

Экстремелкодисперсная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола в лечении обструктивных бронхолегочных заболеваний

И.Н. Трофименко, ORCID: 0000-0003-2742-3794, e-mail: tin11@mail.ru

Б.А. Черняк[✉], ORCID: 0000-0002-5902-6198, e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664049, Россия, Иркутск, м/н Юбилейный, д. 100

Резюме

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хронические воспалительные заболевания дыхательных путей (ДП). Основой лечения обоих заболеваний является длительная ингаляционная терапия. Среди возможностей ингаляционной терапии БА и ХОБЛ на протяжении последних десятилетий доступны два класса препаратов: бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Очень важным параметром эффективности ингаляционной терапии обструктивных заболеваний легких является степень депонирования лекарственного препарата в дистальных отделах бронхиального дерева, которые представляют собой главную терапевтическую мишень при обоих заболеваниях. Периферические отделы бронхиального дерева активно вовлечены в процесс хронического воспаления и связанных с ним патофизиологических нарушений как при БА, так и при ХОБЛ. Поражение периферических ДП у больных БА ассоциируется с плохим контролем, тяжестью астмы и высоким риском обострений заболевания. Воспаление малых ДП является основным компонентом в патогенезе ХОБЛ, и его выраженность усиливается по мере прогрессирования заболевания. Воздействие на воспаление в дистальных отделах бронхиального дерева с помощью экстремелкодисперсной фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола (БДП/Ф) обладает клиническим преимуществом в лечении обструктивных бронхолегочных заболеваний при использовании более низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Применение экстремелкодисперсной комбинации БДП/Ф способствует улучшению в достижении контроля у больных БА и безопасному снижению риска обострений у пациентов с ХОБЛ. При необходимости продолжения ИГКС в составе двойной или тройной терапии заболевания у пациентов с ХОБЛ на фоне нежелательных явлений этой терапии экстремелкодисперсную фиксированную комбинацию БДП/Ф можно рассматривать в качестве препарата выбора и оптимальной замены молекулы ИГКС.

Ключевые слова: беклометазона дипропионат/формотерол, ХОБЛ, бронхиальная астма, малые дыхательные пути, воспаление дыхательных путей

Для цитирования: Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Экстремелкодисперсная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола в лечении обструктивных бронхолегочных заболеваний. *Медицинский совет.* 2020;(11):108–115. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-108-115.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Extrafine combination beclomethasone dipropionate/formoterol therapy in obstructive lung diseases

Irina N. Trofimenko, ORCID: 0000-0003-2742-3794, e-mail: tin11@mail.ru

Boris A. Chernyak[✉], ORCID: 0000-0002-5902-6198, e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, mkr Yubilejnyy, Irkutsk, 664079, Russia

Abstract

Bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are chronic inflammatory diseases of the airways. Inhaled bronchodilators and corticosteroids are the cornerstone of pharmacological long-term treatment for asthma and COPD. The efficacy of any topical inhaled medication is dependent upon successful distribution of the drug to the site of disease. Targeting small airways inflammation in severe asthma and COPD are critically important as the combined surface area of small airways far exceeds the surface area that large central airways provide. Small airway dysfunction in BA is associated with increased asthma symptoms, worse asthma control and an increased number of exacerbations. Chronic inflammation in COPD causes structural alterations and narrowing of particularly the small airways. The extrafine combination of beclomethasone dipropionate/formoterol (BDP/F) enables drug delivery to both the large and small airways, and allows the clinical benefits to be achieved with a lower corticosteroid dose. The use of extrafine BDP/F is more effective in achievement asthma control and reduce COPD exacerbations. If it is necessary to continue ICS as part of a double or triple COPD therapy extrafine fixed combination of BDP/F can be considered as the drug of choice and optimal replacement of the ICS molecule.

Keywords: beclomethasone dipropionate/formoterol, COPD, bronchial asthma, small airways, airway inflammation

For citation: Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Extrafine combination beclomethasone dipropionate/formoterol therapy in obstructive lung diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(11):108–115. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-108-115.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – самостоятельные заболевания, имеющие сходные синдромальные характеристики: бронхиальную обструкцию и хроническое воспаление дыхательных путей (ДП). Несмотря на определенную синдромальную общность этих заболеваний, они характеризуются выраженной гетерогенностью воспаления ДП, неоднородностью бронхиальной обструкции и клиническими особенностями, что определяется различными патогенетическими механизмами, а также разными терапевтическими подходами. Вместе с тем основой лечения обоих заболеваний является длительная ингаляционная терапия, позволяющая доставлять лекарственный препарат в ДП, которые представляют собой главную терапевтическую мишень как при БА, так и при ХОБЛ. Доставка ингаляционного лекарственного препарата непосредственно в органы мишень при минимальном системном воздействии является залогом эффективности и безопасности терапии. В связи с этим эффективность ингаляционной терапии обструктивных бронхолегочных заболеваний определяется не только фармакологическими особенностями молекулы, но и в значительной степени уровнем легочной депозиции лекарственного препарата [1].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В настоящее время БА является распространенным хроническим заболеванием и встречается с частотой около 10% среди взрослого населения [1]. Согласно федеральным и международным рекомендациям, главной целью терапии БА является достижение контроля над заболеванием¹ [2]. Основными препаратами, с помощью которых обеспечивается длительный контроль над БА, являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), обладающие выраженным противовоспалительным действием. На сегодняшний день для достижения контроля над астмой GINA 2019 (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) рекомендует использование комбинации ИГКС с формотеролом в качестве предпочтительного варианта, начиная с первой степени терапии БА². Эффективность терапии ИГКС и их комбинации с длительно действующими бета-агонистами (ДДБА) у больных астмой подтверждена многочисленными исследованиями, однако заболевание остается недостаточно контролируемым в среднем у половины пациентов [3]. Кроме того, сохраняются случаи смерти от астмы. Так, в Великобритании более 1000 смертей в год связаны с БА, особенно среди пожилых людей [1].

Среди факторов, препятствующих контролю над БА, часто указывают на низкий комплаенс и приверженность к терапии, неправильное использование ингаляционных устройств, а также неоднородность фенотипов астмы и

сопутствующие заболевания³ [4]. Основные трудности в достижении контроля БА обусловлены гетерогенностью природы заболевания, определяемой сложными патогенетическими механизмами, которые формируют многообразие эндотипов и клинических фенотипов астмы с разной тяжестью симптомов, молекулярной характеристикой и, соответственно, терапевтическим ответом [5–7]. Среди фенотипических характеристик БА чаще упоминаются атопия, триггерные факторы, функциональные показатели, длительность заболевания и возраст дебюта, статус курения, коморбидная патология, а также дисфункция малых ДП⁴ [8, 9].

В последние годы накапливается все больше данных, подтверждающих взаимосвязь между поражением периферических отделов бронхиального дерева и низким уровнем контроля БА, а также степенью тяжести заболевания [4, 9, 10]. Анализ ряда исследований показывает, что поражение малых ДП может иметь особое значение при астме тяжелой степени, с длительным анамнезом заболевания, у пожилых пациентов и курящих астматиков [11–14].

Исследования, проведенные 50 лет назад, показывали, что малые ДП представляют собой так называемую молчаливую зону, на долю которой приходится менее 10% общего сопротивления ДП [15]. Однако последующий анализ с применением инвазивного метода прямого измерения сопротивления ДП в дистальных отделах бронхиального дерева свидетельствует о существенно большем вкладе нарушения проходимости малых ДП в общее бронхиальное сопротивление. Так, M. Yanai и et al. показали, что вклад малых ДП в общий показатель бронхиального сопротивления составил 24% у здоровых лиц, увеличивался до 34% у бессимптомных пациентов с недавно установленным диагнозом БА и достигал 51% у больных тяжелой астмой [16]. При проведении бронхопровокационных тестов с метахолином или гистамином было показано, что уровень периферического сопротивления бронхиального дерева у больных астмой резко возрастает [17]. Кроме того, представлены результаты исследования, подтверждающие взаимосвязь между степенью дисфункции малых ДП и частотой обострения астмы [13, 18]. Так, при проведении импульсной осциллометрии у больных астмой с нормальными параметрами объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФV₁) продемонстрировано значительное увеличение сопротивления периферических отделов бронхиального дерева (R5–R20) у пациентов с частыми обострениями БА в сравнении с больными астмой без обострений [18].

Необходимо отметить, что одной из важных причин неконтролируемого течения БА на фоне терапии высокими дозами ИГКС/ДДБА может являться само ингаляционное устройство как средство доставки лекарственного препарата в дистальные отделы ДП. Для пациентов с астмой и дисфункцией малых ДП противовоспалительная терапия должна охватывать как проксимальные, так и дистальные отделы бронхиального дерева. В связи с этим

¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 Update). Available at: <http://www.ginasthma.org>.

² Ibid.

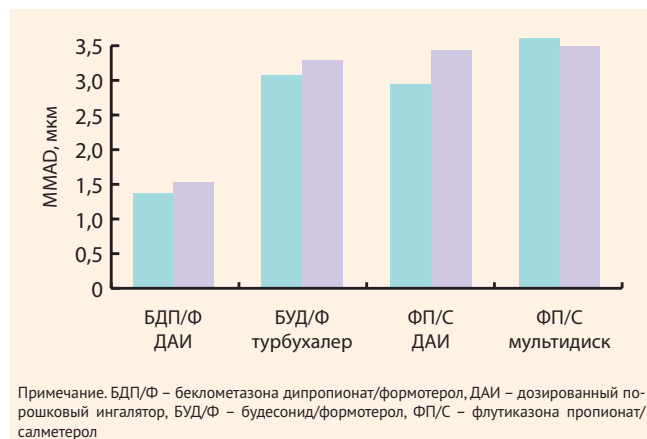
³ Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 Update). Available at: <http://www.ginasthma.org>.

⁴ Ibid.

выбор лекарственного препарата должен определяться эффективностью средства доставки, которая характеризует степень депозиции препарата в малые ДП [4, 10, 19]. В свою очередь, уровень депонирования в периферические отделы бронхиального дерева будет зависеть от срединного массового аэродинамического диаметра частиц (mass median aerodynamic diameter: MMAD), и, соответственно, чем он меньше, тем большее количество препарата попадет в малые ДП (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Срединный массовый аэродинамический размер частиц различных комбинаций ИГКС/ДДБА [20]

● **Figure 1.** Mass median aerodynamic diameter of different ICS/LABA combinations [20]



В настоящее время существует только одна экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация ИГКС и ДДБА – беклометазона дипропионат/формотерол (БДП/Ф) – Фостер®, Chiesi Farmaceutici, Италия. Как видно из рис. 1, средний аэродинамический диаметр частиц БДП/Ф составляет около 1,5 мкм, что позволяет им равномерно распределяться не только в проксимальных, но и в дистальных ДП, оказывая противовоспалительное и бронходилатационное действие на всем протяжении бронхиального дерева [20].

Результаты рандомизированных клинических исследований демонстрируют сопоставимую эффективность экстрамелкодисперсной комбинации БДП/Ф с другими комбинациями ИГКС/ДДБА по влиянию на уровень контроля БА и качество жизни больных при использовании существенно меньших доз ИГКС [21, 22]. Эти исследования показывают, что контроль над заболеванием может быть достигнут при использовании низких доз ИГКС, что обеспечивает клиническое преимущество препарата при нежелательном назначении высоких доз ИГКС, например, у пожилых пациентов, а также у больных с сочетанием астмы и ХОБЛ [23].

Кроме того, в ряде исследований представлены доказательства преимущества режима терапии единым ингалятором БДП/Ф для поддерживающей терапии и для купирования респираторных симптомов [24, 25]. Необходимо отметить, что такой режим терапии БА определяется экспертами GINA 2019 и Федеральных клинических реко-

мендаций по БА как приоритетный в достижении контроля над заболеванием⁵ [2]. В частности, риск обострений у пациентов с астмой, использующих БДП/Ф в одинаковых дозах для поддерживающей терапии, существенно варьировал в зависимости от использования препарата для купирования респираторных симптомов. Так, при применении БДП/Ф в режиме единого ингалятора риск обострений БА был на 36% меньше в сравнении с группой пациентов, использующих для купирования респираторных симптомов сальбутамол ($p = 0,0005$) [25].

Преимущество экстрамелкодисперсной комбинации БДП/Ф по сравнению с использованием других комбинаций ИГКС/ДДБА продемонстрировано в ряде исследований в реальной клинической практике [26–28]. Так, при оценке степени контроля над заболеванием у 111 пациентов с БА среднего и тяжелого течения в исследовании реальной клинической практики было показано, что использование экстрамелкодисперсного аэрозоля БДП/Ф сопровождалось существенно большей долей пациентов с полным контролем над астмой по сравнению с группой больных, получающих флутиказон пропионат/салметерол или будесонид/формотерол в виде порошковых ингаляторов, 57% против 36% соответственно ($p = 0,031$). Кроме того, продемонстрировано клиническое преимущество использования экстрамелкодисперсного БДП/Ф у курящих астматиков, среди которых доля контролируемого течения БА была существенно выше и составила 60% больных по сравнению с 42% пациентов, использующих порошковые ингаляторы [27].

Данные исследований свидетельствуют о том, что распространенность табакокурения среди больных БА такая же, как в общей популяции, и варьирует от 25 до 35% [29, 30]. Табачный дым усиливает воспаление в малых ДП у больных астмой с последующим их ремоделированием, что сопровождается более быстрым снижением легочной функции, плохим контролем над заболеванием, включая более частые обострения, даже на фоне базисной терапии [30, 31]. Результаты исследования эффективности терапии экстрамелкодисперсным аэрозолем БДП/Ф у курящих пациентов с астмой демонстрируют существенное снижение сопротивления периферических отделов бронхиального дерева. В частности, показатель сопротивления периферических отделов бронхиального дерева ($R5-R20$) после 3-месячной терапии у курящих астматиков был в 3 раза ниже по сравнению с величиной этого параметра до назначения БДП/Ф ($p < 0,01$), тогда как у больных БА без табакокурения этот показатель на фоне терапии не изменялся [32].

Таким образом, поражение периферических отделов бронхиального дерева ассоциируется с плохим контролем, тяжестью астмы и высоким риском обострений. Воздействие на воспаление периферических отделов бронхиального дерева при БА имеет важное значение, поскольку общая площадь поверхности малых ДП намного превышает площадь поверхности, которую формируют центральные ДП. Результаты многочисленных исследова-

⁵ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2020. Available at: <https://www.goldcopd.org>.

ний подтверждают преимущество терапевтической эффективности экстрамелкодисперсной комбинации БДП/Ф, характеризующейся высокой степенью легочной депозиции в дистальных отделах ДП, что способствует достижению контроля над заболеванием при использовании значительно меньших доз ИГКС.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и ведущих причин смерти во всем мире с тенденцией к прогрессированию. До настоящего времени ХОБЛ остается одним из немногих заболеваний, смертность от которого не только не снижается, но продолжает увеличиваться, занимая третье место среди основных причин смертности в мире⁶. Определяющей особенностью ХОБЛ является прогрессирующее и не полностью обратимое ограничение скорости воздушного потока [1]. В основе этого нарушения лежит сочетание двух патологических процессов – ремоделирования с обструкцией малых дыхательных путей и деструкции паренхимы, сопровождающейся снижением эластической отдачи легких⁷ [1, 33]. У больных ХОБЛ присутствуют, как правило, оба эти патологические процессы, однако их относительный вклад в формирование ограничения воздушного потока значительно варьирует, обуславливая фенотипическую гетерогенность⁸. Главной причиной этих структурных изменений при ХОБЛ по-прежнему рассматривается хроническое воспаление⁹ [33]. С нарастанием степени тяжести бронхиальной обструкции увеличивается количество и активность нейтрофилов, макрофагов, CD8+Т-лимфоцитов и в некоторых случаях эозинофилов в слизистой оболочке бронхов, повышается уровень провоспалительных медиаторов, что приводит к прогрессирующим необратимым структурным изменениям¹⁰ [1]. Воспаление малых ДП является основным компонентом в патогенезе ХОБЛ, и его выраженность усиливается по мере прогрессирования заболевания. Так, при использовании микрокомпьютерных томографических срезов показано значительное уменьшение количества терминальных бронхиол у пациентов с ХОБЛ, которое прогрессивно снижается по мере утяжеления степени бронхиальной обструкции [34, 35]. Это подтверждается и результатами морфологических исследований. У больных крайне тяжелой ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD 4), подвергшихся трансплантации легких, количество терминальных бронхиол было снижено на 88–99,7% по сравнению с исследованием донорских легких [36]. При этом важно отметить, что уменьшение количества терминальных бронхиол начинается уже на ранних стадиях ХОБЛ. Было показано, что у

пациентов с нетяжелой бронхиальной обструкцией (GOLD 1 и 2) количество терминальных бронхиол снижается на 40–43% по сравнению с исследованием легких курильщиков без ХОБЛ [35]. Выявлена тесная взаимосвязь между степенью сужения просвета малых дыхательных путей и их воспалительной инфильтрацией, распространенностью эмфиземы и частотой обострений ХОБЛ [37, 38].

Воспаление малых ДП, являясь основной причиной хронического прогрессирующего ограничения воздушного потока, определяет выраженность респираторных симптомов. Так, анализ взаимосвязи между цитологической характеристикой мокроты и степенью клинических проявлений заболевания демонстрирует усиление выраженности респираторных симптомов по мере нарастания интенсивности воспаления [39, 40]. Эта взаимосвязь подтверждается корреляционной зависимостью между изменением количества клеток воспаления (нейтрофилов и эозинофилов) в мокроте больных ХОБЛ и динамикой кашля ($r = 0,63$; $p < 0,001$), одышки ($r = 0,58$; $p < 0,001$) [39].

Прогрессирующий перибронхиолярный фиброз у больных ХОБЛ, как исход хронического воспаления малых ДП, до настоящего времени не рассматривается в качестве терапевтической мишени ввиду отсутствия эффективных лекарственных препаратов. Поэтому важной терапевтической стратегией ХОБЛ является противовоспалительная терапия. Среди возможностей ингаляционной терапии ХОБЛ на протяжении последних десятилетий доступны два класса препаратов: бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). К числу противовоспалительных препаратов терапии ХОБЛ до настоящего времени относятся ИГКС¹¹.

Современные подходы к поддерживающей терапии ХОБЛ, согласно позициям GOLD 2019, расширяют диапазон назначения фиксированных комбинаций ИГКС с ДДБА и рекомендуют эту терапию к применению у пациентов с симптомами ХОБЛ и частыми или тяжелыми обострениями заболевания с целью их предотвращения. Впервые в GOLD 2019 количество эозинофилов в периферической крови рассматривается в качестве критерия, определяющего выбор фармакологического лечения больного ХОБЛ. Эксперты GOLD 2019 предлагают ориентироваться на показатель 300 эозинофилов в мкл для стартовой терапии и 100 клеток в мкл – для пациентов с обострениями на фоне уже получаемой терапии ХОБЛ¹². Пересмотренная роль ИГКС в GOLD 2019 подчеркивает гетерогенность воспалительного ответа у больных ХОБЛ, актуализируя значение эозинофильного фенотипа заболевания.

Клинические особенности эозинофильного фенотипа ХОБЛ характеризуются неблагоприятным модифицирующим влиянием эозинофильного воспаления на эволюцию заболевания. В частности, при эозинофильном фенотипе ХОБЛ увеличиваются частота обострений и темпы прогрессирования заболевания, что приводит к неблагоприятному прогнозу и повышенной летальности по сравне-

⁶ Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

⁷ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2020. Available at: <https://www.goldcopd.org>.

⁸ I bid.

⁹ I bid.

¹⁰ I bid.

¹¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2020. Available at: <https://www.goldcopd.org>.

¹² I bid.

нию с пациентами без увеличения количества эозинофилов в крови и/или мокроте [41]. Было показано, что эозинофилия крови > 275 клеток в мкл связана с увеличением риска смерти в 4,8 раза среди больных ХОБЛ с частыми обострениями [42].

К настоящему времени накоплены убедительные данные о том, что выделение эозинофильного фенотипа ХОБЛ имеет большое значение не только в связи с клиническими особенностями и прогнозом заболевания, но и с точки зрения его дифференцированной терапии. Этот факт подтверждается результатами рандомизированных клинических исследований, демонстрирующих эффективность терапии больных ХОБЛ фиксированной комбинацией беклометазона с формотеролом в суточной дозе 400/24 мкг соответственно.

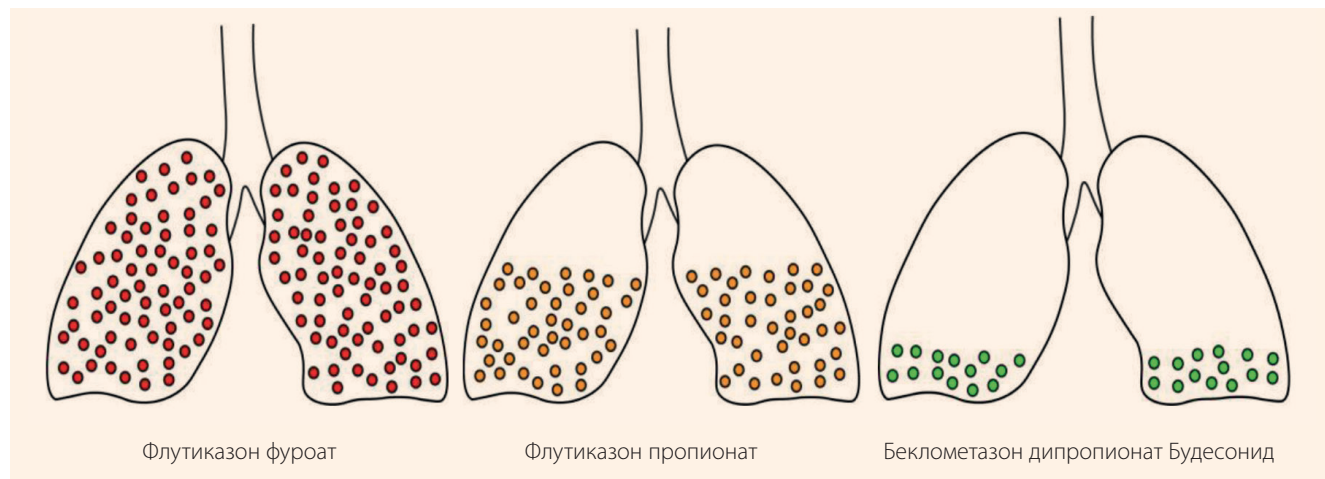
Согласно данным исследования FORWARD (Foster 48-Week Trial to Reduce Exacerbations in COPD), терапия препаратом Фостер[®] сопровождалась снижением частоты обострений у больных тяжелой ХОБЛ на 28% по сравнению с терапией формотеролом. При проведении *post hoc* анализа результатов этого исследования было показано, что различия частоты обострений ХОБЛ на фоне приема фиксированной комбинации БДП/Ф по сравнению с группой монотерапии формотеролом выражены еще в большей степени по мере увеличения количества эозинофилов в периферической крови [43]. При сравнении комбинации БДП/Ф в дозе 200/12 мкг два раза в сутки с флутиказоном пропионатом/салметеролом 500/50 мкг дважды в сутки у пациентов с ХОБЛ были продемонстрированы сопоставимые результаты по влиянию на одышку, переносимость физической нагрузки, показатели легочной функции и качества жизни больных [44]. Эффективность более низкой дозы БДП, вероятнее всего, обусловлена экстрамелкодисперсностью аэрозоля, которая позволяет гомогенно распределяться обоим компонентам комбинации по всему бронхиальному дереву со значительной депозицией в дистальных отделах ДП – основной патологической мишенью при ХОБЛ [45]. Таким образом, уникальные свойства средства доставки препарата Фостер[®] демонстрируют

эффективность в лечении больных ХОБЛ при использовании невысоких доз ИГКС, чем нельзя пренебрегать при обсуждении потенциальных нежелательных явлений использования ИГКС в терапии ХОБЛ. Одним из серьезных осложнений, ограничивающих использование ИГКС при ХОБЛ, является развитие пневмонии. Длительное время считалось, что увеличение риска пневмонии при использовании ИГКС является классовым свойством этой группы препаратов [46]. Однако в дальнейшем была показана значительная вариабельность риска развития пневмонии при использовании разных молекул ИГКС. Так, исследование TRIBUTE (Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease), в котором в качестве молекулы ИГКС использовался экстрамелкодисперсный аэрозоль беклометазона дипропионат, не продемонстрировало увеличения числа пневмоний в сравнении с терапией бронходилататорами [47]. В недавнем ретроспективном анализе 23 013 случаев больных было показано, что риск развития пневмонии существенно выше среди пациентов, ежедневно принимающих ИГКС в дозе свыше 700 мкг (эквивалентно флутиказону пропионату), по сравнению с более низкими дозами ИГКС, отношение шансов (ОШ) 2,38; 95% доверительный интервал 1,17–4,83 ($p = 0,001$). Еще меньший риск развития пневмонии выявлен среди пациентов, использующих экстрамелкодисперсный ИГКС: ОШ 0,60, 95% доверительный интервал 0,37–0,97 ($p = 0,011$) [48].

Таким образом, риск развития пневмонии при использовании ИГКС у больных ХОБЛ значительно варьирует и зависит от ряда факторов, таких как доза и аэродинамический размер частиц препарата, и, кроме того, определяется фармакокинетическими свойствами молекулы ИГКС (*рис. 2*) [48–50].

Вариабельность липофильности разных молекул ИГКС отражена в ингаляционной фармакокинетике, в частности, период полувыведения флутиказона фууроата в 9–10 раз выше, чем у беклометазона дипропионата [50]. Более высокая липофильность способствует более длительной экспозиции ИГКС в ДП, что, вероятнее всего, приводит к выраженной локальной иммуносупрессии при наличии

- **Рисунок 2.** Длительность задержки (схематическое изображение периода полувыведения) разных ИГКС в легких [50]
- **Figure 2.** Duration of lung retention with inhaled corticosteroids due to relative lipofility [50]



нарушения мукоцилиарного клиренса и изменению микробиоты ДП у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, ИГКС в сочетании с бронходилататорами длительного действия остаются актуальной стратегией фармакологического алгоритма терапии ХОБЛ. Предикторами эффективности ИГКС-содержащей терапии на сегодняшний день рассматриваются частые обострения ХОБЛ, эозинофильный фенотип заболевания и сочетание ХОБЛ с БА. Потенциальный риск побочных эффектов ИГКС-терапии ХОБЛ диктует необходимость тщательного отбора пациентов и взвешенного анализа соотношения «польза – риск» данного вида терапии. Необходимо помнить, что профиль безопасности ИГКС в первую очередь зависит от дозы препарата. Высокие дозы ИГКС в терапии ХОБЛ ассоциируются с иммуносупрессивным эффектом на клеточный иммунный ответ ДП, тогда как низкие дозы ИГКС, вероятнее всего, оказывают преимущественно противовоспалительное действие с модификацией гуморальных компонентов иммунного ответа, что может способствовать снижению бактериальной нагрузки на ДП (рис. 3) и, соответственно, уменьшать риск пневмонии [48].

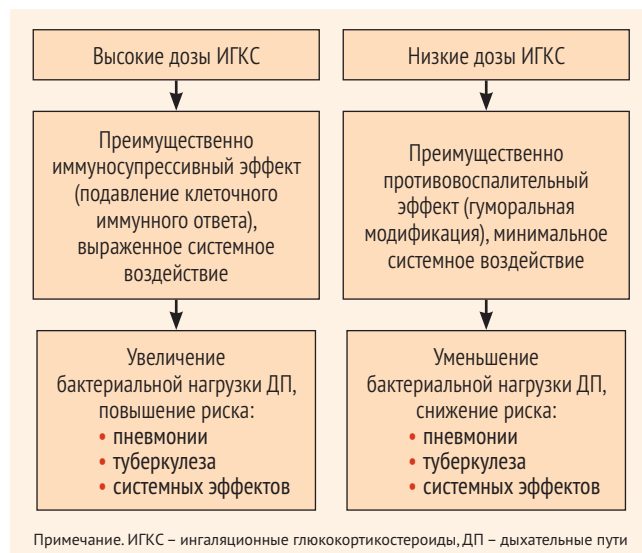
Сопоставимая эффективность низких доз экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации БДП/Ф с высокими дозами ИГКС других комбинаций в терапии ХОБЛ характеризуется более благоприятным профилем безопасности. Данный факт позволяет рассматривать терапию препаратом Фостер® в качестве препарата выбора для пациентов с ХОБЛ, нуждающихся в назначении ИГКС в составе двойной или тройной терапии заболевания. Кроме того, экстрамелкодисперсную фиксированную комбинацию БДП/Ф можно рассматривать в качестве оптимальной замены молекулы ИГКС при нецелесообразности отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ на фоне нежелательных явлений этой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экстрамелкодисперсная комбинация БДП/Ф характеризуется уникальной способностью проникать

● **Рисунок 3.** Патофизиологические механизмы, участвующие в системных побочных эффектах ИГКС у больных ХОБЛ [48]

● **Figure 3.** Pathophysiological mechanisms involved in systemic adverse effects of ICS in COPD patients [48]



в периферические отделы бронхиального дерева и оказывать в них выраженное противовоспалительное действие. Периферические отделы бронхиального дерева представляются ключевой мишенью ингаляционной терапии пациентов с фенотипами БА, для которых патогенетически значимым является поражение малых ДП и пациентов с ХОБЛ. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности экстрамелкодисперсной комбинации БДП/Ф в достижении контроля у больных БА и безопасном снижении риска обострений у пациентов с ХОБЛ. Соотношение эффективности и безопасности позволяет рассматривать экстрамелкодисперсную комбинацию БДП/Ф в качестве препарата выбора при лечении обструктивных бронхолегочных заболеваний. MC

Поступила / Received 06.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2020

Принята в печать / Accepted 24.06.2020

Список литературы

- Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(13):1541–1558. doi: 10.1042/CS20160487.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Генне Н.А. и др. *Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации*. М.; 2019. 97 с. Режим доступа: https://www.spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
- 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. *NPI Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
- Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):20. doi: 10.1186/s40413-017-0153-4.
- Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J*. 2008;31(2):320–325. doi: 10.1183/09031936.00039707.
- Gauthier M., Ray A., Wenzel S.E. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):660–668. doi: 10.1164/rccm.201504-0763PP.
- Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014;(2):2–11. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_2_2014_02.pdf.
- Marth K., Spinola M., Kisiel J., Woergetter C., Petrovic M., Pohl W. Treatment response according to small airway phenotypes: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(3):200–210. doi: 10.1177/1753465816642635.
- 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.
- Barnes PJ., Nicolini G., Bizzi A., Spinola M., Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(2):140–144. doi: 10.2500/aap.2012.33.3512.
- Vos W., De Backer J., Poli G., De Volder A., Ghys L., Van Holsbeke C. et al. Novel functional imaging of changes in small airways of patients treated with extrafine beclomethasone/formoterol. *Respiration*. 2013;86(5):393–401. doi: 10.1159/000347120.
- Contoli M., Kraft M., Hamid Q., Bousquet J., Rabe K., Fabbri L. et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(8):1150–1560. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03963.x.
- Cottini M., Lombardi C., Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res Pract*. 2015;1:13. doi: 10.1186/s40733-015-0013-3.
- Kjellberg S., Houltz B.K., Zetterström O., Robinson J., Gustafsson P.M. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respir Med*. 2016;117:92–102. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.028.
- Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M., Path M.C. Site and Nature of Airway Obstruction in Chronic Obstructive Lung Disease. *N Engl J Med*. 1968;278(25):1355–1360. doi: 10.1056/NEJM196806202782501.
- Yanai M., Sekizawa K., Ohru T., Sasaki H., Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992;72(3):1016–1023. doi: 10.1152/jappl.1992.72.3.1016.

17. Wagner E.M., Liu M.C., Weinmann G.G., Permutt S., Bleecker E.R. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(3):584–588. doi: 10.1164/ajrccm/141.3.584.
18. Pisi R., Zani P., Aiello M., Martinelli E., Marangio E., Nicolini G. et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(1):e14–20. doi: 10.2500/aap.2013.34.3641.
19. Мещерякова Н.Н., Белевский А.С. Возможности применения экстрамелко-дисперсной фиксированной комбинации беклометазона и формотерола в едином ингаляторе в качестве поддерживающей и симптоматической терапии. *Практическая пульмонология.* 2015;(1):88–92. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_88.pdf.
20. Fabbri L.M., Nicolini G., Olivieri D., Papi A. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(3):479–490. doi: 10.1517/14656566.9.3.479.
21. Hsieh M.J., Lin Y.C., Lai R.S., Wu C.L., Lai C.L., Wang C.C. et al. Comparative efficacy and tolerability of beclomethasone/formoterol and fluticasone/salmeterol fixed combination in Taiwanese asthmatic patients. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(12):1078–1085. doi: 10.1016/j.jfma.2017.12.005.
22. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G., Vignola A.M., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J.* 2007;29(4):682–689. doi: 10.1183/09031936.00095906.
23. Ненашева Н.М. Безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2014;(3):113–120. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-113-120.
24. Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A., Dymek L., Gonod F.B., Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med.* 2009;103(11):41–49. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.002.
25. 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.
26. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Terzano C. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med.* 2012;106(2):205–214. doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.001.
27. Muller V., Galffy 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.
28. Terzano C., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Allegra L. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir Res.* 2012;13(1):112. doi: 10.1186/1465-9921-13-112.
29. Jaakkola J.J.K., Hernberg S., Lajunen T.K., Sripaijboonkij P., Malmberg L.P., Jaakkola M.S. Smoking and lung function among adults with newly onset asthma. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000377. doi: 10.1136/bmjresp-2018-000377.
30. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и курение. *Эффективная фармако-терапия. Пульмонология и оториноларингология.* 2013;(1):16–26. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/bronkhialnaya_astma_i_kurenije.html.
31. Thomson N.C., Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(1):39–45. doi: 10.1097/MCP.0b013e32831da894.
32. Contoli M., Bellini F., Morandi L., Forini G., Bianchi S., Gnesini G. et al. Assessing small airway impairment in mild-to-moderate smoking asthmatic patients. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1264–1267. doi: 10.1183/13993003.01708-2015.
33. Han M.K., Dransfield M.T., Martinez F.J. *Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging.* 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging>.
34. Tanabe N., Vasilescu D.M., Kirby M., Coxson H.O., Verleden S.E., Vanaudenaerde B.M. et al. Analysis of airway pathology in COPD using a combination of computed tomography, micro-computed tomography and histology. *Eur Respir J.* 2018;51(2):1701245. doi: 10.1183/13993003.01245-2017.
35. Koo H.K., Vasilescu D.M., Booth S., Hsieh A., Katsamenis O.L., Fishbane N. 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.
36. McDonough J.E., Yuan R., Suzuki M., Seyednejad N., Elliott W.M., Sanchez P.G. et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1567–1575. doi: 10.1056/NEJMoa1106955.
37. Han M.K., Quibrera P.M., Carretta E.E., Barr R.G., Bleecker E.R., Bowler R.P. et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med.* 2017;5(8):619–626. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2.
38. 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.
39. Contoli M., Baraldo S., Conti V., Gnesini G., Marku B., Casolari P. et al. Airway inflammatory profile is correlated with symptoms in stable COPD: A longitudinal proof-of-concept cohort study. *Respirology.* 2020;25(1):80–88. doi: 10.1111/resp.13607.
40. Garudadri S., Woodruff P.G., Han M.K., Curtis J.L., Barr R.G., Bleecker E.R. et al. Systemic Markers of Inflammation in Smokers With Symptoms Despite Preserved Spirometry in SPIROMICS. *Chest.* 2019;155(5):908–917. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.022.
41. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S., Calverley P.M. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1374–1382. doi: 10.1183/13993003.01370-2015.
42. Hoppers J.J., Schouten J.P., Weiss S.T., Rijcken B., Postma D.S. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1869–1874. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9811041.
43. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J., Jones P., Agusti A., Paggiaro P., Wedzicha J.A. et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):523–525. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
44. Singh D., Nicolini G., Bindi E., Corradi M., Guastalla D., Kampschulte J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14:43. doi: 10.1186/1471-2466-14-43.
45. Овчаренко С.И. Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: быть или не быть? *Практическая пульмонология.* 2016;(1):16–22. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2016_16.pdf.
46. Kew K.M., Seniuokovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD010115. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
47. Papi A., Vestbo J., Fabbri L., Corradi M., Prunier H., Coheut G. 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.
48. Izquierdo J.L., Cosio B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3539–3547. doi: 10.2147/COPD.S175047.
49. Sonnappa S., Martin R., Israel E., Postma D., van Aalderen W., Burden A. 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.
50. Lipworth B., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3003–3009. doi: 10.2147/COPD.S177333.

References

1. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(13):1541–1558. doi: 10.1042/CS20160487.
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Blevskiy A.S., Vasileva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronhialnaya astma. Federalnyye klinicheskie rekomendatsii = Bronchial asthma. Federal Clinical Guidelines.* Moscow; 2019. 97 p. (In Russ.) Available at: https://www.spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
3. 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. *NPI Prim Care Respir Med.* 2014;24:14009. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
4. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ J.* 2017;10(3):20. doi: 10.1186/s40413-017-0153-4.
5. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J.* 2008;31(2):320–325. doi: 10.1183/09031936.00039707.
6. Gauthier M., Ray A., Wenzel S.E. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(6):660–668. doi: 10.1164/rccm.201504-0763PP.
7. Nenasheva N.M. Bronchial asthma phenotypes and therapy choice. *Prakticheskaia pulmonologiya = Practical Pulmonology.* 2014;(2):2–11. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_2_2014_02.pdf.
8. Marth K., Spinola M., Kisiel J., Woergetter C., Petrovic M., Pohl W. Treatment response according to small airway phenotypes: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10(3):200–210. doi: 10.1177/1753465816642635.
9. 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.
10. Barnes P.J., Nicolini G., Bizzi A., Spinola M., Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(2):140–144. doi: 10.2500/aap.2012.33.3512.
11. Vos W., De Backer J., Poli G., De Volder A., Ghys L., Van Holsbeke C. et al. Novel functional imaging of changes in small airways of patients treated with extrafine beclomethasone/formoterol. *Respiration.* 2013;86(5):393–401. doi: 10.1159/000347120.
12. Contoli M., Kraft M., Hamid Q., Bousquet J., Rabe K., Fabbri L. et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(8):1150–1156. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03963.x.
13. Cottini M., Lombardi C., Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res Pract.* 2015;1:13. doi: 10.1186/s40733-015-0013-3.
14. Kjellberg S., Houltz B.K., Zetterström O., Robinson S., Gustafsson P.M. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respir Med.* 2016;117:92–102. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.028.
15. Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M., Path M.C. Site and Nature of Airway Obstruction in Chronic Obstructive Lung Disease. *N Engl J Med.* 1968;278(25):1355–1360. doi: 10.1056/NEJM196806202782501.

16. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992;72(3):1016–1023. doi: 10.1152/jappl.1992.72.3.1016.
17. Wagner E.M., Liu M.C., Weinmann G.G., Permutt S., Bleecker E.R. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(3):584–588. doi: 10.1164/ajrccm/141.3.584.
18. Pisi R., Tzani P., Aiello M., Martinelli E., Marangio E., Nicolini G. et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(1):e14–20. doi: 10.2500/aap.2013.34.3641.
19. Meshcheryakova N.N., Belevskiy A.S. The possibility of using an extra-finely divided fixed combination of beclomethasone and formoterol in a single inhaler as supportive and symptomatic therapy. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2015;(1):88–92. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_88.pdf.
20. Fabbri L.M., Nicolini G., Olivieri D., Papi A. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(3):479–490. doi: 10.1517/14656566.9.3.479.
21. Hsieh M.J., Lin Y.C., Lai R.S., Wu C.L., Lai C.L., Wang C.C. et al. Comparative efficacy and tolerability of beclomethasone/formoterol and fluticasone/salmeterol fixed combination in Taiwanese asthmatic patients. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(12):1078–1085. doi: 10.1016/j.jfma.2017.12.005.
22. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G., Vignola A.M., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J*. 2007;29(4):682–689. doi: 10.1183/09031936.00095906.
23. Nenashaeva N.M. Safety of inhaled corticosteroids in the therapy of bronchial asthma. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2014;(3):113–120. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-113-120.
24. Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A., Dymek L., Gonod F.B., Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*. 2009;103(1):41–49. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.002.
25. 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.
26. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Terzano C. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med*. 2012;106(2):205–214. doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.001.
27. Muller V., Galffy 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.
28. Terzano C., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Allegra L. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir Res*. 2012;13(1):112. doi: 10.1186/1465-9921-13-112.
29. Jaakkola J.J.K., Hernberg S., Lajunen T.K., Sripathi Boonkij P., Malmberg L.P., Jaakkola M.S. Smoking and lung function among adults with newly onset asthma. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000377. doi: 10.1136/bmjresp-2018-000377.
30. Nenashaeva N.M. Asthma and smoking. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pulmonologiya i otorinolaringologiya. = Effective Pharmacotherapy. Pulmonology & Otorhinolaryngology*. 2013;(1):16–26. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/bronkhialnaya_astma_i_kurenije.html.
31. Thomson N.C., Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(1):39–45. doi: 10.1097/MCP.0b013e32831da894.
32. Contoli M., Bellini F., Morandi L., Forini G., Bianchi S., Gnesini G. et al. Assessing small airway impairment in mild-to-moderate smoking asthmatic patients. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1264–1267. doi: 10.1183/13993003.01708-2015.
33. Han M.K., Dransfield M.T., Martinez F.J. *Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging*. 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging>.
34. Tanabe N., Vasilescu D.M., Kirby M., Coxson H.O., Verleden S.E., Vanaudenaerde B.M. et al. Analysis of airway pathology in COPD using a combination of computed tomography, micro-computed tomography and histology. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701245. doi: 10.1183/13993003.01245-2017.
35. Koo H.K., Vasilescu D.M., Booth S., Hsieh A., Katsamenis O.L., Fishbane N. 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.
36. McDonough J.E., Yuan R., Suzuki M., Seyedejad N., Elliott W.M., Sanchez P.G. et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567–1575. doi: 10.1056/NEJMoa1106955.
37. Han M.K., Quibrera P.M., Carretta E.E., Barr R.G., Bleecker E.R., Bowler R.P. et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):619–626. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2.
38. 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.
39. Contoli M., Baraldo S., Conti V., Gnesini G., Marku B., Casolari P. et al. Airway inflammatory profile is correlated with symptoms in stable COPD: A longitudinal proof-of-concept cohort study. *Respirology*. 2020;25(1):80–88. doi: 10.1111/resp.13607.
40. Garudadi S., Woodruff P.G., Han M.K., Curtis J.L., Barr R.G., Bleecker E.R. et al. Systemic Markers of Inflammation in Smokers With Symptoms Despite Preserved Spirometry in SPIROMICS. *Chest*. 2019;155(5):908–917. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.022.
41. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S., Calverley P.M. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1374–1382. doi: 10.1183/13993003.01370-2015.
42. Hospers J.J., Schouten J.P., Weiss S.T., Rijcken B., Postma D.S. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1869–1874. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9811041.
43. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J., Jones P., Agusti A., Paggiaro P., Wedzicha J.A. et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):523–525. doi: 10.1164/ajrccm.201502-0235LE.
44. Singh D., Nicolini G., Bindi E., Corradi M., Guastalla D., Kampschulte J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:43. doi: 10.1186/1471-2466-14-43.
45. Ovcharenko S.I. Inhaled glucocorticosteroids in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: to be or not to be?! *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2016;(1):16–22. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2016_16.pdf.
46. Kew K.M., Senikovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD010115. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
47. Papi A., Vestbo J., Fabbri L., Corradi M., Prunier H., Coheut G. 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.
48. Izquierdo J.L., Cosio B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3539–3547. doi: 10.2147/COPD.S175047.
49. Sonnappa S., Martin R., Israel E., Postma D., van Aalderen W., Burden A. 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.
50. Lipworth B., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3003–3009. doi: 10.2147/COPD.S177333.

Информация об авторах:

Трофименко Ирина Николаевна, д.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; e-mail: tin11@mail.ru

Черняк Борис Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Information about the authors:

Irina N. Trofimenko, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 100, mkr Yubilejnyy, Irkutsk, 664049, Russia; e-mail: tin11@mail.ru

Boris A. Chernyak, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 100, mkr Yubilejnyy, Irkutsk, 664049, Russia; e-mail: ba.chernyak@gmail.com