

Dozuotų miltelių inhaliatorių reikšmė šiuolaikiniame astmos ir LOPL gydyme: budesonido ir formoterolio fumarato derinys

THE ROLE OF DRY POWDER INHALERS IN MODERN ASTHMA AND COPD MANAGEMENT: THE COMBINATION OF BUDESONIDE AND FORMOTEROL FUMARATE

SABINA GASPEROVIČ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra vienos dažniausių lėtinių kvėpavimo sistemos ligų, kurioms gydyti dažniausiai skiriami įkvėpiami vaistai. Dozuotų miltelių inhaliatoriai (DMI), rekomenduojami Visuotinėje astmos iniciatyvoje (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) ir Visuotinėje lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvoje (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD), yra tinkami daugeliui pacientų. Veiksmingam DMI dozės tiekimui pakanka 30 l/min. arba daugiau didžiausio įkvėpimo srauto (PIF). Tyrimai rodo, kad astma ir LOPL sergantys pacientai dažniausiai geba pasiekti pakankamą PIF. DMI tiekia pastovią budesonido dozę nepriklausomai nuo aplinkos sąlygų (temperatūros, drėgmės), mechaninio poveikio arba įkvėpimo manevro variacijų. Budesonido ir formoterolio fumarato derinys pagerina plaučių funkcijos rodiklius, pacientų gyvenimo kokybės vertinimą ir ligos kontrolę, todėl yra veiksmingas, patikimas bei pacientui patogus gydymo pasirinkimas kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Reikšminiai žodžiai: budesonidas, formoterolio fumaratas, dozuotų miltelių inhaliatorius, astma, LOPL.

Summary. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are among the most common chronic respiratory diseases, in which inhalation therapy plays a central role. Dry powder inhalers (DPIs), recommended by the Global Initiative for Asthma (GINA) and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines, are suitable for most patients. An inspiratory flow rate (PIF) of ≥ 30 L/min is sufficient to ensure effective DPI dose delivery. Studies demonstrate that patients with asthma or COPD are generally able to achieve adequate PIF, and DPIs provide consistent budesonide dosing regardless of environmental conditions (temperature, humidity), mechanical stress, or variations in inhalation manoeuvres. The combination of budesonide and formoterol fumarate improves lung function parameters, patient-reported quality of life, and disease control, making it an effective, reliable, and patient-friendly treatment option in everyday clinical practice.

Keywords: budesonide, formoterol fumarate, dry powder inhaler, asthma, COPD.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1749>

IVADAS

Astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai vienos dažniausių lėtinių kvėpavimo sistemos ligų, lemiančių reikšmingą sergamumą, mirštamumą ir dideles sveikatos priežiūros išteklių sąnaudas visame pasaulyje [1, 2]. Įkvėpiami vaistai yra pagrindinis medikamentinio astmos ir LOPL gydymo būdas, užtikrinantis vaisto patekimą tiesiai į plaučius, didelį veikliųjų medžiagų kiekį veikimo vietoje ir mažą sisteminių poveikį [3, 4]. Platus inhaliatorių pasirinkimas leidžia parinkti individualų gydymą kiekvienam pacientui. Dozuotų miltelių inhaliatoriai (DMI), rekomenduojami Visuotinėje astmos iniciatyvoje (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) ir Visuotinėje

lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvoje (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD), yra patikimas pasirinkimas daugumai pacientų, sergančių astma arba LOPL. Šiame straipsnyje apžvelgiami pagrindiniai inhaliatorių raidos aspektai, svarbūs inhaliatoriaus pasirinkimo kriterijai bei aptariamas budesonido ir formoterolio fumarato (BU ir FO) derinio veiksmingumas, vartojant jį per dozuotų miltelių inhaliatorių „Easyhaler®“.

INHALIATORIŲ RAIDA IR DMI REIKŠMĖ KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

Inhaliatorių istorija siekia beveik 250 metų, skaičiuojant nuo pirmojo įrenginio, kurį 1778 m. sukūrė John

Mudge, iki vėliau atsiradusių purkštuvų (apie 1860 m.), slėginių dozuoto aerozolio inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose inhalers*, sDAI) (1950 m.), duozuotų miltelių inhaliatorių (angl. *dry powder inhalers*, DMI) (1980 m.) ir naujausių smulkios miglos inhaliatorių (angl. *soft mist inhaler*, SMI) [5]. Šiuo metu astmai ir LOPL gydyti naudojami įvairių tipų inhaliatoriai, kurie skiriasi pagal vaistų derinius, vaisto išpurškimo mechanizmą (pasyviai arba aktyviai generuojamas aerozolis), vaisto formą (aerozolis, sausi milteliai, migla) bei konstrukciją (vienkartiniai arba daugkartiniai įrenginiai, kai galima pakeisti tik užtaisą). DMI prietaisai skirstomi į kapsulinius vienkartinį dozių inhaliatorius, daugiadozius lizdinės plokštelės pagrindu sukurtus įrenginius ir daugkartinės dozės rezervuarinius inhaliatorius su vidiniu dozavimo mechanizmu [6]. Kiekvienas iš jų pasižymi unikaliomis dizaino savybėmis, leidžiančiomis geriau pritaikyti inhaliatorių individualiems paciento poreikiams [7].

Nors DMI nepriklauso naujos kartos inhaliatoriams, jų reikšmė nuolat auga dėl palankių farmakologinių ir aplinkosauginių savybių. Skirtingai nuo sDAI, kuriuose naudojami propelentai, prisidedantys prie šiltnamio efekto didėjimo, DMI propelentų neturi, o jų anglies pėdsakas yra daugiau kaip 100 kartų mažesnis [8, 9]. Be to, vaisto išsiskyrimas iš DMI vyksta paciento įkvėpimo pastangų dėka, todėl nereikia koordinuoti inhaliatoriaus aktyvavimo su lėtu ir giliu įkvėpimu, o tai yra pagrindinė klaidingo sDAI vartojimo priežastis [10].

Vis dėlto DMI vartojimas taip pat gali būti susijęs su specifinėmis klaidomis: nepakankamu įkvėpimo srautu, nevisišku iškvėpimu prieš įkvėpimą, netinkama inhaliatoriaus arba galvos padėtimi įkvėpimo metu [7]. Šios klaidos mažina vaisto patekimą į plaučius ir gali pabloginti ligos kontrolę. Papildomų sunkumų dažniau patiria vaikai, senyvo amžiaus pacientai arba asmenys, turintys motorikos sutrikimų, pvz., sergantys artritu, po insulto arba esant raumenų silpnumui [11].

INHALIATORIAUS PA(SI)RINKIMO PRINCIPAI

Be techninių inhaliatoriaus savitumų, itin svarbus paciento individualus pasirinkimas ir prietaiso naudojimo paprastumas. Dar 2006 m. Chrystyn ir kt. pasiūlė penkias „idealaus inhaliatoriaus“ savybes: dozės pastovumą, saugumą, paprastumą, patrauklumą ir universalumą [12]. Vėliau, didėjant aplinkosauginiam sąmoningumui, minėtų savybių sąrašą papildė palankumas aplinkai [9]. Šiuolaikinėje literatūroje idealaus inhaliatoriaus kriterijai apibūdinami vadinamosiomis šešiomis „E“ savybėmis (1 lentelė).

BU IR FO DERINYS:

VEIKSMINGUMAS IR TAIKYMAS

BU ir FO yra fiksuotų dozių įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (IGK) ir ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA)

1 lentelė. Idealaus inhaliatoriaus kriterijai (pagal Chrystyn ir kt.), apibūdinami šešiomis „E“ savybėmis

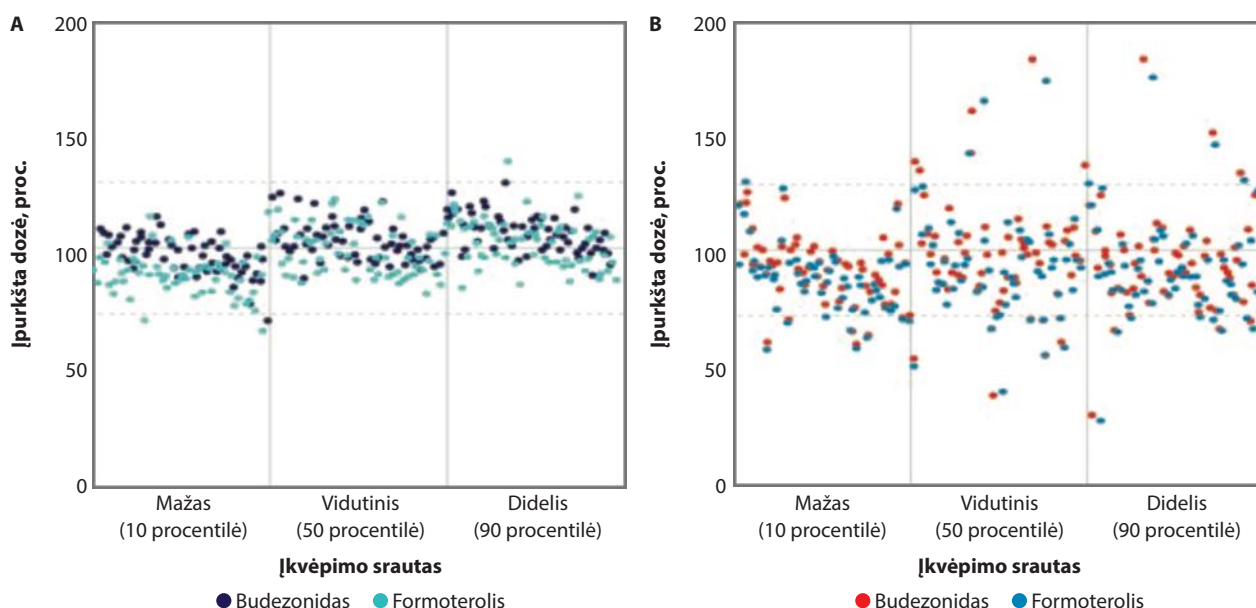
Veiksmingas (angl. <i>effective</i>) – užtikrina nuoseklių smulkiųjų dalelių patekimą į kvėpavimo takus, nepriklausomai nuo paciento savitumų
Efektivus (angl. <i>efficient</i>) – paprastas naudoti, reikalaujantis tik kelių žingsnių
Įtraukiantis (angl. <i>engaging</i>) – didinantis paciento pasitenkinimą gydymu ir skatinantis laikytis paskirto režimo
Klaidoms atsparus (angl. <i>error-tolerant</i>) – sumažina dažniausiai daromų klaidų pasekmes
Lengvai išmokstamas (angl. <i>easy-to-teach</i>) – leidžia greitai ir patikimai išmokyti pacientą taisyklingos vartojimo technikos
Lengvai pakeičiamas (angl. <i>easy-to-switch to</i>) – plačiai pritaikomas, ekonomiškai prieinamas ir tinkamas skirtingoms pacientų grupėms

derinys, skirtas suaugusiųjų ir paauglių (12 metų ir vyresnių) reguliariam astmos gydymui ir 18 metų ir vyresnių suaugusiųjų LOPL simptominiui gydymui. Šis vaistinis preparatas vartojamas po 1–2 įkvėpimus (priklausomai nuo gydomos ligos) du kartus per parą ir yra įkvėpiamas iš dozuoto įkvėpiamųjų miltelių inhaliatoriaus „Easyhaler®“ [13]. Šis daugiadozis, rezervuarinis, vidutinio–aukšto pasipriešinimo DMI užtikrina pastovų dozės patekimą net esant palyginti nedideliu įkvėpimo srautu, todėl jis tinkamas įvairaus amžiaus ir skirtingo ligos sunkumo pacientams [14]. Paprastos naudojimosi instrukcijos ir integruotas dozės skaitiklis sumažina klaidų tikimybę ir skatina gydymo laikymąsi. Be to, šis inhaliatorius neturi propelento, todėl jis atitinka aplinkos tvarumo principus.

BU ir FO derinys užtikrina tiek priešūždegiminį, tiek bronchus plečiantį poveikį. Ši farmakologinė sinergija sudaro pagrindą jo taikymui palaikomojo ir skubiosios pagalbos gydymo strategijoje (angl. *maintenance and reliever therapy*, MART), kurią GINA rekomenduoja nuo 2019 m. GINA gairėse pabrėžiama, kad visi astma sergantys pacientai turėtų gauti gydymą, kurio sudėtyje yra IGK – nuolat arba pagal poreikį, o vien tik trumpo veikimo β_2 agonistų (TVBA) vartojimo turėtų būti atsisakoma dėl blogesnių gydymo baigčių ir didesnės mirtingumo rizikos [3]. Mažų dozių IGK ir formoterolio derinys šiuo metu laikomas pirmojo pasirinkimo variantu sergant lengva astma tiek skubiosios pagalbos, tiek palaikomojo gydymo atveju [15]. LOPL gydyti GOLD rekomenduoja IGK ir IVBA derinius pacientams, kuriems nustatomi dažni paūmėjimai bei eozinofilinio uždegimo požymiai [4].

ĮKVĖPIMO SRAUTO REIKŠMĖ, SKIRIANT VAISTĄ VARTOTI PER DMI

DMI veikimo mechanizmas pagrįstas paciento greito ir stipraus įkvėpimo metu sukuriamu turbulentine oro srove, kuri būtina tam, kad suspausti vaistų milteliai būtų išsklaidomi į įkvėpiamas daleles ir pasiektų plaučius. Dauguma šių vaistų formų sudaryta iš mi-



1 pav. Dviejų DMI palyginimas pagal tiekiamos dozės nuoseklumą, esant skirtingam įkvėpimo srautui: A – „Easyhaler“ 160 mikrogramų/4,5 mikrogramų dozėje; B – „Turbuhaler“ 160 mikrogramų/4,5 mikrogramų dozėje [11]

DMI – dozuočių miltelių inhaliatoriai.

kronizuoto preparato, sumaišyto su laktozės nešiklio dalelėmis, kurios apsaugo nuo agregacijos ir pagerina miltelių birumą. Papildomos smulkios laktozės dalelės sudaro lengvai atsiskiriančius junginius su vaistu, taip padidindamos smulkiųjų dalelių frakciją, gebančią prasiskverbti į periferinius kvėpavimo takus [16]. Vis dėlto šis procesas reikalauja pakankamų paciento įkvėpimo pastangų. Haidl ir kt. 2016 m. apibrėžė sėkmingo įkvėpimo manevro kriterijus: tinkamą, prietaisui specifinį įkvėpimo srauto greitį, srauto pagreitį, įkvėpimo tūrį ir įkvėptą tūrį po inhaliacijos [17]. Remiantis šia apžvalga, daugumai DMI pakanka 30 l/min. didžiausio įkvėpimo srauto (angl. *peak inspiratory flow*, PIF). Įrodyta, kad dozės pateikimas išlieka pastovus, kai PIF svyruoja nuo 28,3 iki 74,8 l/min. (1 pav.) [11].

Dažnai manoma, kad didelio pasipriešinimo DMI gali būti netinkami pacientams, sergantiems astma arba LOPL, dėl galimų įkvėpimo apribojimų. Vis dėlto daugybė klinikinių tyrimų paneigia šią prielaidą. Astma ir LOPL sergantys pacientai dažniausiai geba pasiekti pakankamą PIF, reikalingą veiksmingam BU ir FO dozės pateikimui į plaučius, naudojant „Easyhaler“ arba kitus vidutinio–aukšto pasipriešinimo prietaisus.

2021 m. Haughney ir kt. atliko didelės imties prospektyvų tyrimą Jungtinėje Karalystėje, kuriame dalyvavo 994 suaugusieji, sergantys astma. Įkvėpimo srautas buvo vertinamas „In-Check DIAL“ prietaisu, pritaikytu skirtingo pasipriešinimo inhaliatoriams. Tinkamu PIF laikytas 30–90 l/min., naudojant didelio pasipriešinimo DMI, ir 20–60 l/min. sDAI atveju. Net 93,7 proc. pacientų pasiekė tinkamą PIF su DMI, o tik 70,5 proc. – su sDAI ($p < 0,0001$). Penktadalis pacientų, naudousių sDAI, testą atliko neteisingai dėl per

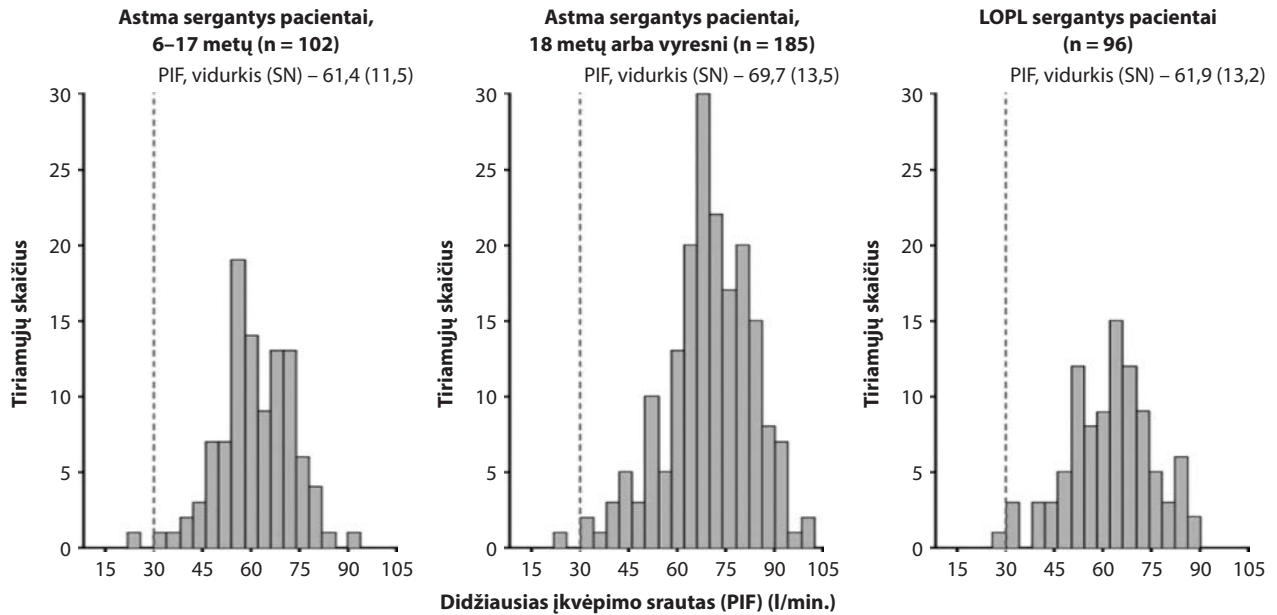
stipraus įkvėpimo (daugiau nei 60 l/min.) [18]. Gauti duomenys rodo, kad didelio pasipriešinimo DMI yra tinkami daugumai pacientų.

2021 m. Malmberg ir kt. atliko atsitiktinių imčių, daugiacentrinių, kryžminių tyrimų Suomijoje, Estijoje ir Jungtinėje Karalystėje analizę, į kurią įtraukti 383 pacientai, sergantys astma arba LOPL. Vidutinis PIF įkvėpiant per „Easyhaler“ buvo 61,4 l/min. tarp vaikų (iki 18 metų), 69,7 l/min. tarp suaugusiųjų, sergančių astma, ir 61,9 l/min. tarp LOPL pacientų. Net 99,2 proc. pacientų pasiekė PIF 30 l/min. arba daugiau, o tai užtikrina patikimą dozės patekimą į plaučius [14].

2023 m. Kainu ir kt. įvertino 246 įvairaus sunkumo LOPL sergančius pacientus. Tiriamųjų duomenų analizė parodė, kad 99 proc. tiriamųjų PIF buvo 30 l/min. arba daugiau, o vidutinis PIF siekė 56,9 l/min. Tyrimo laikotarpiu nustatyta tik silpna koreliacija tarp PIF ir moteriškosios lyties arba forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV_1) sumažėjimo, tačiau šie veiksniai paaiškino tik nedidelę PIF variacijos dalį [19]. Apibendrinant, galima teigti, kad BU ir FO inhaliatorius „Easyhaler“ yra tinkamas beveik visiems pacientams, sergantiems astma arba LOPL, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties arba kvėpavimo takų obstrukcijos sunkumo.

DMI DOZĖS PASTOVUMAS

2018 m. Haikarainen ir kt. atliko tyrimo tikslas – įvertinti DMI tiekiamos BU dozės pastovumą, imituoju realios klinikinės praktikos sąlygas ir skirtingus įkvėpimo srauto greičius. Tyrime naudoti trijų stiprumų inhaliatoriai (100, 200 ir 400 µg BU vienoje dozėje). Dozės vienodumas buvo tiriamas 4–6 mėn. laikotarpiu,



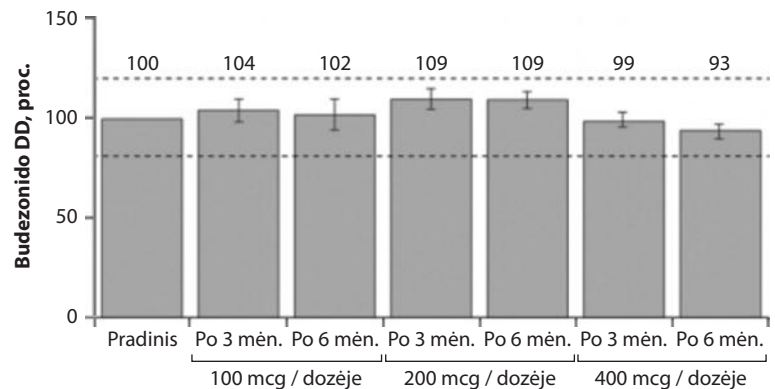
2 pav. Didžiausio įkvėpimo srauto per EH pasiskirstymas PP populiacijoje (n = 383). Punktyrinė linija rodo PIF slenkstį, pakankamą dozės tiekimui [14]

EH – „Easyhaler“; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PIF – didžiausias įkvėpimo srautas; PP – pagal protokolą; SN – standartinis nuokrypis.

inhaliatorius paveikus nepalankiomis aplinkos sąlygomis – aukšta temperatūra (30 °C) ir santykinė drėgmė (60 proc.), taip pat atlikus kritimo bei vibracijos bandymus. Be to, vertinta skirtingų įkvėpimo srauto greičių (31, 43 ir 54 l/min.) įtaka tiekiamai dozei (angl. *delivered dose*, DD). Dozės pastovumo kriterijai buvo apibrėžti kaip 80–120 proc. numatytos vaisto dozės. Rezultatai parodė, kad ilgalaikio naudojimo metu (iki 6 mėn.) DD išliko 93–109 proc. numatytos dozės, nepriklausomai nuo laikymo sąlygų (3 pav.). Po kritimo ir vibracijos bandymų DD svyravo tarp 98–105 proc. numatytos dozės – reikšmingų dozės pokyčių nenustatyta (4 pav.). Esant skirtingiems įkvėpimo srauto greičiams, DD buvo 90–100 proc. numatytos dozės, išlaikant patikimą, pastovios dozės pateikimą [20]. Šie duomenys patvirtina, kad DMI užtikrina pastovią BU dozę nepriklausomai nuo aplinkos sąlygų (temperatūros, drėgmės), mechaninio poveikio arba įkvėpimo manevro variacijų. Šie rezultatai pabrėžia prietaiso patikimumą realiomis klinikinėmis sąlygomis.

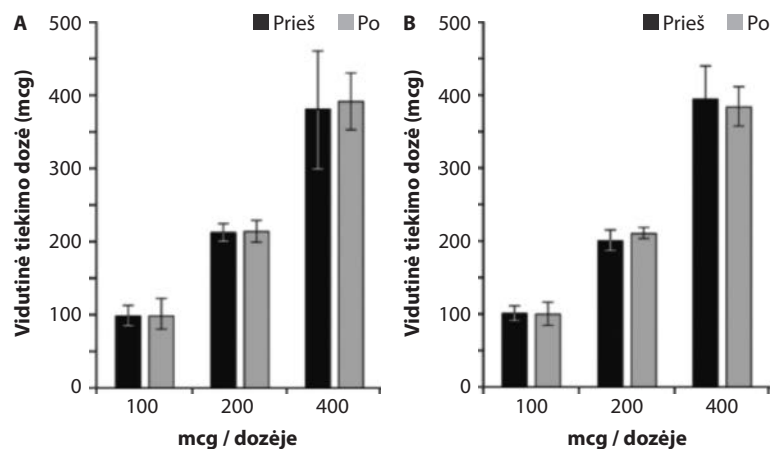
BU IR FO VEIKSMINGUMAS REALIOS KLINIKINĖS PRAKTIKOS TYRIMUOSE

BU ir FO veiksmingumas patvirtintas 2018 m. Tamasi ir kt. Vengrijoje atliktame daugiacentriame tyrime, kuriame dalyvavo 1 498 pacientai: 621 sergantis



3 pav. Budezonido DD imituojant inhaliatoriaus naudojimą aukštoje temperatūroje (30 °C) ir drėgnoje aplinkoje (60 proc. santykinė drėgmė). Punktyrinės linijos žymi viršutinę ir apatinę numatytos vaisto dozės ribas [20]

DD – tiekiamą dozė (angl. *delivery dose*).



4 pav. Budezonido DD naudojant „Easyhaler®“, prieš ir po: A – kritimo bandymai; B – vibracijos bandymai. Duomenys pateikiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis [20]

DD – tiekiamą dozė (angl. *delivery dose*).

astma, 778 – LOPL, 99 – astmos ir LOPL persidengimo sindromu (angl. *asthma – COPD overlap syndrome*, ACOS). Po 12 sav. gydymo BU ir FO stebėti statistiškai reikšmingi pagerėjimai tiek objektyviuose plaučių funkcijos rodikliuose, tiek pacientų savirefleksijos vertinimuose [21]. Reikšmingai pagerėjo spirometrijos rezultatai, astmos kontrolės testo (AKT) ir LOPL vertinimo testo (angl. *COPD assessment test*, CAT) balai, gyvenimo kokybė, vertinta sergančiųjų astma gyvenimo kokybės mini klausimynu (angl. *mini asthma quality of life questionnaire*, mini-AQLQ), bei dusulio sunkumas pagal modifikuotą Britų medicinos tyrimų tarybos klausimyno skalę (angl. *modified British research council questionnaire*, mMRC). Visi šie pokyčiai buvo kliniškai reikšmingi ir statistiškai patikimi ($p \leq 0,002$). 5 pav. pateikiami AKT ir CAT balų pokyčiai tarp pirmo ir trečio vizito, atlikto po 12 sav. gydymo; tai dar kartą patvirtina BU ir FO derinio veiksmingumą tiek astmos, tiek LOPL pacientų grupėse.

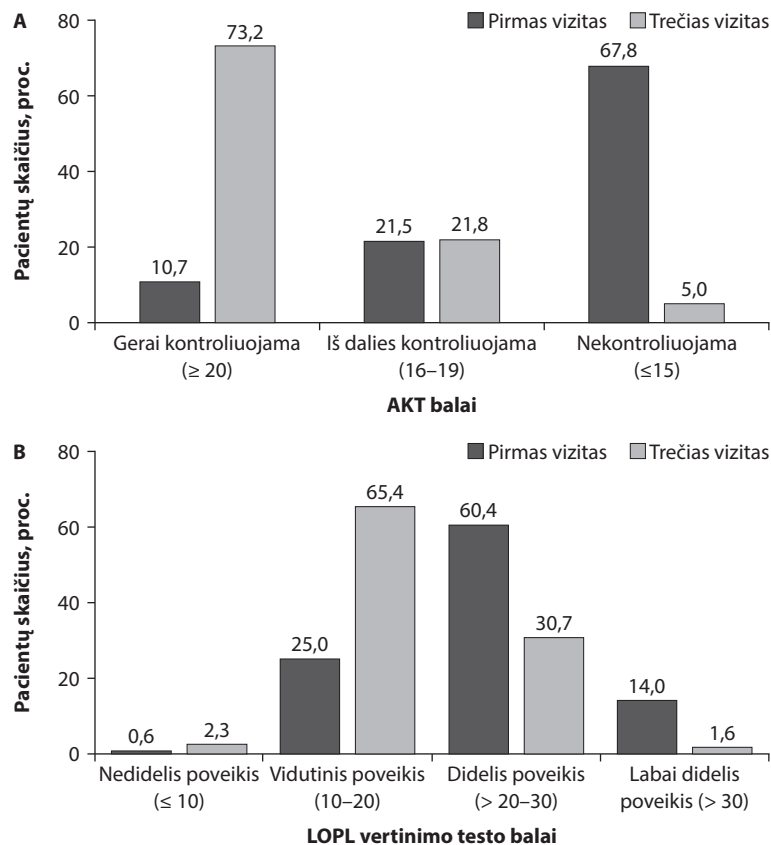
IŠVADOS

DMI sudaro esminę šiuolaikinio gydymo įkvėpiamais vaistais dalį, nes užtikrina patikimą farmakologinį poveikį, patogų naudojimą pacientui ir atitinka aplinkos tvarumo principus. Įvairūs tyrimai – nuo įkvėpimo srauto analizės ir *in vitro* dozės pastovumo bandymų iki atsistatinių imčių klinikinių tyrimų bei realios klinikinės praktikos stebėsenos tyrimų – patvirtina, kad BU ir FO derinys yra tinkamas daugumai pacientų, sergančių astma arba LOPL. Šis derinys, tiekiamas per DMI, užtikrina veiksmingą ligos kontrolę, yra patikimas kasdienėje praktikoje ir draugiškas pacientui, todėl gali būti laikomas racionalių pasirinkimų ilgalaikiam astmos bei simptominio LOPL gydymui.

Straipsnį remia UAB „Orion Pharma“

LITERATŪRA

1. World Health Organization. Asthma. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Date last updated: August 18 2025. Date last accessed: August 18, 2025.
2. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Date last updated: August 18 2025. Date last accessed: August 18, 2025.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2025. Fontana, WI: GINA; 2025.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2025.
5. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J*. 2007;16:71–81.



5 pav. Ligos kontrolės vertinimas po 12 sav. gydymo BU ir FO „Easyhaler“: A – pacientams, sergantiems astma arba astmos ir LOPL persidengimo sindromu (n = 720); B – pacientams, sergantiems LOPL arba astmos ir LOPL persidengimo sindromu (n = 876) [21]

AKT – astmos kontrolės testas; BU – budesonidas; FO – formoterolio fumaratas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

6. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med*. 2013;107(1):37–46.
7. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:461–472.
8. Sellers WFS. Asthma pressurised metered dose inhaler performance: propellant effect studies in delivery systems. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:30.
9. UN Environment (UNEP). Handbook for the Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer. 12th ed. Nairobi: UNEP; 2018.
10. Çakmaklı S, Özdemir A, Fırat H, Aypak C. An evaluation of the use of inhalers in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Taibah Univ Med Sci*. 2023;18(4):860–7.
11. Levy ML, Carroll W, Izquierdo Alonso JL, Keller C, Lavorini F, Lehtimäki L. Understanding dry powder inhalers: key technical and patient preference attributes. *Adv Ther*. 2019;36(10):2547–57.
12. Chrystyn H. Closer to an ‘ideal inhaler’ with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler. *Clin Drug Investig*. 2006;26(4):175–83.
13. Bufomix Easyhaler 160 mikrogramų/4,5 mikrogramo/dozėje įkvėpiamieji milteliai. Preparato charakteristikų santrauka. Orion Corporation; 2024.
14. Malmberg LP, Pelkonen AS, Vartiainen V, Vahteristo M, Lähelmä S, Jögi R. Patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can generate sufficient inspiratory flows via Easyhaler® dry powder inhaler: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Thorac Dis*. 2021;13(2):621–31.
15. Malakauskas K, Danila E, Bagdonas A, Biekšienė K,

- Gradauskienė B, Hoppenot D, ir kt.** Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas. 2023:76p.
- 16. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al.** Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2008;102(4):593–604.
- 17. Haidl P, Heindl S, Siemon K, Bernacka M, Cloes RM.** Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir Med.* 2016;118:65–75.
- 18. Haughney J, Lee AJ, McKnight E, Pertsovskaya I, O'Driscoll M, Usmani OS.** Peak inspiratory flow measured at different inhaler resistances in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):890–6.
- 19. Kainu A, Vartiainen VA, Mazur W, Hisinger-Mölkänen H, Lavorini F, Janson C, et al.** Successful use of Easyhaler® dry powder inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of peak inspiratory flow from three clinical trials. *Pulm Ther.* 2024;10(1):133–42.
- 20. Haikarainen J, Ryttilä P, Roos S, Metsärinne S, Happonen A.** Dose uniformity of budesonide Easyhaler® under simulated real-life conditions and with low inspiration flow rates. *Chron Respir Dis.* 2018;15(3):265–71.
- 21. Tamási L, Szilasi M, Gálffy G.** Clinical effectiveness of budesonide/formoterol fumarate Easyhaler® for patients with poorly controlled obstructive airway disease: a real-world study of patient-reported outcomes. *Adv Ther.* 2018;35(8):1140–52.