

Новая тройная комбинация беклометазона дипропионата, гликопиррония бромид и формотерола фумарата в лечении хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2} ✉

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Терапевтические возможности лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) за последние годы существенно расширились, в первую очередь — за счет появления новых комбинированных препаратов. Одной из часто используемых терапевтических опций, применяемых для лечения пациентов с частыми обострениями ХОБЛ, является тройная комбинация, включающая длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты и ингаляционные глюкокортикостероиды, однако при назначении такой терапии врачи зачастую сталкиваются со снижением не только приверженности пациентов терапии, но и ее эффективности, при этом отмечается увеличение риска нежелательных явлений. В статье представлена актуальная на сегодняшний день информация по клинической эффективности и профилю безопасности фиксированной тройной комбинации беклометазона дипропионата, гликопиррония бромид и формотерола фумарата, доступной в форме экстрамелкодисперсного аэрозоля, с помощью которой появилась возможность оптимизировать ингаляционную терапию у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тройная терапия, комбинированные препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды, беклометазона дипропионат, гликопиррония бромид, формотерола фумарат.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Публикация осуществлена при поддержке компании «Къези Фармасьютикалс». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания «Къези Фармасьютикалс» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новая тройная комбинация беклометазона дипропионата, гликопиррония бромид и формотерола фумарата в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 365–373. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-365-373

New triple combination of beclomethasone dipropionate, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natalia V. Trushenko^{1,2} ✉

¹ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Therapeutic options for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have significantly expanded in recent years, primarily due to market entry of new combination drugs. One of the commonly used therapeutic options for patients with frequent exacerbations of COPD is a triple combination, including LABA, LAMA and ICS, however, prescribing such therapy, doctors often face a decrease in treatment adherence, which ultimately leads to lack of effectiveness, as well as with an increased risk of adverse events. This article presents the current information on the clinical efficacy and safety profile of a fixed triple combination of beclomethasone dipropionate, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate, available as extrafine aerosol inhaler, allows to optimize inhalation treatment for patients with frequent exacerbations of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, combined drugs, inhaled glucocorticosteroids, beclomethasone dipropionate, glycopyrronium, formoterol.

Conflict of interests. The authors state no conflict of interest.

Funding. This publication is supported by Chiesi Pharmaceuticals LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Chiesi Pharmaceuticals LLC company. This publication has been produced with the support of Chiesi Pharmaceuticals LLC. The opinion of the author may not be the same as the position of the company. Chiesi Pharmaceuticals LLC is not responsible for possible violations of copyright and other rights of third parties as a result of the publication and dissemination of this information.

For citation: Avdeev S.N., Trushenko N.V. New triple combination of beclomethasone dipropionate, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 365–373 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-365-373

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [1]. При ХОБЛ развивается ремоделирование и утолщение стенок дистальных дыхательных путей, основу которых составляет изменение эпителия, образование слизистых пробок, накопление в слизистой клеток воспаления, гиперплазия гладких мышц и фиброз [2–4].

Воспалительный ответ индуцирует деструкцию легочной паренхимы, при этом нарушаются процессы нормального восстановления и защиты дистальных отделов дыхательных путей, что приводит к сужению просвета и ремоделированию малых дыхательных путей (МДП) [5].

Выраженность воспаления, фиброза и накопления экссудата в МДП коррелирует со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких, и, вероятно, определяет скорость прогрессирования снижения функции легких при ХОБЛ [2]. Кроме того, поражение МДП можно рассматривать как предиктор формирования и прогрессирования эмфиземы [3]. С тяжестью ХОБЛ также ассоциирована гиперсекреция слизи и закупорка МДП слизистыми пробками, что способствует поддержанию хронического воспаления [2, 3].

По данным ряда исследований продемонстрирована связь между функциональными признаками, отражающими дисфункцию МДП (появление «воздушных ловушек» и т. п.) и показателями 6-минутного шагового теста, частотой обострений, выраженностью одышки и общим статусом здоровья у больных ХОБЛ [6, 7], при этом преимуществом в лечении стабильной ХОБЛ обладают препараты, оказывающие значимое терапевтическое воздействие именно на указанный отдел респираторной системы.

По данным текущей версии Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*), подход к выбору терапии стабильной ХОБЛ на основании выраженности клинических проявлений и риска обострений сохраняется, хотя доказательная база в отношении выбора начальной терапии у пациентов с впервые выявленным заболеванием довольно ограничена. В отношении использования комбинаций с ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) для начальной терапии в руководстве GOLD подчеркивается преимущество терапии длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) / иГКС по сравнению с монотерапией длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХП) у пациентов частыми обострениями и эозинофилией крови > 300 кл. / мкл [8], а также при наличии бронхиальной астмы (БА) в анамнезе [5].

В ходе дальнейшего наблюдения международными экспертами рекомендуется непрерывный монито-

ринг и оценка достижения основных целей в терапии ХОБЛ — уменьшение клинических симптомов (в первую очередь одышки) и снижение частоты обострений. Решение о выборе тактики усиления терапии зависит от преобладающей проблемы у пациента — сохранении / нарастании одышки и / или возникновения обострений. Алгоритмы в этих ситуациях несколько различаются, при этом в случае сочетания выраженной симптоматики и обострений следует проводить эскалацию терапии в соответствии с рекомендациями, направленными на снижение частоты обострений (рис. 1).

Важно подчеркнуть, что представленная схема тактики ведения пациентов с ХОБЛ не зависит от их исходного подразделения на группы по классификации ABCD (GOLD) [5].

В руководстве также подчеркивается роль оценки эозинофилии крови в определении показаний к назначению комбинации иГКС / ДДБА, при этом в случае высокой частоты обострений (наличие ≥ 2 обострений средней тяжести / 1 госпитализации) в качестве порогового значения эозинофилии рекомендуется использовать показатель 100 кл. / мкл [9].

Представленная схема лечения стабильной ХОБЛ наглядно иллюстрирует, что независимо от преобладания одышки и / или обострений в качестве преобладающего клинического паттерна при эскалации терапии рекомендуется использование комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС [5].

Федеральные клинические рекомендации по лечению ХОБЛ согласуются с рекомендациями экспертов GOLD, рассматривающих в качестве основных показаний к назначению тройной терапии повторные обострения при наличии у пациента БА и / или эозинофилии крови) и недостаточную эффективность предшествующей терапии иГКС / ДДБА и длительно действующими бронходилататорами [1]. Важное дополнение в отношении использования фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП / иГКС внесены экспертами Российского респираторного общества в недавно опубликованной резолюции. В документе подчеркивается, что при использовании фиксированных комбинаций улучшается приверженность пациентов терапии приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, приводит к повышению эффективности терапии. При выборе той или иной комбинации рекомендуется учитывать форму доставки, периферическую легочную депозицию препарата, т. е. доставку лекарственного средства к МДП пациента с точки зрения как эффективности, так и безопасности (риска развития пневмоний) [10].

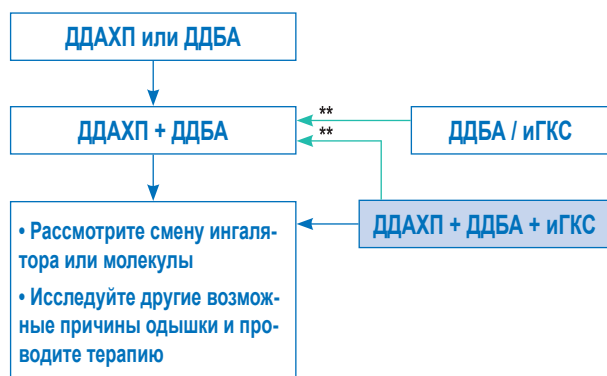
Таким образом, фиксированные комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС уже заняли свою нишу как в официальных клинических рекомендациях, так и в реальной клинической практике зарубежных коллег. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован препарат флутиказона фураат (ФЛУ) / вилантерол (ВИЛ) / умеклидиний (УМЕК) в дозе 100 / 62,5 / 25 мг с 24-часовым действием (дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) Элликта®) и препарат Тримбоу® (беклометазона дипропионат (БДП) /

1. Если ответ на стартовую терапию надлежащий, не меняйте лечение.

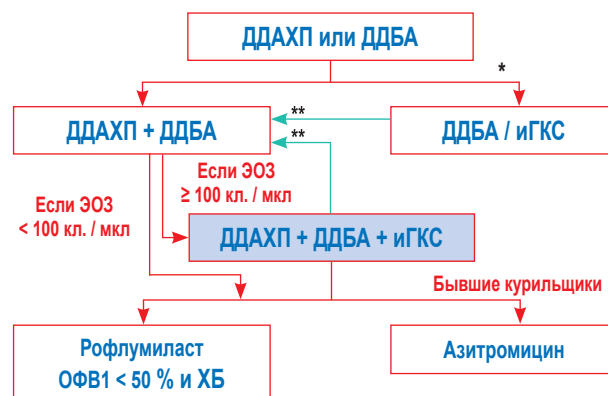
2. Если нет, то:

- Проверьте, сохраняются ли одышка или повторные обострения. Если сохраняются, следуйте алгоритму сохранения обострений.
- Найдите ячейку с текущей терапией пациента и следуйте алгоритму.
- Оцените ответ, скорректируйте терапию и проанализируйте результат коррекции.
- Данные рекомендации не зависят от классификации ABCD, применяемой при установлении диагноза

ОДЫШКА



ОБОСТРЕНИЯ



* Если ЭОЗ крови ≥ 300 кл. / мкл или ≥ 100 и ≥ 2 умеренных обострений ХОБЛ и / или 1 госпитализация по поводу обострения.

** Отменить иГКС или снизить дозу, если есть пневмония, иГКС назначены не по показаниям или ответ иГКС отсутствует.

Рис. 1. Алгоритмы эскалации терапии хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сохраняющейся одышкой (слева) и / или обострениями (справа) [5]

Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ЭОЗ – эозинофилия; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХБ – хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. Escalation strategy for treatment patients with persistent dyspnea and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [5]

гликопиррония бромид (ГБ) / формотерола фумарат (ФОРМ) в дозе 100 / 10 / 6 мкг (отмеренная доза; соответствует доставленной дозе 87 / 9 / 5 мкг) соответственно, назначаемый дважды в день (дозированный аэрозольный ингалятор – ДАИ). В преддверии выхода на российский фармацевтический рынок нового препарата Тримбоу® крайне актуальным представляется обзор имеющейся на сегодняшний день доказательной базы по его использованию у пациентов с ХОБЛ.

Клиническая эффективность комбинации беклометазона дипропионат / гликопиррония бромид / формотерола фумарат

Одним из ключевых исследований, посвященных использованию тройной комбинации при ХОБЛ, явилось международное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы TRILOGY, цель которого состояла в оценке эффективности и безопасности БДП / ГБ / ФОРМ по сравнению с БДП / ФОРМ у пациентов с ХОБЛ тяжелого или очень тяжелого течения ($n = 1\,368$) [11].

У лиц, принявших участие в исследовании, за предшествующий год отмечены хотя бы 1 обострение ХОБЛ средней или тяжелой степени, снижение ОФВ₁ $< 50\%$ долж.; развернутая симптоматика ХОБЛ (≥ 10 баллов по оценочному тесту по ХОБЛ (COPD

Assessment Test – CAT), больные принимали двойные комбинации иГКС / ДДБА, иГКС + ДДАХП, или ДДБА / ДДАХП, или монотерапию ДДАХП. Важно подчеркнуть, что одним из критериев исключения в данном исследовании являлось наличие у пациента БА. Комбинация БДП / ГБ / ФОРМ 100 / 10 / 6 мкг назначалась в дозировке по 2 ингаляции 2 раза в день в течение 52 нед. В группе сравнения использовалась комбинация БДП / ФОРМ в дозе 100 / 6 мкг, так же в форме ДАИ, по 2 ингаляции 2 раза в день. Основными клиническими параметрами, оцениваемыми в исследовании, являлись динамика интенсивности одышки по шкале транзиторного индекса одышки, потребность в короткодействующих бронходилататорах (КДБД), качество жизни (КЖ) пациентов и частота обострений.

Достоверное уменьшение выраженности диспноэ по шкале транзиторного индекса одышки наблюдалось у больных обеих групп во время всех визитов со статистически значимой разницей между лечением в пользу тройной фиксированной комбинации на 4-й и 12-й неделях терапии.

Клинически значимое уменьшение одышки (≥ 1 балла по шкале транзиторного индекса одышки) наблюдалось более чем у 50 % больных обеих групп, при этом на 26-й неделе лечения отмечена достоверно более высокая доля таких пациентов в группе прини-

мавших БДП / ГБ / ФОРМ (57 % vs 52 % (отношение шансов – 1,28; 95%-ный ДИ – 1,03–1,59; $p = 0,027$)).

К концу курса терапии у лиц, получавших комбинацию БДП / ГБ / ФОРМ, зафиксировано достоверное улучшение КЖ по сравнению с таковым в группе контроля (среднее различие составило –1,69 балла (95%-ный ДИ – (–3,2) – (–0,17)); $p = 0,029$). При этом доля пациентов с достоверным улучшением КЖ (определяемым как уменьшение общего балла по опроснику для больных респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ) на ≥ 4 единицы) на фоне терапии БДП / ГБ / ФОРМ также была достоверно выше как на 26-й, так и на 52-й неделях лечения ($p < 0,001$).

До 26-й недели у пациентов, принимавших БДП / ГБ / ФОРМ, по сравнению с получавшими терапию БДП / ФОРМ, отмечены достоверно меньшая потребность в КДБД и бóльшая процентная доля дней, свободных от использования препаратов неотложной помощи. В дальнейшем статистически незначимая тенденция сохранялась.

В исследовании TRILOGY на фоне терапии БДП / ГБ / ФОРМ выявлено достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 23 % ($p = 0,005$) и увеличение времени до 1-го обострения ($p = 0,020$). При этом более выраженное снижение частоты обострений (на 33 %) наблюдалось у пациентов, перенесших ≥ 2 обострения ХОБЛ в течение предыдущего года (рис. 2) [11].

Согласно руководству GOLD, полученные результаты особенно актуальны по причине того, что основной конечной точкой для оценки эффективности терапии ХОБЛ, включающей иГКС, является именно влияние на обострения данного заболевания [5].

В РКИ III фазы TRINITY приняли участие пациенты с тяжелой или очень тяжелой ХОБЛ с выраженными симптомами (≥ 10 баллов согласно оценочному тесту по ХОБЛ), наличием ≥ 1 обострения за прошедший год на фоне приема стандартной терапии стабильной ХОБЛ (ДДБА, ДДАХП, иГКС двойной

комбинации или монотерапии ДДАХП). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2 : 2 : 1 в одну из 3 групп: получавшие БДП / ГБ / ФОРМ в стандартной дозе ($n = 1\,078$); продолживших лечение тиотропия бромидом (ТИО) в дозе 18 мкг в сутки при помощи порошкового ингалятора ($n = 1\,057$) и получавших фиксированную комбинацию БДП / ФОРМ в дозе 100 / 6 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день с добавлением ТИО в дозе 18 мкг 1 раз в день в отдельном ингаляторе ($n = 538$) в течение 52 нед. [12].

Фиксированная тройная комбинированная терапия сопровождалась достоверным улучшением КЖ по SGRQ по сравнению с монотерапией ТИО во всех точках исследования (за исключением 26-й недели). Доля пациентов, у которых наблюдалось клинически значимое снижение индекса SGRQ (≥ 4 баллов) при тройной терапии достоверно превышала таковую при монотерапии ДДАХП как через 26 нед. ($p = 0,0024$), и так и на 52-й неделе лечения ($p = 0,0019$), в то время как достоверных различий между использованием БДП / ГБ / ФОРМ и БДП / ФОРМ + ТИО не выявлено.

В общей популяции пациентов исследования частота развития среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на фоне терапии БДП / ГБ / ФОРМ оказалась достоверно ниже, чем в группе монотерапии ТИО (относительный риск (ОР) – 0,80; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,69–0,92; $p = 0,0025$), но существенно не отличалась от частоты обострений при лечении БДП / ФОРМ и ТИО. При лечении БДП / ФОРМ / ГБ значительно увеличивалось время до 1-го среднетяжелого и тяжелого обострения ХОБЛ по сравнению с монотерапией ТИО (ОР – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,52–0,95; $p = 0,028$), при этом эффективность в профилактике обострений фиксированной тройной комбинации превосходила таковую при назначении свободной комбинации 3 препаратов в выборке пациентов, перенесших > 1 обострения ХОБЛ в течение предыдущего года (ОР – 0,71; 95%-ный ДИ – 0,51–1,00) [12].

В международном многоцентровом РКИ III фазы TRIBUTE проведена сравнительная оценка эффек-

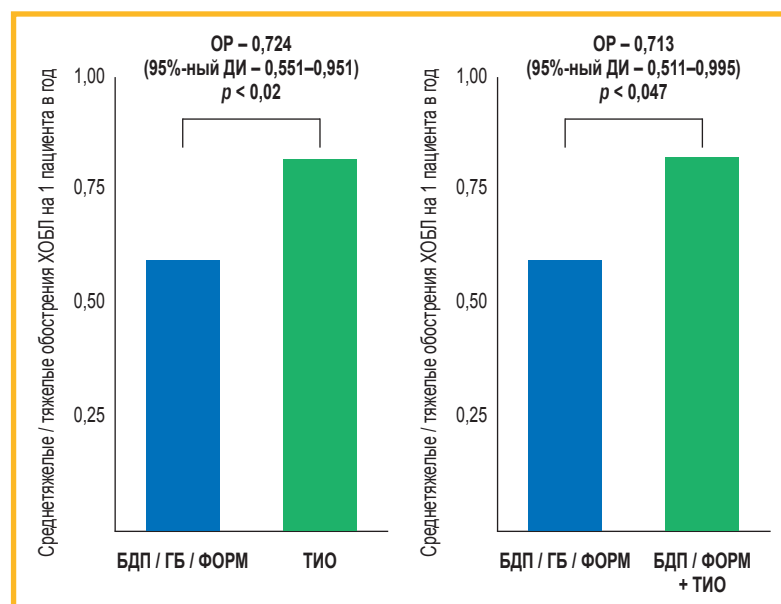


Рис. 2. Частота среднетяжелых и тяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких на 1 пациента в год в группах терапии комбинациями беклометазона дипропионат / гликопиррония бромид / формотерола фумарат и беклометазона дипропионат / формотерола фумарат + тиотропия бромид по данным исследования TRILOGY [11]
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БДП – беклометазона дипропионат; ГБ – гликопиррония бромид; ФОРМ – формотерола фумарат; ТИО – тиотропия бромид; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Figure 2. Average frequency of moderate and serious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease per patient in one year for group with beclomethasone dipropionate/glycopyrronium bromide/formoterol fumarate and beclomethasone dipropionate/glycopyrronium bromide/formoterol fumarate according to TRILOGY research [11]

тивности и безопасности БДП / ГБ / ФОРМ и комбинации индакатерол (ИНД) / ГБ у пациентов ($n = 1\,532$) с ХОБЛ тяжелого или очень тяжелого течения, перенесших по крайней мере 1 среднетяжелое или тяжелое обострение в течение предыдущего года, несмотря на проводимую терапию двойными комбинациями иГКС / ДДБА, иГКС + ДДАХП или ДДБА / ДДАХП, или монотерапию ДДАХП [13].

В рамках данного исследования ОР развития обострений на фоне терапии БДП / ГБ / ФОРМ при сравнении с терапией ИНД / ГБ составил 0,848 (95%-ный ДИ — 0,723–0,995; $p = 0,043$) (рис. 3).

При оценке различных фенотипов ХОБЛ преимущества тройной терапии перед ДДБА / ДДАХП продемонстрированы не для всех пациентов — у больных с эмфизематозным фенотипом не выявлено существенных преимуществ тройной терапии перед ИНД / ГБ. Однако для пациентов с бронхитическим фенотипом при тройной терапии БДП / ГБ / ФОРМ частота обострений снижалась на 25 %, что позволяет говорить о преимуществах тройной терапии для лечения пациентов с ХОБЛ указанной категории [13].

В настоящее время опубликованы предварительные результаты крупного международного многоцентрового РКИ III фазы TRIVERSYTI, проведенного в Китае, Южной Корее и на Тайване. В рамках данного исследования проводилось сравнение тройной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ и будесонида (БУД) / ФОРМ в форме ДПИ у больных ХОБЛ ($n = 614$) с постбронходилатационным $\text{ОФВ}_1 < 50$ %, наличием за прошедший год ≥ 1 обострения, несмотря на проводимую монотерапию или терапию двой-

ными комбинациями. На 24-й неделе терапии у пациентов, получавших БДП / ГБ / ФОРМ, выявлено достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ ($\text{ОР} = 0,6$; 95%-ный ДИ — 0,439–0,819; $p = 0,001$) по сравнению с контрольной группой. В группе БДП / ГБ / ФОРМ также показано достоверное увеличение периода до 1-го обострения по сравнению с пациентами, получавшими БУД / ФОРМ ($\text{ОР} = 0,561$; 95%-ный ДИ — 0,407–0,772; $p < 0,001$) [14].

Влияние комбинации беклометазона дипропионат / гликопиррония бромид / формотерола фумарат на функциональные показатели

По результатам двойных слепых рандомизированных исследованиях продемонстрировано положительное влияние тройной фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ на функцию внешнего дыхания у пациентов с тяжелым и очень тяжелым ограничением воздушного потока.

По данным исследования TRILOGY показано, что комбинация БДП / ФОРМ / ГЛИ превосходит таковую БДП / ФОРМ по влиянию на базальный уровень ОФВ_1 в среднем на 0,81 л (95%-ный ДИ — 0,052–0,109; $p < 0,001$) и ОФВ_{25} , измеренный через 2 ч после ингаляции, — на 0,117 л (95%-ный ДИ — 0,086–0,147; $p < 0,001$) [11].

При лечении фиксированной комбинацией БДП / ФОРМ / ГБ на 52-й неделе выявлено достоверное увеличение ОФВ_1 до ингаляции бронходилататора в среднем на 0,061 л (95%-ный ДИ — 0,037–0,086; $p < 0,00001$) по сравнению с монотерапией ТИО, при этом различий по данному показателю между фиксированной тройной комбинацией и терапией БДП / ФОРМ + ТИО не выявлено [12].

В исследовании TRIVERSYTI на фоне лечения БДП / ГБ / ФОРМ по сравнению с БУД / ФОРМ отмечалось достоверное увеличение средних значений базального утреннего ОФВ_1 (0,055 л; $p < 0,001$) и ОФВ_{25} , измеренного через 2 ч после ингаляции (0,106 л; $p < 0,001$) [14].

Устройство доставки и профиль безопасности комбинации беклометазона дипропионат / гликопиррония бромид / формотерола фумарат

Одной из основных причин, вызывающих опасение у практического сообщества при выборе иГКС-содержащей терапии для лечения ХОБЛ, является повышение риска развития пневмонии. Несмотря на то, что этот эффект оценивается как класс-зависимый, в ряде публикаций представлены данные, демонстрирующие, что безопасность иГКС-содержащей терапии определяется собственно ГКС, применяемыми для лечения ХОБЛ, а также особенностями его доставки в нижние дыхательные пути.

При выборе конкретного препарата для лечения стабильной ХОБЛ следует учитывать, что поражение МДП с потерей терминальных бронхиол и площади альвеолярной поверхности играет ведущую роль при

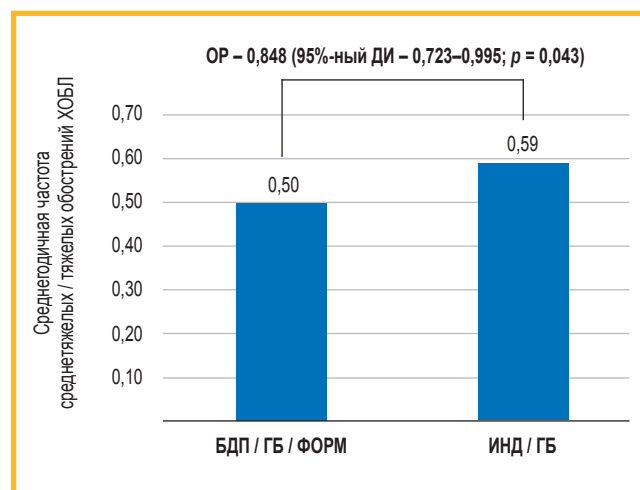


Рис. 3. Частота среднетяжелых и тяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких на 1 пациента в год в группах терапии комбинациями беклометазона дипропионат / гликопиррония бромид / формотерола фумарат и индакатерол / гликопиррония бромид по данным исследования TRIBUTE [13]

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БДП — беклометазона дипропионат; ГБ — гликопиррония бромид; ФОРМ — формотерола фумарат; ИНД — индакатерол; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

Figure 3. Average frequency of moderate and serious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease per patient in one year for group with beclomethasone dipropionate/glycopyrronium bromide/formoterol fumarate and indacaterol/glycopyrronium bromide according to TRIBUTE research [13]

данном заболевании, независимо от тяжести бронхиальной обструкции [3, 15]. Кроме того, безопасность и эффективность любой ингаляционной терапии во многом определяется соотношением легочной и орофарингеальной депозиции, от которой, в частности, зависит частота местных побочных эффектов и абсорбция препарата в системный кровоток. Использование экстрамелкодисперсного аэрозоля в препарате Тримбоу® является залогом улучшения легочной депозиции на фоне снижения орофарингеальной депозиции [16]. Данная лекарственная форма и тип ингалятора позволяют получить легочную депозицию > 30 % вне зависимости от скорости вдоха, а при помощи «медленного» облачка аэрозоля уменьшается риск ошибок, связанных с координацией нажатия и вдоха при использовании аэрозольных ингаляторов [17].

D.Singh et al. опубликованы результаты *post-hoc*-анализа результатов основных РКИ, по данным которых изучалось воздействие комбинации БДП / ГБ / ФОРМ. Установлено, что частота развития нежелательных явлений при использовании данной комбинации не отличалась от таковой в группах сравнения с применением других лекарственных препаратов (50,8–61,4 % — для БДП / ГБ / ФОРМ vs 50,9 % — для БУД / ФОРМ, 55,8 % — для ТИО, 57,0 % — для БДП / ФОРМ + ТИО и 68,5 % — для ИНД / ГБ). Частота развития пневмонии при использовании фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ была низкой и за исключением группы ТИО существенно не различалась между пациентами, получающими разную терапию (2,3–3,2 % — для БДП / ГБ / ФОРМ и 2,1 % — для БДП / ФОРМ; 0,8 % — для ТИО, 1,5 % — для БДП / ФОРМ + ТИО и 3,2 % — для ИНД / ГБ) [18].

Преимущество фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ с этих позиций подтверждается недавно опубликованными результатами исследования O.S.Ustmani et al., в котором сравнивалась легочная депози-

ция 2 фиксированных тройных комбинаций у больных ХОБЛ ($n = 20$) с использованием методики функциональной респираторной визуализации (*functional respiratory imaging*), 3D-моделирования и результатов компьютерной томографии легких для вычисления данного показателя. При помощи функциональной респираторной визуализации показана сопоставимость результатов с таковыми, полученными при вентилиционной сцинтиграфии легких. Данная методика валидизирована и уже довольно широко используется для оценки легочной депозиции различных ингаляционных препаратов [19–22].

Согласно полученным результатам, общая легочная депозиция (центральная и периферическая), представленная в виде процентного соотношения от выпущенной дозы, для иГКС в составе фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ в форме ДАИ была выше ($35,9 \pm 6,7$ %) аналогичного показателя при использовании ингаляционного лекарственного препарата, содержащего ФЛУ / ВИЛ / УМЕК в форме ДПИ Элликпта® ($23,3 \pm 4,6$ %). При этом для обоих препаратов легочная депозиция ДДБА ($36,7 \pm 6,8$ и $34,8 \pm 4,5$ %) и ДДАХП ($35,5 \pm 6,5$ и $35,0 \pm 5,3$ %) существенно не различались. Более высокий уровень легочной депозиции иГКС при использовании экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ обеспечивает меньшую вероятность местных и системных побочных эффектов, ассоциированных с применением препаратов данного класса [23].

Периферическая легочная депозиция всех 3 компонентов была существенно выше при использовании фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ в форме ДАИ, при помощи которого создаются экстрамелкодисперсные частицы, по сравнению с ФЛУ / ВИЛ / УМЕК в форме ДПИ (иГКС: $24,5 \pm 5,1$ % vs $8,6 \pm 3,0$ %; ДДБА: $25,0 \pm 5,3$ % vs $18,2 \pm 3,9$ %; ДДАХП: $24,1 \pm 5,1$ % vs $16,8 \pm 4,9$ %) (рис. 4).

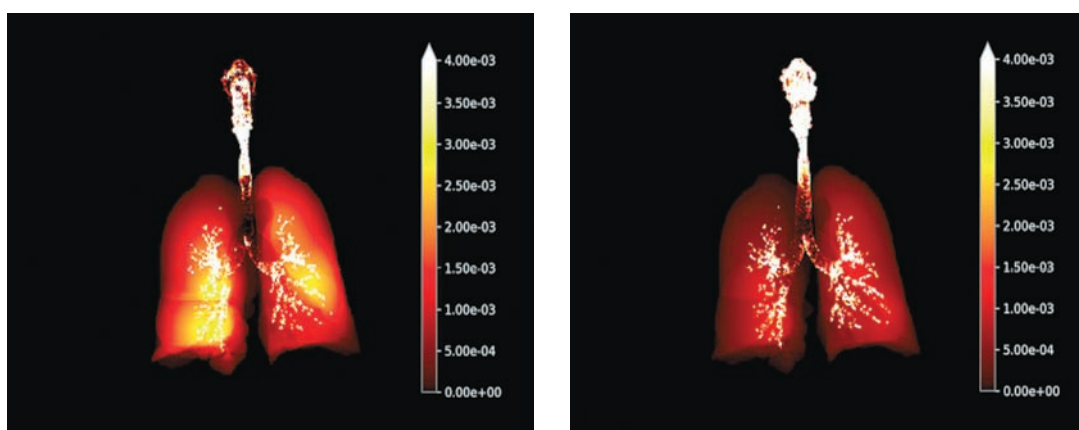


Рис. 4. Визуализация легочной депозиции ингаляционных лекарственных препаратов беклометазона дипропионата / гликопиррония бромид / формотерола фумарат (слева) и флутиказона фуорат / умеклидиний / вилантерол (справа) [23]

Примечание: светло-желтый оттенок — индикатор более высокой легочной депозиции (приводится для всех компонентов и всех дыхательных потоков по данным функционального респираторного моделирования).

Figure 4. Visualization of pulmonary deposition of inhaled drugs beclomethasone dipropionate/glycopyrronium bromide/formoterol fumarate (left) and fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (right) [23]

Note: a light yellow shade is an indicator of a higher pulmonary deposition (given for all components and all respiratory flows according to the data of functional respiratory modeling).

Полученные результаты имеют особое значение именно при ХОБЛ, поскольку МДП являются основной локацией патологических изменений при данном заболевании [23].

По результатам исследования *S.Sonnappa et al.* на большой выборке пациентов с обструктивными заболеваниями легких показано, что назначение иГКС в виде экстрамелкодисперсного аэрозоля ассоциировалось с меньшей вероятностью развития пневмонии (скорректированный ОР — 0,60; 95%-ный ДИ — 0,37–0,97), а обострения основного заболевания (скорректированный ОР — 0,91; 95%-ный ДИ — 0,85–0,97) — с возникновением острых респираторных событий (скорректированный ОР — 0,9; 95%-ный ДИ — 0,86–0,94) по сравнению с использованием других лекарственных форм и молекул иГКС [24].

Согласно предварительным результатам крупного наблюдательного исследования TriOptimize (данные представлены для первых 1 017 пациентов, завершивших участие в исследовании), продемонстрированным в рамках конгресса Американского торакального общества (2020), отмечено, что при переводе больных ХОБЛ с терапии иГКС / ДДБА или тройной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС, применяемой в разных ингаляторах, на фиксированную комбинацию БДП / ГБ / ФОРМ у пациентов в реальной клинической практике отмечается существенное улучшение КЖ и приверженности терапии. Сами авторы объясняют этот факт большими простотой и удобством использования ингаляционного устройства одного типа [25].

Заключение

В настоящее время возможности персонализированного подбора терапии у больных ХОБЛ существенно расширились за счет выхода на российский фармацевтический рынок новых комбинированных препаратов, при этом перед практическим врачом все чаще будет вставать выбор между двойной (ДДБА / ДДАХП) или тройной (ДДАХП / ДДБА / иГКС) комбинациями. В настоящее время уже накоплена существенная доказательная база в отношении преимуществ тройной терапии по влиянию на функциональные показатели, клинические симптомы и частоту обострений ХОБЛ [9, 12, 13].

По результатам *post-hoc*-анализа клинических исследований у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ и наличием в анамнезе частых обострений показана тенденция к увеличению периода до наступления летального исхода при использовании мелкодисперсной тройной комбинации (ОР — 0,71; 95%-ный ДИ — 0,50–1,02; $p = 0,066$) по сравнению с длительно действующими бронхолитическими препаратами без применения иГКС. В рамках того же исследования показана достоверное снижение риска фатальных событий, напрямую не ассоциированных с респираторной системой, что объясняется снижением риска сердечно-сосудистых событий на фоне более стабильного течения ХОБЛ (ОР — 0,65; 95%-ный ДИ — 0,43–0,97; $p = 0,037$) [26].

Основным фактором, ограничивающим использование иГКС при ХОБЛ, является увеличение частоты случаев пневмонии на фоне применения данной терапии. Для минимизации рисков, связанных с использованием иГКС, рекомендуется использовать экстрамелкодисперсные препараты, а также иГКС со слабым системным действием [10].

Таким образом, новый комбинированный препарат для лечения ХОБЛ — фиксированная комбинация БДП / ГБ / ФОРМ 100 / 10 / 6 мкг, выпускаемая в форме ДАИ, при помощи которого создаются экстрамелкодисперсные частицы (Тримбоу®), отвечает современным требованиям к клинической эффективности и профилю безопасности препаратов для лечения стабильной ХОБЛ, при этом возможности практических врачей при выборе оптимальной комбинации существенно расширяются.

Литература

1. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. COPD*. 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
2. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2645–2653. DOI: 10.1056/NEJMoa032158.
3. Higham A., Quinn A.M., Cançado J.E.D., Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 49. DOI: 10.1186/s12931-019-1017-y.
4. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2021. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
6. Hersh C.P., Washko G.R., Estépar R.S.J. et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 42. DOI: 10.1186/1465-9921-14-42.
7. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M. et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration*. 2017; 93 (1): 32–41. DOI: 10.1159/000452479.
8. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (11): 855–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0.
9. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
10. Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Куделя Л.М. и др. Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток). *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 365–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374.
11. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int. J. COPD*. 2017; 12: 2917–2928. DOI: 10.2147/COPD.S146822.
12. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
13. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary

- disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
14. Georges G., Zheng J.P., Li Z. et al. Effect of extra-fine triple therapy with beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB) pressurized metered dose inhaler (PMDI) on exacerbations in East Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI study. *Chest*. 2020; 158 (4, Suppl.): A1785–1786. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.1557.
 15. Koo H.K., Vasilescu D.M., Booth S. et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (8): 591–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30196-6.
 16. Usmani O.S. Treating the small airways. *Respiration*. 2012; 84 (6): 441–453. DOI: 10.1159/000343629.
 17. De Backer W., Devolder A., Poli G. 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): 137–148. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.
 18. Singh D., Fabbri L.M., Corradi M. et al. Extrafine triple therapy in patients with symptomatic COPD and history of one moderate exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900235. DOI: 10.1183/13993003.00235-2019.
 19. De Backer J.W., Vos W.G., Vinchurkar S.C. et al. Validation of computational fluid dynamics in CT-based airway models with SPECT/CT. *Radiology*. 2010; 257 (3): 854–862. DOI: 10.1148/radiol.10100322.
 20. Kappeler D., Sommerer K., Kietzig C. et al. Lung deposition of fluticasone propionate/formoterol administered via a breath-triggered inhaler. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA522. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA522.
 21. Müllinger B., Brand P., Fischer A. et al. Intra-pulmonary deposition of two different tobramycin formulations. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (Suppl. 1): S53 (Abs. 198). Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/82229439.pdf>
 22. De Backer W., Devolder A., Poli G. 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): 137–148. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.
 23. Usmani O.S., Scichilone N., Mignot B. et al. Airway deposition of extrafine inhaled triple therapy in patients with COPD: A model approach based on functional respiratory imaging computer simulations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 2433–2440. DOI: 10.2147/COPD.S269001.
 24. Sonnappa S., Martin R., Israel E. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0178112. DOI: 10.1371/journal.pone.0178112.
 25. Hovelmann R., Georges G., Bahari Javan S. et al. TriOptimize VI: The use of extrafine single inhaler triple therapy improves adherence to treatment in patients with COPD – Real-world evidence. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A4303. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4303.
 26. Vestbo J., Fabbri L., Papi A. et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801230. DOI: 10.1183/13993003.01230-2018.
 27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2021. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
 28. Hersh C.P., Washko G.R., Estépar R.S.J. et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 42. DOI: 10.1186/1465-9921-14-42.
 29. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M. et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration*. 2017; 93 (1): 32–41. DOI: 10.1159/000452479.
 30. Suissa S., Dell’Aniello S., Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (11): 855–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0.
 31. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
 32. Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kudelya L.M. et al. [Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm. A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (3): 365–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374 (in Russian).
 33. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int. J. COPD*. 2017; 12: 2917–2928. DOI: 10.2147/COPD.S146822.
 34. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
 35. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
 36. Georges G., Zheng J.P., Li Z. et al. Effect of extra-fine triple therapy with beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB) pressurized metered dose inhaler (PMDI) on exacerbations in East Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI study. *Chest*. 2020; 158 (4, Suppl.): A1785–1786. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.1557.
 37. Koo H.K., Vasilescu D.M., Booth S. et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (8): 591–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30196-6.
 38. Usmani O.S. Treating the small airways. *Respiration*. 2012; 84 (6): 441–453. DOI: 10.1159/000343629.
 39. De Backer W., Devolder A., Poli G. 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): 137–148. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.
 40. Singh D., Fabbri L.M., Corradi M. et al. Extrafine triple therapy in patients with symptomatic COPD and history of one moderate exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900235. DOI: 10.1183/13993003.00235-2019.
 41. De Backer J.W., Vos W.G., Vinchurkar S.C. et al. Validation of computational fluid dynamics in CT-based airway models with SPECT/CT. *Radiology*. 2010; 257 (3): 854–862. DOI: 10.1148/radiol.10100322.
 42. Kappeler D., Sommerer K., Kietzig C. et al. Lung deposition of fluticasone propionate/formoterol administered via a breath-triggered inhaler. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA522. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA522.
 43. Müllinger B., Brand P., Fischer A. et al. Intra-pulmonary deposition of two different tobramycin formulations. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (Suppl. 1): S53 (Abs. 198). Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/82229439.pdf>
 44. De Backer W., Devolder A., Poli G. 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): 137–148. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.

Поступила: 26.03.21
Принята к печати: 15.04.21

References

1. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. COPD*. 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
2. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2645–2653. DOI: 10.1056/NEJMoa032158.
3. Higham A., Quinn A.M., Cançado J.E.D., Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 49. DOI: 10.1186/s12931-019-1017-y.
4. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206 (in Russian).
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2021. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
6. Hersh C.P., Washko G.R., Estépar R.S.J. et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 42. DOI: 10.1186/1465-9921-14-42.
7. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M. et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration*. 2017; 93 (1): 32–41. DOI: 10.1159/000452479.
8. Suissa S., Dell’Aniello S., Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (11): 855–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0.
9. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
10. Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kudelya L.M. et al. [Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm. A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (3): 365–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374 (in Russian).
11. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int. J. COPD*. 2017; 12: 2917–2928. DOI: 10.2147/COPD.S146822.
12. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
13. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
14. Georges G., Zheng J.P., Li Z. et al. Effect of extra-fine triple therapy with beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB) pressurized metered dose inhaler (PMDI) on exacerbations in East Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI study. *Chest*. 2020; 158 (4, Suppl.): A1785–1786. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.1557.
15. Koo H.K., Vasilescu D.M., Booth S. et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (8): 591–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30196-6.
16. Usmani O.S. Treating the small airways. *Respiration*. 2012; 84 (6): 441–453. DOI: 10.1159/000343629.
17. De Backer W., Devolder A., Poli G. 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): 137–148. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.
18. Singh D., Fabbri L.M., Corradi M. et al. Extrafine triple therapy in patients with symptomatic COPD and history of one moderate exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900235. DOI: 10.1183/13993003.00235-2019.
19. De Backer J.W., Vos W.G., Vinchurkar S.C. et al. Validation of computational fluid dynamics in CT-based airway models with SPECT/CT. *Radiology*. 2010; 257 (3): 854–862. DOI: 10.1148/radiol.10100322.
20. Kappeler D., Sommerer K., Kietzig C. et al. Lung deposition of fluticasone propionate/formoterol administered via a breath-triggered inhaler. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA522. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA522.
21. Müllinger B., Brand P., Fischer A. et al. Intra-pulmonary deposition of two different tobramycin formulations. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (Suppl. 1): S53 (Abs. 198). Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/82229439.pdf>
22. De Backer W., Devolder A., Poli G. 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): 137–148. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.

23. Usmani O.S., Scichilone N., Mignot B. et al. Airway deposition of extrafine inhaled triple therapy in patients with COPD: A model approach based on functional respiratory imaging computer simulations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 2433–2440. DOI: 10.2147/COPD.S269001.
24. Sonnappa S., Martin R., Israel E. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0178112. DOI: 10.1371/journal.pone.0178112.
25. Hovelmann R., Georges G., Bahari Javan S. et al. TriOptimize VI: The use of extrafine single inhaler triple therapy improves adherence to treatment in patients with COPD – Real-world evidence. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A4303. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4303.
26. Vestbo J., Fabbri L., Papi A. et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801230. DOI: 10.1183/13993003.01230-2018.

Received: March 26, 2021

Accepted for publication: April 15, 2021

Информация об авторах / Author Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natalia V. Trushenko, Candidate of Medicine; Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (50 %)

Трушенко Н.В. — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (50 %)

Authors Contribution

Avdeev S.N. — writing the text of the manuscript, discussion and manuscript editing (50%)

Trushenko N.V. — writing the text of the manuscript, discussion and manuscript editing (50%)