ у своїх стінках і простягаються з 8-ї генера-

ції дихальних шляхів до периферії легені, разом називаються «дрібні дихальні шляхи». У порівнянні з великими (діаметр > 2 мм) дихальними шляхами, площа поверхні поперечного перерізу та об'єм у малих дихальних шляхів набагато більші, але сприяють лише 10 % загального опору дихальних шляхів. Дрібні дихальні шляхи займають переважну більшість загальної площі легень: якщо на великі дихальні шляхи приходиться 290  $см^2$ , то на дрібні — 140  $м^2$ .

Дрібні дихальні шляхи в дистальних відділах бронхів називають тихою зоною, оскільки їх важко оцінити та лікувати у пацієнтів з астмою, коли хвороба не контролюється оптимальним чином, але показники  $ОФВ_1$  відносно нормальні та є непропорційна дисфункція дрібних дихальних шляхів (ДДШ).

Це окремий фенотип? Або чутливий індикатор раннього захворювання?

ДДШ відповідає за затримку повітря — утворення так званих «повітряних пасток», що корелює з поганим контролем астми [16, 26] і передбачає підвищений ризик загострень у пацієнтів [10].

Методи дослідження ДДШ (табл.1):

ДДШ часто зустрічається при астмі незалежно від рівню контролю захворювання. Огляд 15 публікацій, де аналізувались показники спірометрії, бодіплетизмографії, імпульсної осцилометрії, тесту багаторазового вимивання дихання (multiple-breathing washout, MBW, вимірює ефективність змішування газів у легенях; результати MBW виявляють ранне порушення функції легень і патологію периферичних дихальних шляхів) показав, що ДДШ дуже поширена при астмі, навіть у пацієнтів з легшою формою БА. Враховуючи клінічний вплив захворювання дрібних дихальних шляхів, його присутність не слід недооцінювати або не помічати як частину щоденного лікування пацієнтів з астмою [44].

Переважаюча розповсюдженість ДДШ була доведена і в обсерваційному когортному дослідженні

Таблиця 1. Методи дослідження ДДШ [26]

Метод дослідження	Що вимірює	Параметри
Спірометрія	Динамічні об'єми та потоки	СОШ 25-75%, МОШ 50,75% ФЖЕЛ, ФЖЕЛ/ЖЕЛ
Бодіплетизмографія	Обструкція дихальних шляхів та повітряні пастки	ФЗЕЛ, ЗОЛ, ЗОЛ/ЗЕЛ
Методика вимивання азоту при однократному та багаторазовому вдиху*	Повітряні пастки та неоднорідність вентиляції	Функціональна залишкова ємність, відношення об'єму закриття до життєвої ємності, відношення залишкового об'єму до загальної ємності легень, $FEF50\%$ (немає $\uparrow$ ) $S_{act}$ , $S_{cond}$
Імпульсна осцилометрія*	Обструкція дихальних шляхів та ємність	R5-R20, площа реактивного опору під кривою, реактивний опір при 5 Гц, резонансна частота (R5-R20, AX, X5, Fres)
Езофагальний балон (комплаєнс)*	Закриття дрібних дихальних шляхів	Об'єм закриття та динамічний комплаєнс
FeNO*	Запалення дихальних шляхів	Альвеолярна фракція оксиду азоту
Рентген*	Повітряні пастки та регіональний розподіл	КТ високої роздільної здатності — повітряні пастки
Бронхоскопія*	Опір дихальних шляхів та запалення	Трансbronхіальна біопсія, БАЛ
Дослідження індукованої мокротини*	Запалення дихальних шляхів	Клітинний і цитокиновий профіль мокротини пізньої фази

ФЖЕЛ (FVC) — форсована життєва ємність легень, СОШ25-75% — середня об'ємна швидкість видиху на рівні 25-75% ФЖЕЛ, МОШ50, МОШ75 (FEF50, FEF 75) — миттєві об'єми швидкості видиху на рівнях 50,75% ФЖЕЛ, ЖЕЛ (VC) — життєва ємність легень, ФЗЕЛ (FRC) — функціональна залишкова ємність легень, ЗОЛ (RV) — залишковий об'єм легені, ЗЕЛ (TLC) — загальна ємність легень

у хворих з легкою, помірною та тяжкою стабільною астмою за участю 773 пацієнтів. Контрольна група — 99 пацієнтів, набрані в період з 30 червня 2014 року по 3 березня 2017 року у 29 центрах. В 9 країнах світу (дослідження ATLANTIS — Assessment of small Airways involvement In asthma (Оцінка ураження дрібних дихальних шляхів при астмі)) показало, що ДДДШ мають до 91 % пацієнтів з астмою. Якщо на першій-другій сходинках (згідно GINA) значного порушення дрібних дихальних шляхів може і не бути, то при збільшенні тяжкості астми, тривалості захворювання збільшуються вираженість порушень та ризик загострень. При наявності ДДДШ загострення більш тяжкі, контроль астми та статус здоров'я є гіршими [8].

Ретроспективний аналіз оцінки ступеня ДДДШ у пацієнтів з астмою, які лікувались амбулаторно на рівні первинної медичної допомоги за рахунок стандартної терапії та мали функціональне обстеження (спірометрія та імпульсна осцилометрія), показав, що на 2–4 сходинках лікування від 64 до 70 % хворих мали відхилення опору периферичних дихальних шляхів. Тобто у 2/3 пацієнтів були порушення на рівні дрібних дихальних шляхів [6].

Така статистика досить сумна, але на щастя, в дрібних дихальних шляхах висока щільність кортикостероїдних та  $\beta_2$ -адренорецепторів (табл. 2). А це означає, що на них можна впливати. Тому основна ціль терапії астми — досягти дрібних дихальних шляхів.

**Таблиця 2. Щільність кортикостероїдних та  $\beta_2$ -адренорецепторів в дихальних шляхах (ДШ) [40, 41]**

Параметри	Великі ДШ	Дрібні ДШ
Внутрішній діаметр	> 2 mm	≤ 2 mm
Площа поверхні	Невелика	Велика
Щільність кортикостероїдних рецепторів	Висока	Висока
Щільність $\beta_2$ -адренорецепторів	Низька	Висока

Не лише наявність та щільність рецепторів визначає ефективність інгаляційної терапії.

Одним із головних фізичних параметрів ефективності інгаляційного пристрою є депозиція (розподіл) препарату. Вона коливається при використанні різних засобів доставки в межах від 4 до 60 % від відміреної дози. Субстанція, що інгалюється, неоднорідна. У процесі розпилення потік частинок з певною швидкістю прямує у дихальні шляхи.

Великі частинки, розміром 5–10 мікрон, рухаються у бік бронхіального дерева, у процесі руху під впливом сили тяжіння осідають на стінках верхніх дихальних шляхів, у ротоглотці, сприяючи розвитку небажаних проявів інгаляційної терапії — місцевих (орофарингеальних та ін.) та загальних (ковтаються, потрапляють у загальний кровообіг) системних ефектів.

Таким чином, великі частинки осідають в основному

в ротоглотці, гортані та трахеї, середнього розміру частинки (2–5 мікрон) — осідають у нижніх дихальних шляхах, дрібні — (0,5–2 мкм) — досягають альвеол, а найдрібніші — (менше 0,5 мкм) не затримуються в легенях та видихаються. Тому нас цікавлять частки середнього та дрібного діаметру. Чим більше їх у суміші, тим більша респірабельна фракція [43].

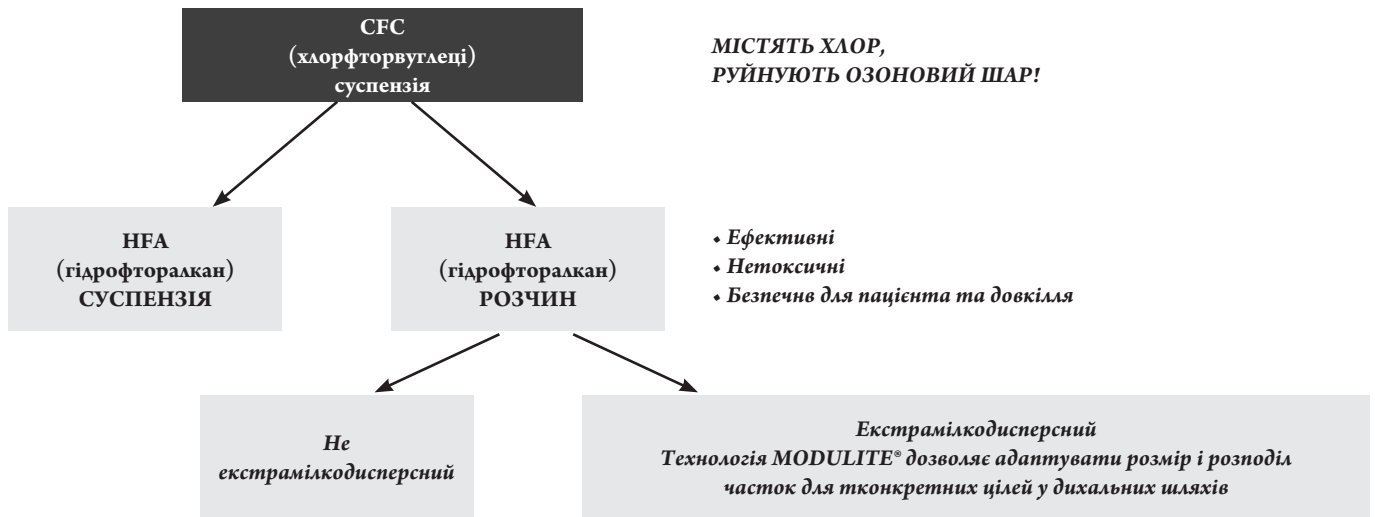
Чим дрібніші частки аерозолі, тим довше вони залишаються в потоці повітря, що вдихається, і тим глибше проникають в дихальні шляхи. Повільний глибокий вдих збільшує масу аерозолі, що осідає в дистальних відділах легень, а затримка дихання в кінці вдиху збільшує масу аерозолі, що осів на стінках дрібних бронхів і бронхіол.

На легеневу депозицію впливають фактори, що залежать як від людини (будова дихальних шляхів, техніка інгаляції, контроль за вдихом, час затримки дихання, обструкція дихальних шляхів), так і властивості речовини, що інгалюється (зокрема, середній масовий аеродинамічний діаметр (MMAD), щільність частинок, заряд частинки, ліпофільність, гігроскопія, тривалість і швидкість хмари). Основний чинник, їх визначальний — розмір часток аерозолі [24, 25, 45].

В перших дозованих аерозольних інгаляторах газом-наповнювачем були хлорфторвуглеці (ХФВ (CFC)). Вони безпечні для людини, інертні, не спалахують, не мають неприємного запаху та смаку, відмінні розчинники, у них стабільна, хімічно неактивна (не вступають у взаємодію з діючою речовиною) нетоксична молекула. Однак у складі вони містять атоми хлору. При вивільненні дози з інгалятора пропелент виділяється в атмосферу, випаровується, досягає стратосфери, де на висоті 15–30 км над поверхнею Землі розташовується озоновий шар, який відіграє роль своєрідного щита, що захищає нашу планету від високоактивного ультрафіолетового випромінювання Сонця. Абсорбуючи енергію Сонця, озоновий шар впливає на температуру атмосфери. Він знаходиться в динамічній рівновазі — постійно руйнується та утворюється, концентрація озону постійно змінюється та різна на різних ділянках. Під впливом сонячної енергії молекули палива розщеплюються, вивільняються атоми хлору, які вступають у реакцію з озоном і розщеплюють його, тим самим виснажуючи озоновий шар.

Тому в 1987 році Протоколом угоди міжнародної конференції, організованої в рамках Програми з навколишнього середовища ООН, став Монреальський Протокол щодо речовин, що руйнують озоновий шар, згідно з яким було започатковано припинення використання і потім припинення виробництва хлорфторвуглецевих речовин, у тому числі й у фармацевтичній промисловості.

Єдиними речовинами, здатними замінити ХФВ було визнано гідрофтороалкани (ГФА (HFA)). Вони



Адаптовано з Nocolini et al. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4(5) 855-864

**Рис. 1.** Еволюція пропелентів в дозованих аерозольних інгаляторах.

не руйнують озоновий шар і в 6 разів менше впливають на глобальне потепління, ніж їхні попередники (рис. 1).

У безфреонових дозованих аерозольних інгаляторах (ДАІ), де сурфактант був усунений, інгалят залишився у вигляді суспензії (флутиказону пропіонат, тріамсинолону ацетонід, мометазону фуроат), а в тих, у яких для розчинення сурфактантів застосовувалися додаткові реактиви — у вигляді розчину (беклометазону пропіонат, флунізолід).

Технологія MODULITE® на основі ГФА здатна адаптувати та модулювати важливі характеристики генерованої аерозольної хмари.

Характеристики аерозольних хмар, модифіковані MODULITE®, відносяться до розміру частинок препарату та кількості препарату, доступного в цільовому місці після вдихання, тобто ця технологія здатна адаптувати кількість і якість утворених аерозольних хмар.

Порівняно з існуючими пристроями, MODULITE® пропонує важливі переваги з точки зору продуктивності доставки: покращений розподіл ліків у легенях і оптимізований процес активації ліків, визначений як рівномірна доставка дози та висока відтворюваність від дози до дози.

Технологія платформи Chiesi MODULITE дозволяє адаптувати розмір і розподіл часток для конкретних цілей в дихальних шляхах. Завдяки рецептурі розчину цю технологію можна використовувати для виробництва екстрадрібнодисперсних аерозолів, таких як фіксована комбінація беклометазону дипропіонату з формотеролом (БДП/Ф), яка забезпечує однорідний розподіл двох активних препаратів по всій поверхні бронхіального дерева.

Технологія допомагає оптимізувати тривалість і швидкість потоку аерозолю, що призводить до кращої координації між активацією пристрою та вдихом, зменшення відкладення в ротоглотці і глибшого проникнення в бронхіальне дерево.

Заміна газу-носія на гідрофлюороалкан та застосування для розчинення сурфактанту етанолу призвели до створення аерозолю з дрібнішими частинками. Якщо у ХФВ БДП перебувають частинки розміром 3,5–4 мкм, то у ГФА — 1,1 мкм, частка респірабельних частинок у ХФВ-БДП становить 30–40 %, тоді як у ГФА-БДП — близько 60 % (Leach, 1998).

Математична модель, що встановлює зв'язок між розміром частинок і місцем їх розподілу в дихальних шляхах, а також використання експериментальної моделі верхніх дихальних шляхів продемонстрували, що частинки, утворені безфреоновим ДАІ, переважно досягають дистальних відділів бронхів, а частинки, що вивільнюються з ХФВ-інгалятора, осідають головним чином у ротоглотці.

Зниження орофарингеальної депозиції відповідно знижує ризик небажаних проявів терапії. М'язова сила, необхідна для розпилення ГФА-БДП, в 3 рази менше, ніж для ХФВ ДАІ. Тривалість розпилення ГФА-БДП більша (250 мсек) порівняно з ХФВ-БДП (150 мсек). Більш дрібні частки та тривалий період розпилення ГФА-БДП дозволяють досягти більш дистального розподілу препарату у дихальних шляхах навіть у пацієнтів із труднощами координації [1–4].

Ультрадрібні розміри частинок аерозолю безфреонового БДП забезпечують рівномірний розподіл препарату протягом бронхіального дерева, до дрібних бронхіол, що дозволяє знизити дозу препарату проти ХФВ-БДП зі збе-

реженням ефективності, порівнянної з такою для ХФВ-флутиказону.

Таким чином, зміна фізико-хімічних властивостей інгаляту призвела до зміни його характеристик: за рахунок зменшення розміру частинок аерозолі значно підвищилися легенева депозиція та ефективність препарату; знизилася орофарингеальна депозиція — зменшилась кількість місцевих небажаних реакцій, системних проявів, що виникають внаслідок всмоктування препарату з ротової порожнини. Зміна фізико-хімічних властивостей призвела до необхідності перегляду доз інгаляційних кортикостероїдів, що доставляють за допомогою ГФА-ДАІ (беклометазону дипропіонату) — у новому формулюванні він ефективний у половинній дозі щодо свого ХФВ попередника.

Дозовані аерозольні інгалятори, що працюють на гідрофторалканах, мають покращені характеристики шлейфу: більшу фракцію дрібних частинок і тепліші шлейфи зі зниженою силою та швидкістю [13]. Разом це дає можливість уникнути рефлекторного переривання вдиху та покращити відкладення вдихуваних препаратів в легенях [21].

Однак у гідрофторалканових дозованих інгаляторів існують помітні відмінності у властивостях пристрою. Порівнювали тривалість, швидкість, силу та температуру двох комбінацій інгаляційних кортикостероїдів з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії: БДП/формотерол 100/6 мкг та флутиказон/сальметерол 125/25 мкг. Тривалість шлейфу була більша, а швидкість струменю менша у комбінації БДП/формотерол, що обумовлювало його крашу легеневої депозиції [23].

Беклометазону 17, 21-дипропіонат (БДП) — кортикостероїд із місцевою активністю та високою безпекою, застосовується в лікуванні астми з 1972 року. БДП є «проліками», тобто, сам по собі не є активною речовиною. На рівні ротоглотки препарат осідає та проковтується у неактивному стані, що не супроводжується побічними місцевими та системними ефектами. Після інгаляції вже у легенях утворюється активний метаболіт, що надає потужну місцеву протизапальну дію — беклометазон 17-монопропіонат (В-17-МП), при цьому також утворюються ще 2 неактивні метаболіти — беклометазон 21-монопропіонат та беклометазон. При подальшому всмоктуванні з легенів препарат метаболізується у беклометазону-15-монопропіонат із слабкою активністю.

«Проліки» БДП має низьку спорідненість — 53 тоді як його активний метаболіт В-17-МП — високу — 1345, чим забезпечує більшу частину (якщо не всю) його клінічної активності.

БДП/Ф ГФА є винятковим розчином, в якому доза БДП в 2,5 рази нижча, ніж в БДП ХФВ (100 мкг на активність замість 250 мкг не екстрадрібнодисперсного беклометазону).

Зниження номінальної дози БДП разом із екстрадрібно розміром часток дозволяє досягти подібної дози препарату в нижніх дихальних шляхах, при цьому менше препарату відкладається у верхніх та покращується співвідношення ефективність/безпека.

Порівняльне дослідження за участю 8 здорових добровольців, 8 пацієнтів із стійкою астмою (ОФВ<sub>1</sub> ~70 % від прогнозованого) та 9 пацієнтів з ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> ~44 % від повинних), які отримали одну разову дозу міченого технецієм-99m БДП/Ф 400/24 мкг, показало, що середнє відкладення в легенях становило 34 % відносно номінальної дози у здорових людей і 31 % у пацієнтів з астмою, що свідчить про те, що захворювання не впливає на доставку препарату в *locus morbi* [17].

Звичайні інгалятори, які генерують частинки розміром більше 2 мкм, не вирішують проблему дисфункції дрібних дихальних шляхів у пацієнтів з астмою. Інгаляційні пристрої, які продукують ультрадрібні частинки інгаляційних кортикостероїдів окремо або в комбінації з  $\beta$ -агоністами тривалої дії з діаметром менше 2 мкм мають потенціал для поліпшення довгострокового контролю астми разом із відповідним поліпшенням функції дрібних дихальних шляхів. Такі препарати стануть в нагоді пацієнтам з фенотипом дисфункції дрібних дихальних шляхів.

Фіксована комбінація беклометазону дипропіонату з формотеролом має оптимальну депозицію в дихальних шляхах — на центральну легенева депозицію приходить 66 %, а на периферичну — 34 % дози, таким чином препарат доставляється як в центральні, так і в периферичні дихальні шляхи і чинить вплив на запалення та бронхоконстрикцію по всьому бронхіальному дереву [19].

Суттєвим моментом є також свідчення, що використання спейсера, який зазвичай сприяє більш ефективній легеневої депозиції і може призвести до збільшення системного впливу ліків, не потребує зниження терапевтичної дози у випадку фіксованої комбінації беклометазону пропіонату. Результати дослідження довели, що використання екстрадрібнодисперсного БДП/формотеролу зі спейсером показує лише незначне збільшення легеневої депозиції з піком концентрації препарату в плазмі [19].

Фіксовані комбінації ІКС з формотеролом вже з 2014 року пропонувались GINA для прийому за потребою, спочатку починаючи з третьої сходинки, а з 2019 — на всьому ескалаторі. Насьогодні — стратегія із застосування в якості протизапального препарату для зменшення симптомів та в режимі MART (*Maintenance and Reliever Therapy*, режим підтримуючої та полегшувальної терапії одним інгалятором) (ШЛЯХ 1) є переважною опцією.

Ефективність та безпечність застосування комбінації БДП/Ф в режимі MART підтверджена значною доказо-

вою базою, що і гарантувало її місце в ШЛЯХУ 1 лікування астми.

Серед них можна виділити велике мультицентрове дослідження професора Рарі та співаторів. В порівнянні із стандартним на той час режимом лікування ІКС/тривалої дії  $\beta_2$ -агоніст (беклометазон/формотерол 100/6 мкг 1 вдих 2 рази на день плюс короткої дії  $\beta_2$ -агоніст (сальбутамол) в якості rescue medication (при потребі), режим MART, в якому замість сальбутамолу для зменшення симптомів до тієї ж базисної терапії додавали ту же фіксовану комбінацію, достовірно збільшував час до першого важкого загострення, порівняно із підтримуючою терапією комбінацією беклометазон/формотерол та при потребі сальбутамол (209 днів проти 134х), зменшились тяжкі наслідки астми: тяжкі загострення, курси системних кортикостероїдів, госпіталізації та звернення за невідкладною допомогою [32].

Пряме порівняльне дослідження двох комбінацій ІКС/формотерол, які рекомендовані GINA на ШЛЯХУ 1 (БДП/формотерол та будесонід/формотерол), фаза III, міжнародне, мультицентрове, подвійне сліпе, контролюєме за допомогою 2-х плацебо, рандомізоване, в 2-х паралельних групах, контрольоване дослідження, пряме порівняння фіксованих комбінацій беклометазон/формотерол та будесонід/формотерол, у пацієнтів з помірною та тяжкою астмою показало, що фіксована комбінація беклометазону та формотеролу в гідрофторалкановому дозованому інгаляторі під тиском Modulite еквівалентна наявній на ринку комбінації будесоніду та формотеролу з точки зору ефективності та профілю переносимості [33].

Найкраща характеристика ефективності та безпечності будь-якого препарату або схеми лікування — досвід їх застосування в реальній клінічній практиці.

Порівняння трьох фіксованих комбінацій ІКС з тривалої дії  $\beta_2$ -агоністами, які були призначені пацієнтам із астмою на рівні надання первинної медичної допомоги, показало, що в групі, яка приймала беклометазон/формотерол:

- спостерігалася значно більша частка контрольованих пацієнтів у порівнянні з групою будесонід/формотерол та флутиказону пропіонат/сальметерол (57 % проти 36 %,  $p = 0,031$ );
- контроль астми був значно кращим в групі, яка отримувала екстрадрібнодисперсний розчин (комбінація беклометазон/формотерол в дозованому аерозольному інгаляторі) порівняно з групами, які отримували сухопорошкові комбінації (будесонід/формотерол та флутиказон/сальметерол), вірогідно, за рахунок екстрадрібнодисперс-

ної формули;

- БДП/Формотерол в екстрадрібнодисперсному дозованому інгаляторі сприяв також зменшенню використання ліків для зменшення симптомів, яке було значно нижчим у хворих, які його отримували.
- Середня добова доза ІКС була значно нижчою знову ж в групі екстрадрібнодисперсного БДП/Ф, що свідчить про загальне кращий контроль астми за допомогою меншого навантаження стероїдами.

Цікаві дані були отримані в групі курців, а таких було 35 %. Відсоток пацієнтів з контрольованою астмою також був чисельно більше в групі БДП/формотерол (60 % проти 42 % при прийомі препаратів порівняння), що свідчить про те, що клінічна ефективність цього препарату зберігається також у цій специфічній когорті [28].

Рекомендації щодо дозування для дорослих віком від 18 років:

- рекомендована підтримуюча доза становить 1 інгаляцію двічі на день (одна інгаляція вранці та одна інгаляція ввечері);
- пацієнти повинні зробити 1 додаткову інгаляцію за потреби у відповідь на симптоми;
- якщо симптоми не зникають через кілька хвилин, слід зробити ще додаткову інгаляцію;
- максимальна добова доза — 8 інгаляцій (прийом за потребою + підтримуюча терапія).

#### Висновки:

- У пацієнтів з астмою відбувається серйозний запальний процес у периферичних дихальних шляхах, що і робить їх основним місцем обструкції при астмі.
- Дисфункція дрібних дихальних шляхів переважає у пацієнтів на всіх сходах лікування, пов'язана із поганим контролем захворювання, відповідає за затримку повітря — утворення повітряних пасток, що корелює з поганим контролем астми і передбачає підвищений ризик загострень у пацієнтів.
- Враховуючи клінічний вплив захворювання дрібних дихальних шляхів, його присутність не слід недооцінювати або не помічати як частину щоденного лікування пацієнтів з астмою.
- Фіксована комбінація беклометазон/формотерол в одному інгаляторі (Фостер) — єдина екстрадрібнодисперсна фіксована комбінація ІКС/ТДБА, що досягає дрібних дихальних шляхів.
- БДП/формотерол в режимі MART забезпечує значне зниження частоти тяжких ускладнень, госпіталізацій, викликів швидкої допомоги та зменшує кількість курсів системних кортикостероїдів.

## SMALL AIRWAY DYSFUNCTION AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION IN ASTHMA

Yu. I. Feshchenko, M. O. Polianska

State Organization "F. G. Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**Abstract. Background.** Although randomized controlled trials have shown that asthma control is an achievable goal, real-life studies over the past 20 years have shown that asthma remains poorly controlled in a significant proportion of patients, even among those receiving treatment at asthma specialist, and in patients with mild asthma who regularly take inhaled corticosteroids. Even when asthma control is achieved, it is not optimal on all GINA steps. The small airways have been recognized as the primary site of airflow limitation in asthma.

**The aim of the work:** to study, according to the literature, the peculiarities of the dysfunction of the small airways in asthma and to evaluate the possibilities of its treatment.

**Materials and methods.** Scientific articles that covered the pathophysiology of small airways disorders, their impact on asthma control, diagnostic methods, and pharmacological treatment methods were analyzed.

**The results.** Airways with an internal diameter < 2 mm, which do not contain cartilage in their walls and extend from the 8th generation of the airways to the periphery of the lung, are collectively called "small airways". They are called the QUIET ZONE because they are difficult to assess and treat in patients with asthma who are not optimally controlled but have relatively normal FEV<sub>1</sub> and disproportionate small airways dysfunction (SAD). Predominant in patients at all stages of treatment, associated with poor disease control. The ATLANTIS study showed that up to 91 % of patients with asthma have. The small airways have a high density of corticosteroid and  $\beta_2$ -adrenoceptors, which means that they can be influenced. The main task is that the drugs should reach these small airways. Conventional inhalers that generate particles larger than 2  $\mu$ m do not address the problem of SAD in patients with asthma. Inhaler devices that produce ultrafine particles of inhaled corticosteroids alone or in combination with long-acting  $\beta$ -agonists with a diameter of less than 2  $\mu$ m have the potential to improve long-term asthma control along with a corresponding improvement in small airway function. The fixed combination of beclomethasone dipropionate with formoterol has optimal deposition in the respiratory tract — central pulmonary deposition accounts for 66 %, and peripheral — 34 % of the dose, thus the drug is delivered to both the central and peripheral respiratory tracts and affects inflammation and bronchoconstriction throughout the lungs. This is facilitated by MODULITE technology. The effectiveness and safety of the use of the BDP/F combination (Foster) in MART regimen is confirmed by a significant evidence base, which guaranteed its place in the Track1 treatment of asthma.

**Conclusions:** Patients with asthma have a serious inflammatory process in the peripheral airways, which makes them the main site of obstruction in asthma; SAD predominates in patients at all stages of asthma, is associated with poor disease control, is responsible for air trapping, correlates with poor asthma control, and predicts an increased risk of exacerbations in patients. The fixed combination of beclomethasone/formoterol in one inhaler (Foster) is the only extrafinely dispersed fixed combination of ICS/LABA that reaches the small airways; the fixed combination of BDP/Formoterol in the MART regimen provides a significant reduction in the frequency of severe complications, hospitalizations, emergency calls, and reduces the number of courses of systemic corticosteroids.

**Key words:** asthma, small airways, combined therapy.

## ДИСФУНКЦИЯ МЕЛКИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ АСТМЕ

Ю. И. Фещенко, М. А. Полянская

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им.Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

**Резюме. Обоснование.** Несмотря на то, что рандомизированные контролируемые исследования показали, что контроль астмы является достижимой целью, реальные исследования за последние 20 лет свидетельствуют, что у значительной части пациентов астма остается недостаточно контролируемой, даже у тех, кто получает лечение у специалиста по астме, а также у пациентов с легкой астмой, регулярно принимающих ингаляционные кортикостероиды. Даже если контроль над астмой достигнут, он не является оптимальным на всех ступенях GINA. Мелкие дыхательные пути были признаны главным местом ограничения потока воздуха при астме.

**Цель работы:** изучить по данным литературы особенности дисфункции мелких дыхательных путей при астме и оценить возможности ее лечения.

**Материалы и методы.** Проанализированы научные статьи, в которых освещались патофизиология нарушений мелких дыхательных путей, ее влияние на контроль астмы, методы диагностики и фармакологические методы лечения.

**Результаты.** Дыхательные пути с внутренним диаметром < 2 мм, не содержащие хрящ в своих стенках и простирающиеся с 8-й генерации дыхательных путей к периферии легкого, вместе называются «мелкие дыхательные пути». Их называют ТИХОЙ ЗОНОЙ, поскольку их трудно оценить и лечить у пациентов с астмой, когда болезнь не контролируется оптимальным образом, но показатели ОФВ<sub>1</sub> относительно нормальные и имеется непропорциональная дисфункция мелких дыхательных путей (ДДДШ). ДДДШ преобладает у пациентов на всех ступенях лечения и связана с плохим контролем заболевания. Исследование ATLANTIS показало, что дисфункцию мелких дыхательных путей имеют до 91 % пациентов с астмой. В мелких дыхательных путях высока плотность кортикостероидных и  $\beta_2$ -адренорецепторов, а это значит, что на них можно влиять.

**Основная задача** — препараты должны достичь этих мелких дыхательных путей. Обычные ингаляторы, генерирующие частицы размером более 2 мкм, не решают проблему дисфункции мелких дыхательных путей у пациентов с астмой. Ингаляционные устройства, продуцирующие ультрамелкие частицы ингаляционных кортикостероидов по отдельности или в комбинации с  $\beta$ -агонистами длительного действия диаметром менее 2 мкм, имеют потенциал для улучшения долгосрочного контроля астмы вместе с соответствующим улучшением функции мелких дыхательных путей. Фиксированная комбинация беклометазона дипропионата с формотеролом имеет оптимальную депозицию в дыхательных путях — на центральную легочную депозицию приходится 66 %, а на периферическую — 34 % дозы, таким образом препарат доставляется как в центральные, так и в периферические дыхательные пути и оказывает влияние на бронхоконстрикцию по всему легкому. Этому способствует разработка MODULITE. Эффективность и безопасность применения комбинации БДП/Ф (препарат Фостер) в режиме MART подтверждена значительной доказательной базой, что гарантировало ее место в Пути 1 лечения астмы.

**Висновки.** У пацієнтів з астмою існує серйозний запальний процес в периферических дихальних путях, що і робить їх основним місцем обструкції при астмі. Дисфункція малих дихальних шляхів переважає у пацієнтів на всіх ступенях лікування, пов'язана з поганим контролем захворювання, відповідає за затримку повітря, корелює з поганим контролем астми і передбачає підвищений ризик обострень у пацієнтів. Фіксована комбінація бекламетазон/формотерол в одному інгаляторі (Фостер) — єдиний екстремальнодисперсна фіксована комбінація ІКС/ТДБА, досягаюча малих дихальних шляхів. Фіксована комбінація БДП/формотерол в режимі MART забезпечує значительне зниження частоти тяжких ускладнень, госпіталізацій, викликів скорий допомоги і зменшує кількість системних кортикостероїдів.

**Ключові слова:** астма, дихальні шляхи, комбінована терапія.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко ЮІ, Яшина ЛА, Полянская МА. Гидрофлуоралкан — новый газ-носитель: оптимизация ингаляционной терапии. Астма та алергія. 2004; 3-4:74-78.
2. Фещенко ЮІ, Яшина ЛА, Полянская МА. Оптимизация ингаляционной терапии бронхиальной астмы за счет модернизации физико-химических свойств ингалята. Мистецтво лікування. 2005;1:28-36.
3. Фещенко ЮІ, Яшина ЛА, Полянская МА, Гумениук ГА. Ингаляционная терапия в пульмонологии. Рациональна фармакотерапія. 2007;2(3):34-37.
4. Фещенко ЮІ, и др. Оптимизация ингаляционной терапии за счет современных технологий в доставочных устройствах. Астма та алергія. 2004;1-2: 28-37.
5. Adachi M, Hozawa S, Nishikawa M, Yoshida A, Jinnai T, Tamura G. Asthma control and quality of life in a real-life setting: a cross-sectional study of adult asthma patients in Japan (ACQUIRE-2). J Asthma. 2019;56(9):1016-1025. doi:10.1080/02770903.2018.1514628.
6. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109(3):185-189.e2. doi: 10.1016/j.anai.2012.06.022.
7. Balzar S, Chu HW, Strand M, Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(5):431-9. doi: 10.1164/rccm.200407-949OC.
8. Baraldi F, Alfano F, Contoli M, Papi A. Small Airway Disease in Asthma: Why is it so Important? Arch Bronconeumol. 2022;58(6):471-473. doi: 10.1016/j.arbres.2022.02.003.
9. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(8):836-44. doi: 10.1164/rccm.200401-033OC.
10. Bjermer L. The role of small airway disease in asthma. Curr Opin Pulm Med. 2014;20(1):23-30. doi: 10.1097/MCP.000000000000018.
11. Braidó F, Brusselle G, Guastalla D, Ingrassia E, Nicolini G, Price D, et al.; LIAISON Study Group. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. Respir Res. 2016;17(1):51. doi: 10.1186/s12931-016-0374-z.
12. Braidó F, Scichilone N, Lavorini F, Usmani OS, Dubuske L, Boulet LP, et al.; Interasma Executive Board; WAO Board of Directors; ARIA; GA<sup>2</sup>LEN. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN). Asthma Res Pract. 2016;2:12. doi: 10.1186/s40733-016-0027-5.
13. Brambilla G, Church T, Lewis D, Meakin B. Plume temperature emitted from metered dose inhalers. Int J Pharm. 2011;405(1-2):9-15. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.11.037.
14. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. Eur Respir Rev. 2011;20(119):23-33. doi: 10.1183/09059180.00010410.
15. Caminati M, Vaia R, Furci F, Guarnieri G, Senna G. Uncontrolled Asthma: Unmet Needs in the Management of Patients. J Asthma Allergy. 2021;14:457-466. doi: 10.2147/JAA.S260604.
16. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Bagnasco D, Comberiat P, Berti A. Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison. Clin Mol Allergy. 2021;19(1):7. doi: 10.1186/s12948-021-00147-8.
17. De Backer W, Devolder A, Poli G, Acerbi D, Monno R, Herpich C, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010;23(3):137-48. doi: 10.1089/jamp.2009.0772.
18. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. Eur Respir Rev. 2012;21(123):66-74. doi: 10.1183/09059180.00008111.
19. Fabbri LM, Nicolini G, Scichilone N, Bizzi A, Papi A. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. Ther Clin Risk Manag. 2008;4(5):855-64. doi: 10.2147/tcrm.s3126.
20. Francis Thien. Measuring and imaging small airways dysfunction in asthma. Asia Pac Allergy. 2013;3(4):224-30. doi: 10.5415/apallergy.2013.3.4.224.

## REFERENCES

1. Feshchenko YI, Yashina LA, Polianskaya MA. Gidrofluoralkane — novyy gaz-nositel': optimizatsiya ingyalyatsionnoy terapii (Hydrofluoroalkane — a new carrier gas: optimization of inhalation therapy). Asthma and allergy. 2004;3-4:74-78.
2. Feshchenko YI, Yashina LA, Polianskaya MA. Optimizatsiya ingyalyatsionnoy terapii bronkhial'noy astmy za schet modernizatsii fiziko-khimicheskikh svoystv ingyalyat (Optimization of inhalation therapy for bronchial asthma by modernizing the physicochemical properties of the inhalate). Mistetstvo likuvannya. 2005;1:28-36.
3. Feshchenko YI, Yashina LA, Polianskaya MA, Gumeniuk GL. Inгыalyatsionnaya terapiya v pul'monologii (Inhalation therapy in pulmonology). Ratsional'na farmakoterapiya. 2007;2(3):34-37.
4. Feshchenko YI, i dr. Optimizatsiya ingyalyatsionnoy terapii za schet srovennykh tekhnologiy v dostavochnykh ustroystvakh (Optimization of inhalation therapy through modern technologies in delivery devices). Asthma and allergy. 2004;1-2:28-37.
5. Adachi M, Hozawa S, Nishikawa M, Yoshida A, Jinnai T, Tamura G. Asthma control and quality of life in a real-life setting: a cross-sectional study of adult asthma patients in Japan (ACQUIRE-2). J Asthma. 2019;56(9):1016-1025. doi: 10.1080/02770903.2018.1514628.
6. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109(3):185-189.e2. doi: 10.1016/j.anai.2012.06.022.
7. Balzar S, Chu HW, Strand M, Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(5):431-9. doi: 10.1164/rccm.200407-949OC.
8. Baraldi F, Alfano F, Contoli M, Papi A. Small Airway Disease in Asthma: Why is it so Important? Arch Bronconeumol. 2022;58(6):471-473. doi: 10.1016/j.arbres.2022.02.003.
9. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(8):836-44. doi: 10.1164/rccm.200401-033OC.
10. Bjermer L. The role of small airway disease in asthma. Curr Opin Pulm Med. 2014;20(1):23-30. doi: 10.1097/MCP.000000000000018.
11. Braidó F, Brusselle G, Guastalla D, Ingrassia E, Nicolini G, Price D, et al.; LIAISON Study Group. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. Respir Res. 2016;17(1):51. doi: 10.1186/s12931-016-0374-z.
12. Braidó F, Scichilone N, Lavorini F, Usmani OS, Dubuske L, Boulet LP, et al.; Interasma Executive Board; WAO Board of Directors; ARIA; GA<sup>2</sup>LEN. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN). Asthma Res Pract. 2016;2:12. doi: 10.1186/s40733-016-0027-5.
13. Brambilla G, Church T, Lewis D, Meakin B. Plume temperature emitted from metered dose inhalers. Int J Pharm. 2011;405(1-2):9-15. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.11.037.
14. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. Eur Respir Rev. 2011;20(119):23-33. doi: 10.1183/09059180.00010410.
15. Caminati M, Vaia R, Furci F, Guarnieri G, Senna G. Uncontrolled Asthma: Unmet Needs in the Management of Patients. J Asthma Allergy. 2021;14:457-466. doi: 10.2147/JAA.S260604.
16. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Bagnasco D, Comberiat P, Berti A. Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison. Clin Mol Allergy. 2021;19(1):7. doi: 10.1186/s12948-021-00147-8.
17. De Backer W, Devolder A, Poli G, Acerbi D, Monno R, Herpich C, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010;23(3):137-48. doi: 10.1089/jamp.2009.0772.
18. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. Eur Respir Rev. 2012;21(123):66-74. doi: 10.1183/09059180.00008111.
19. Fabbri LM, Nicolini G, Scichilone N, Bizzi A, Papi A. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. Ther Clin Risk Manag. 2008;4(5):855-64. doi: 10.2147/tcrm.s3126.



21. Gabrio BJ, Stein SW, Velasquez DJ. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int J Pharm.* 1999;186(1):3-12. doi: 10.1016/S0378-5173(99)00133-7.
22. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(1):44-51. doi: 10.1016/S0091-6749(97)70193-3.
23. Johal B, Murphy S, Tuohy J, Marshall J. Plume Characteristics of Two HFA-Driven Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta2-Agonist Combination Pressurized Metered-Dose Inhalers. *Adv Ther.* 2015;32(6):567-79. doi: 10.1007/s12325-015-0219-z.
24. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(6):588-99. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01892.x.
25. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(6):600-12. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01893.x.
26. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):497-506. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70103-1.
27. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):997-1009. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.031.
28. Müller V, Gálffy G, Eszes N, Losonczy G, Bizzi A, Nicolini G, et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm Med.* 2011;11:40. doi: 10.1186/1471-2466-11-40.
29. Neffen H, Chahuán M, Hernández DD, Vallejo-Perez E, Bolívar F, Sánchez MH, et al. Key factors associated with uncontrolled asthma - the Asthma Control in Latin America Study. *J Asthma.* 2020;57(2):113-122. doi: 10.1080/02770903.2018.1553050.
30. Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, et al; MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir Res.* 2012;13(1):50. doi: 10.1186/1465-9921-13-50.
31. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *The Lancet.* 2018;391(10122):783-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1).
32. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):23-31. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70012-2.
33. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM; Inhaled Combination Asthma Treatment versus Symbicort (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J.* 2007;29(4):682-9. doi: 10.1183/09031936.00095906.
34. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med.* 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
35. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(20):1405-11. doi: 10.1056/NEJM199711133372001.
36. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14009. doi: 10.1038/nppcr.2014.9.
37. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):40-7. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.042.
38. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000;16(5):802-7. doi: 10.1183/09031936.00.16580200.
39. Reddel HK, Sawyer SM, Everett PW, Flood PV, Peters MJ. Asthma control in Australia: a cross-sectional web-based survey in a nationally representative population. *Med J Aust.* 2015;202(9):492-7. doi: 10.5694/mja14.01564.
40. Ross J, Metzger, Mark A Krasnow. Genetic control of branching morphogenesis. *Science.* 1999;284(5420):1635-9. doi: 10.1126/science.284.5420.1635.
41. Ross J, Metzgers, Klein OD, Martin GR, Krasnow MA. The branching programme of mouse lung development. *Nature.* 2008;453(7196):745-50. doi: 10.1038/nature07005.
42. Tarraf H, Al-Jahdali H, Al Qaseer AH, Gjurovic A, Haouichat H, Khassawneh B, et al. Asthma control in adults in the Middle East and North Africa: Results from the ESMAA study. *Respir Med.* 2018;138:64-73. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.024.
43. 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):1497-504. doi: 10.1164/rccm.200410-1414OC.
44. Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir Med.* 2016;116:19-27. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.
45. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P; ADMIT Group. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Prim Care Respir J.* 2010;19(1):10-20. doi: 10.4104/pcrj.2009.00062.
20. Francis Thien. Measuring and imaging small airways dysfunction in asthma. *Asia Pac Allergy.* 2013;3(4):224-30. doi: 10.5415/apallergy.2013.3.4.224.
21. Gabrio BJ, Stein SW, Velasquez DJ. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int J Pharm.* 1999;186(1):3-12. doi: 10.1016/S0378-5173(99)00133-7.
22. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(1):44-51. doi: 10.1016/S0091-6749(97)70193-3.
23. Johal B, Murphy S, Tuohy J, Marshall J. Plume Characteristics of Two HFA-Driven Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta2-Agonist Combination Pressurized Metered-Dose Inhalers. *Adv Ther.* 2015;32(6):567-79. doi: 10.1007/s12325-015-0219-z.
24. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(6):588-99. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01892.x.
25. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(6):600-12. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01893.x.
26. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):497-506. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70103-1.
27. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):997-1009. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.031.
28. Müller V, Gálffy G, Eszes N, Losonczy G, Bizzi A, Nicolini G, et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm Med.* 2011;11:40. doi: 10.1186/1471-2466-11-40.
29. Neffen H, Chahuán M, Hernández DD, Vallejo-Perez E, Bolívar F, Sánchez MH, et al. Key factors associated with uncontrolled asthma - the Asthma Control in Latin America Study. *J Asthma.* 2020;57(2):113-122. doi: 10.1080/02770903.2018.1553050.
30. Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, et al; MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir Res.* 2012;13(1):50. doi: 10.1186/1465-9921-13-50.
31. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *The Lancet.* 2018;391(10122):783-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1).
32. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):23-31. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70012-2.
33. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM; Inhaled Combination Asthma Treatment versus Symbicort (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J.* 2007;29(4):682-9. doi: 10.1183/09031936.00095906.
34. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med.* 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
35. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(20):1405-11. doi: 10.1056/NEJM199711133372001.
36. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14009. doi: 10.1038/nppcr.2014.9.
37. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):40-7. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.042.
38. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000;16(5):802-7. doi: 10.1183/09031936.00.16580200.
39. Reddel HK, Sawyer SM, Everett PW, Flood PV, Peters MJ. Asthma control in Australia: a cross-sectional web-based survey in a nationally representative population. *Med J Aust.* 2015;202(9):492-7. doi: 10.5694/mja14.01564.
40. Ross J, Metzger, Mark A Krasnow. Genetic control of branching morphogenesis. *Science.* 1999;284(5420):1635-9. doi: 10.1126/science.284.5420.1635.
41. Ross J, Metzgers, Klein OD, Martin GR, Krasnow MA. The branching programme of mouse lung development. *Nature.* 2008;453(7196):745-50. doi: 10.1038/nature07005.
42. Tarraf H, Al-Jahdali H, Al Qaseer AH, Gjurovic A, Haouichat H, Khassawneh B, et al. Asthma control in adults in the Middle East and North Africa: Results from the ESMAA study. *Respir Med.* 2018;138:64-73. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.024.
43. 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):1497-504. doi: 10.1164/rccm.200410-1414OC.
44. Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir Med.* 2016;116:19-27. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.
45. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P; ADMIT Group. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Prim Care Respir J.* 2010;19(1):10-20. doi: 10.4104/pcrj.2009.00062.

46. Yan BD, Meng SS, Ren J, Lv Z, Zhang QH, Yu JY, et al. Asthma control and severe exacerbations in patients with moderate or severe asthma in Jilin Province, China: a multicenter cross-sectional survey. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):130. doi: 10.1186/s12890-016-0292-3.
47. Zahran HS, Bailey CM, Qin X, Moorman JE. Assessing asthma control and associated risk factors among persons with current asthma — findings from the child and adult Asthma Call-back Survey. *J Asthma.* 2015;52(3):318-26. doi: 10.3109/02770903.2014.956894.
46. Yan BD, Meng SS, Ren J, Lv Z, Zhang QH, Yu JY, et al. Asthma control and severe exacerbations in patients with moderate or severe asthma in Jilin Province, China: a multicenter cross-sectional survey. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):130. doi: 10.1186/s12890-016-0292-3.
47. Zahran HS, Bailey CM, Qin X, Moorman JE. Assessing asthma control and associated risk factors among persons with current asthma - findings from the child and adult Asthma Call-back Survey. *J Asthma.* 2015;52(3):318-26. doi: 10.3109/02770903.2014.956894.

**Цитування:** Фещенко ЮІ, Полянська МО. Дисфункція дрібних дихальних шляхів та можливості її корекції при астмі. *Астма та алергія.* 2023;4:44–53. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-44-53.

**Cited:** Feshchenko YuI, Polianska MO. Small airway dysfunction and the possibility of its correction in asthma. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2023;4:44–53. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-44-53. Ukrainian..

#### Відомості про авторів

##### Ю. І. Фещенко

Академік НАМН України,  
Доктор мед. наук, професор.  
Директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».  
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна,  
E-mail: admin@ifp.kiev.ua  
ORCID ID [orcid.org/0000-0002-4505-8287](https://orcid.org/0000-0002-4505-8287)

##### М. О. Полянська\*

Завідувачка відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».  
Канд. мед. наук.  
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна,  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-0305-7988](https://orcid.org/0000-0003-0305-7988)

#### Information about authors

##### Yu. I. Feshchenko

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
Dr. Med. Sci., Professor.  
Director of the SO «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine».  
10, M. Amosova, Kyiv, 03038, Ukraine.

##### M. O. Polianska

Head of the Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».  
Candidate of Medical Science.  
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 13.11.2023 р.  
Прийнято до друку / Accepted: 30.11.2023 р.