

Тройная фиксированная комбинация препарата в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

И.В. Демко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

Е.А. Собко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

А.Ю. Крапошина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких – одно из распространенных респираторных заболеваний, характеризующееся хроническим воспалением, повышенным сопротивлением дыхательных путей и обострениями. Лечение хронической обструктивной болезни легких направлено на уменьшение степени выраженности симптомов, предотвращение обострений и прогрессирования заболевания, что значимо влияет на самочувствие больных. Нерегулярный прием назначенных лекарственных препаратов, а также неправильная техника ингаляции влияют на самочувствие пациентов, ухудшают качество жизни, повышают риск неблагоприятного исхода. Возможности терапии за последние несколько лет безусловно расширились, прежде всего за счет появления новых комбинированных препаратов, содержащих в одном ингаляторе 2 или 3 компонента. Применение лекарственного препарата, содержащего все 3 компонента в одном устройстве доставки, способствует повышению приверженности к лечению и уменьшает вероятность ошибок в технике ингаляции. Препараты с возможностью однократного использования в сутки улучшают приверженность пациента к терапии. В нашем клиническом случае у пациента с тяжелым течением ХОБЛ и эозинофилией >300 кл/мкл при назначении двойной фиксированной комбинации бронхолитиков в течение года отмечалось улучшение состояния, но сохранялся высокий уровень эозинофилов крови и частые обострения. Персонализированный подход к терапии ХОБЛ позволит добиться снижения числа обострений, замедлить падение функции легких, повысить качество жизни пациентов. Тройная комбинация обеспечивает эффективный и удобный вариант поддерживающего лечения ХОБЛ, прежде всего для тех, чье заболевание не контролируется двойной терапией ИГКС / ДДБА или ДДАХ / ДДБА.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тройная фиксированная комбинация, будесонид, гликопирроний, формотерол

Для цитирования: Демко ИВ, Собко ЕА, Крапошина АЮ. Тройная фиксированная комбинация препарата в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет.* 2024;18(9):67–72. <https://doi.org/10.21518/ms2024-196>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Triple fixed drug combination in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Irina V. Demko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

Elena A. Sobko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

Angelina Yu. Kraposhina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is one of the common respiratory diseases characterized by chronic inflammation, increased airway resistance and exacerbations. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease is aimed at reducing the severity of symptoms, preventing exacerbations and progression of the disease, which significantly affects the well-being of patients. Irregular administration of prescribed drugs, as well as incorrect inhalation technique affects the well-being of patients, worsens the quality of life, increases the risk of adverse outcome. Over the past few years, the possibilities of therapy have certainly expanded, primarily due to the emergence of new combination drugs containing 2 or 3 components in one inhaler. The use of a medicament containing all three components in a single delivery device contributes to improved adherence to treatment and reduces the possibility of errors in inhalation technique. Drugs with the possibility of single use per day improve the patient's adherence to therapy. In our clinical case, a patient with severe COPD and eosinophilia > 300 cells/μL with

the administration of a double fixed combination of bronchodilators during the year showed an improvement in the condition, but a high level of blood eosinophils and frequent exacerbations remained. A personalized approach to COPD therapy will reduce the number of exacerbations, slow down the decline in lung function, and improve the quality of life of patients. The triple combination provides an effective and convenient option for supportive treatment of COPD, primarily for those whose disease is not controlled by dual ICS/LABA or LABA/LABA therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, triple fixed combination, budesonide, glycopyrronium, formoterol

For citation: Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AY. Triple fixed drug combination in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-196>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является распространенным заболеванием и занимает одно из лидирующих мест в структуре смертности от всех причин в мире и связана со значительным экономическим и социальным бременем¹ [1]. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 3 млн человек, а к 2030 г. этот показатель может увеличиться до 4,5 млн человек² [2, 3]. Частые обострения и коморбидные состояния являются проявлениями болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину. Эти проявления ассоциированы с низким качеством жизни больного с ХОБЛ, быстрым снижением функции легких, а также риском неблагоприятных исходов³.

Лечение ХОБЛ направлено на уменьшение степени выраженности симптомов, предотвращение обострений и прогрессирования заболевания, что значимо влияет на самочувствие больных [4]. Два типа ингаляционных бронходилататоров длительного действия играют важную роль в лечении ХОБЛ: мускариновые антагонисты и бета-2-агонисты длительного действия. В настоящее время в лечении ХОБЛ, помимо показателей спирометрии, учитываются такие факторы, как выраженность клинических проявлений заболевания, частота обострений, фенотипы заболевания и сопутствующая патология [5, 6].

Комбинированная терапия, включающая в себя ИГКС (ДДБА + ДДАХП + ИГКС), может быть назначена пациентам следующих категорий [7, 8]:

- в качестве стартовой терапии – больным с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелым обострением (госпитализациями), если количество эозинофилов в периферической крови составляет ≥ 300 кл/мкл;
- пациентам с обострениями на фоне монотерапии ДДАХП или ДДБА, если количество эозинофилов в периферической крови составляет ≥ 300 кл/мкл;
- пациентам с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелым обострением на фоне лечения ДДАХП + ДДБА, если количество эозинофилов в периферической крови составляет ≥ 100 кл/мкл;
- при сочетании ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА).

До недавнего времени в качестве трехкомпонентной терапии чаще применяли сочетание фиксированной комбинации ИГКС / ДДБА и ДДАХ или фиксированной комбинации бронхолитиков (ДДБА / ДДАХ) и отдельный ингалятор, содержащий ИГКС [9]. В реальной клинической практике приверженность пациентов к такому варианту лечения низкая и достигает 20–50% [10, 11]. Нерегулярный прием лекарственных препаратов, а также неправильная техника ингаляции влияет на самочувствие пациентов, ухудшает качество жизни, повышает риск госпитализации и летального исхода.

Применение лекарственного препарата, содержащего все 3 компонента в одном устройстве доставки, способствует повышению приверженности к лечению и уменьшает вероятность ошибок в технике ингаляции. Препараты с возможностью однократного использования в сутки улучшают приверженность пациента к терапии [12]. Результаты систематических обзоров и/или метаанализов, сравнивающих эффективность ингаляционной тройной терапии ИГКС / ДДАХ / ДДБА по сравнению с ингаляционной двойной терапией ИГКС / ДДБА или ДДАХ / ДДБА для лечения ХОБЛ, показали, что ингаляционная тройная терапия ИГКС / ДДАХ / ДДБА обеспечивает наибольшую пользу в снижении риска обострений и улучшении функции легких [13–15].

В исследовании Informing the Pathway of COPD Treatment (IMPACT) сравнивалась тройная терапия в одном ингаляторе (умеклидиний, вилантерол и флутиказона фураат) с двумя двойными ингаляторами, ДДБА / ИГКС (вилантерол и флутиказона фураат) и ДДАХ / ДДБА (умеклидиний и вилантерол) в течение 1 года. Тройная терапия приводила к уменьшению частоты обострений средней и тяжелой степени на 25% и снижению смертности от всех причин на 42% по сравнению с комбинацией ДДАХ + ДДБА [16].

В настоящее время для лечения ХОБЛ в Российской Федерации доступны 3 комбинированных ингаляционных препарата, в состав которых входят ИГКС / ДДБА / ДДАХ [6]:

- будесонид / гликопирроний / формотерол;
- беклометазона дипропионат / гликопирроний / формотерол;
- вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фураат.

По результатам клинических исследований KRONOS, ETHOS, IMPACT, TRIBUTE о влиянии тройной терапии против комбинации ДДБА / ДДАХП на частоту ежегодных обострений ХОБЛ установлено, что все 3 комбинации

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.

² World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Available at: <https://www.who.int/healthinfo/globalburdendisease/projections/en/>.

³ Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report). Available at: <https://www.goldcopd.org>.

обладают преимуществом по сравнению с ДДБА / ДДАХП в отношении снижения частоты развития обострений ХОБЛ на 15–52% у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения [17–19]. При этом в клинических исследованиях KRONOS и ETHOS тройная комбинация будесонид / гликопирроний / формотерол продемонстрировала максимальное снижение числа обострений – 52 и 24% по сравнению с комбинацией ДДАХ + ДДБА [17, 20]. Ключевое значение в определении обоснованности использования тройной терапии у пациентов с ХОБЛ сыграло мультицентровое клиническое исследование 3-й фазы KRONOS. В исследование включались пациенты с ХОБЛ с выраженными симптомами, где CAT ≥ 10 баллов на протяжении не менее 6 нед. на фоне терапии ДДБА / ДДАХ.

По результатам данного исследования тройная терапия будесонидом / гликопирронием / формотеролом приводила к достоверному уменьшению одышки и улучшению функционального статуса пациентов согласно вопросу TDI по сравнению с комбинацией будесонид / формотерол в ДПИ, но различий по данному показателю с терапией гликопирронием / формотеролом и комбинацией будесонид / формотерол в ДАИ получено не было [18]. Кроме того, терапия будесонидом / гликопирронием / формотеролом в различных дозировках по будесониду продемонстрировала более значимый эффект на клиническое проявление ХОБЛ (одышку по шкале TDI) по сравнению с двойными комбинациями гликопирроний / формотерол и комбинацией будесонид / формотерол ($p \leq 0,0005$) [18].

Более того, благоприятное воздействие будесонида / гликопиррония / формотерола наблюдалось в широком диапазоне исходных показателей количества эозинофилов, при этом пациенты испытывали более заметный эффект от лечения по мере увеличения количества эозинофилов⁴ [18, 21].

Риск летального исхода от любых причин при использовании будесонида / гликопиррония / формотерола был на 49% ниже, чем в группе гликопиррония / формотерола (ОШ 0,54 95% ДИ (0,34–0,87)) и на 28% ниже, чем в группе будесонида / формотерола (ОШ 0,78 95% ДИ (0,47–1,3)) [22].

Будесонид / гликопирроний / формотерол не оказывали клинически значимого воздействия на сердечно-сосудистые параметры [13, 21], а частота пневмонии была аналогична таковой, о которой сообщалось при другой терапии, содержащей ИГКС, но выше, чем при терапии, не содержащей ИГКС [13, 21].

Рекомендуемая дозировка будесонида / гликопиррония / формотерола составляет 320 / 18 / 9,6 мкг 2 раза в день утром и вечером^{4,5}. При каждом нажатии на ингалятор поступает 160 мкг будесонида, 9 мкг бромида гликопиррония (гликопирролат), что эквивалентно 7,2 мкг гликопиррония, и 5 мкг формотерола фумарата дигидрата (4,8 мкг формотерола фумарата). Кроме того, упрощенная схема с использованием одного ингалятора для проведения тройной терапии может повысить экономическую эффективность и снизить использование ресурсов

здравоохранения [23]. Будесонид / гликопирроний / формотерол не показаны для купирования острого бронхоспазма или для лечения астмы⁵.

Таким образом, комбинация будесонид / гликопирроний / формотерол обеспечивает эффективный и удобный вариант поддерживающего лечения ХОБЛ, прежде всего для тех, чье заболевание не контролируется двойной терапией ИГКС / ДДБА или ДДАХ / ДДБА.

Приводим клиническое наблюдение пациента с тяжелой формой ХОБЛ, которому требовалось неоднократно пересматривать объем базисной терапии. В итоге оптимизация лечения была достигнута только после применения фиксированной тройной комбинации ингаляционных препаратов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Я. 1956 г. р. работает в сфере производственного строительства. Курильщик со стажем 40 лет, выкуривающий 20 сигарет в день, индекс курильщика 40 пачка/лет. Аллергологический анамнез не отягощен. Семейный анамнез по бронхиальной астме не отягощен. Страдает гипертонической болезнью с максимальными цифрами АД 160/90 мм рт. ст. С гипотензивной целью регулярно принимает лозартан 50 мг 1 раз в день, гидрохлортиазид 25 мг 1/2 таблетки утром.

В течение 15 лет жалуется на утренний кашель с отделением мокроты серого цвета. Постепенно присоединилась одышка при быстрой ходьбе, подъеме по лестнице. Ежегодно отмечает по 2 эпизода усиления одышки, учащение кашля, который сопровождается отделением увеличенного количества мокроты. Последние 3 года беспокоит прогрессирующая одышка, в связи с чем пациент обратился в поликлинику по месту жительства. После прохождения спирометрии и выявления обструктивных нарушений пациент был направлен в поликлинику Краевой клинической больницы (г. Красноярск) к пульмонологу для уточнения диагноза и назначения терапии.

В стационаре проведено общеклиническое, лабораторное, иммунологическое, инструментальное обследование.

При осмотре состояние пациента удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук легочный, коробочный оттенок над нижними отделами. В легких диффузно ослабленное дыхание, над нижними отделами сухие свистящие хрипы. Частота дыхания 20 в мин. Сатурация кислорода в покое 97%. Артериальное давление 150/90 мм рт. ст., ЧСС (частота сердечных сокращений) 92 уд/мин, ИМТ 27,1 кг/м².

При заполнении опросника CAT-теста получено 12 баллов, по шкале mMRC – 2 балла. При проведении спирометрии выявлены следующие обструктивные нарушения: ФЖЕЛ 76–82%, ОФВ₁ 41–48%, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ 0,51, бронходилатационный тест отрицательный – прирост ОФВ₁ 8%. При проведении бодиплетизмографии выявлен обструктивный вариант нарушения механических свойств легких по обструктивному типу

⁴ European Medicines Agency. TRIXEO AEROSPHERE™: assessment report. 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/>.

⁵ AstraZeneca. BREZTRI AEROSPHERE™ (budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate) inhalation aerosol, for oral inhalation use. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/>.

с увеличением ОЕЛ (общей емкости легких) за счет умеренного снижения ЖЕЛ и значительного повышения ООЛ (остаточного объема легких). Внутригрудной объем повышен, бронхиальное сопротивление вдоха в норме, выдоха – незначительно повышено.

По данным рентгенографии органов грудной клетки: бочкообразная форма грудной клетки, уплощение куполов диафрагмы, повышенная прозрачность легочных полей, обеднение легочного рисунка. При проведении ЭХО-КГ: аорта 3,6 см, левое предсердие 4,1 см, правое предсердие 3,2 × 4,5 см, конечно-систолический размер 3,2 см, конечно-диастолический размер 5,0 см, фракция выброса 67%, толщина передней стенки правого желудочка 0,4 см, правый желудочек 2,2 × 6,5 см, систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт. ст. Аорта не расширена. Склероз аорты, кальциноз кольца и створок аортального клапана 1+. Митральная недостаточность 1–2-й ст. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1-му типу. Систолическая функция левого желудочка в норме.

В общем анализе крови на момент обследования Hb 140 г/л, Er $5,33 \times 10^{12}$ /л, Le $8,32 \times 10^9$ /л, Tr (тромбоциты) 239×10^9 /л, с/я нейтрофилы 63%, моноциты 10%, лимфоциты 22%, эозинофилы 4%. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 332 кл/мкл.

Учитывая полученные данные, пациенту выставлен диагноз: «ХОБЛ, тяжелое течение, GOLD III, преимущественно эмфизематозный фенотип, группа С (высокий риск, мало симптомов, САТ-тест 12 баллов, mMRC 2 балла). Дыхательная недостаточность 0 ст.». В качестве регулярной базисной терапии назначена фиксированная комбинация, включающая ДДАХ / ДДБА: тиотропия бромид / олодатерол 2,5 / 2,5 мкг Спиолто® Респимат® по 2 дозы 1 раз в сут.

На фоне регулярной двойной бронходилатационной терапии пациент отмечал улучшение состояния в виде повышения переносимости физических нагрузок, однако в течение года дважды проходил амбулаторное лечение по поводу обострения ХОБЛ и однократно была госпитализация по поводу тяжелого обострения заболевания с применением антибактериальных препаратов и СГКС внутривенно для купирования обострения.

В связи с неэффективностью назначенной терапии в течение года было принято решение о необходимости пересмотреть объем базисной терапии, для чего пациент был направлен на прием к пульмонологу в консультативную поликлинику Краевой клинической больницы. При осмотре в поликлинике состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы, перкуторный звук коробочный. В легких дыхание диффузно ослабленное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 20 в мин. Сатурация кислорода в покое 96%. Артериальное давление 140/86 мм рт. ст., ЧСС 82 уд/мин.

В поликлинике Краевой клинической больницы пациенту была проведена спирометрия. ФЖЕЛ 73–82%, ОФВ₁ 43–49%, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ 0,46, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 6%. Таким образом, в течение года у пациента было зарегистрировано стойкое нарушение бронхиальной проходимости по классификации GOLD III. При оценке по опроснику

САТ-теста пациентом получено 10 баллов. В развернутом анализе крови Hb 158 г/л, Er $4,56 \times 10^{12}$ /л, Le $7,6 \times 10^9$ /л, Tr 238×10^9 /л, с/я 62%, мон 8%, лим 22%, эоз 4%, СОЭ 9 мм/ч. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 304 кл/мкл. Таким образом, у пациента отмечалось 3 обострения в течение года, одно из которых привело к госпитализации, а следовательно, являлось обострением тяжелой степени. В анализах крови имеется стойкое повышение уровня эозинофилов – выше 300 кл/мкл в течение года. Была пересмотрена базисная терапия. Согласно российским федеральным клиническим рекомендациям пациенту был назначен комбинированный препарат будесонид / гликопирроний / формотерол в виде тройной фиксированной комбинации Брезтри аэросфера в дозе 160 / 7,2 / 5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день. Даны рекомендации по ежедневному приему препарата, а также назначена дата следующего осмотра через 6 мес. Во время очередной консультации пульмонолога через 6 мес. в условиях консультативной поликлиники пациент субъективно отметил улучшение состояния – повышение переносимости физических нагрузок, уменьшение одышки. За прошедшие 6 мес. на листке нетрудоспособности не пребывал. При проведении спирометрии ФЖЕЛ 75–83%, ОФВ₁ 46–50%, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ 0,44, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 5%. При оценке качества жизни с помощью опросника САТ-теста получено 8 баллов. При выполнении теста с 6-минутной ходьбой прошел 420 м, сатурация на фоне нагрузки 96%. В развернутом анализе крови Hb 155 г/л, Er $4,52 \times 10^{12}$ /л, Le $5,2 \times 10^9$ /л, Tr 238×10^9 /л, с/я 66%, мон 10%, лим 21%, эоз 3%, СОЭ 10 мм/ч. При подсчете уровня эозинофилов регистрировалось 156 кл/мкл. Пациенту было рекомендовано продолжить прием тройной фиксированной комбинации Брезтри аэросфера в прежнем режиме с оценкой эффективности через 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность фиксированной комбинации будесонид / гликопирроний / формотерол 160 / 7,2 / 5 мкг в качестве базисной терапии у пациента с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями и высоким уровнем эозинофилии в периферической крови. Фиксированная тройная комбинация препаратов для лечения ХОБЛ позволила не только добиться снижения количества обострений, но и уровня эозинофилии как маркера воспаления дыхательных путей. Также такой вариант терапии повысил приверженность пациента и способствовал регулярному приему препарата, что привело к улучшению качества жизни, что выражалось в снижении количества баллов по шкале САТ-теста. Значимых побочных эффектов, таких как развитие пневмонии, не зарегистрировано.

Персонализированный подход к терапии ХОБЛ позволяет добиться снижения числа обострений, замедлить падение функции легких, повысить качество жизни пациентов. 

Поступила / Received 22.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2024
Принята в печать / Accepted 18.04.2024

Список литературы / References

1. Визель АА, Визель ИЮ. Хроническая обструктивная болезнь легких – от истоков к современности (исторический обзор литературы). *Туберкулез и болезни лёгких*. 2019;97(2):42–49. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49>.
Vizel AA, Vizel IYu. Chronic obstructive pulmonary disease – ab initio till present (historical literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(2):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49>.
2. Козлов ЕВ. Тревожно-депрессивные расстройства при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;1:19–25. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/trevozhno-depressivnye-rasstroystva-pri-komorbidnosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-i-arterialnoy-gipertonii/viewer>.
Kozlov EV. Anxiety and depressive disorders in comorbid chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. *Siberian Medical Review*. 2014;1:19–25. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/trevozhno-depressivnye-rasstroystva-pri-komorbidnosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-i-arterialnoy-gipertonii/viewer>.
3. Лещенко ИВ, Мещерякова АС. Современные возможности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2021;31(1):75–87. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-75-87>.
Leshchenko IV, Meshcheryakova AS. Current opportunities of inhaled corticosteroid therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2021;31(1):75–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-75-87>.
4. Некрасов АА, Кузнецов АН, Мельниченко ОВ, Кабанова ТИ. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и определяющие его факторы. *Пульмонология*. 2011;5(5):48–52. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-5-48-52>.
Nekrasov AA, Kuznetsov AN, Melnichenko OV, Kabanova TI. Quality of life and its determinants in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pulmonologiya*. 2011;5(5):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-5-48-52>.
5. Авдеев СН, Трушенко НВ. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019;29(2):199–206. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206>.
Avdeev SN, Trushenko NV. Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):199–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206>.
6. Трушенко НВ, Лавгинова ББ, Нуралиева ГС, Авдеев СН. Клиническая эффективность тройной комбинации будесонида/гликопиррония бромида/формотерола в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2023;17(20):10–17. <https://doi.org/10.21518/ms2023-382>.
Trushenko NV, Lavginova BB, Nuralieva GS, Avdeev SN. Clinical efficacy of a triple combination of budesonide/ glycopyrronium bromide/formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):10–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-382>.
7. Авдеев СН, Лещенко ИВ, Айсанов ЗР. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023;33(5):587–594. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594>.
Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR. New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2023;33(5):587–594. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594>.
8. Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Харитонов МА, Середа ВП, Минаков АА. Тройная терапия в едином ингаляторе при хронической обструктивной болезни легких: клинические исследования и клиническое наблюдение (реальная практика). *Медицинский совет*. 2021;16(1):174–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-174-184>.
Salukhov VV, Kryukov EV, Kharitonov MA, Sereda VP, Minakov AA. Triple therapy in a single inhaler for chronic obstructive pulmonary disease: clinical studies and case report (real practice). *Meditsinskiy Sovet*. 2021;16(1):174–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-174-184>.
9. Micheletto C. Triple therapy in COPD. *Curr Respir Med Rev*. 2019;15(2):102–111. <https://doi.org/10.2174/1573398X15666190314151921>.
10. Humenberger M, Horner A, Labek A, Kaiser B, Frechinger R, Brock C et al. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0724-3>.
11. George M. Adherence in Asthma and COPD: New Strategies for an Old Problem. *Respir Care*. 2018;63(6):818–831. <https://doi.org/10.4187/respcare.05905>.
12. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011;105(3):435–441. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.09.006>.
13. Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P, Cazzola M, Rogliani P. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev Respir Med*. 2020;15(1):143–152. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1816830>.
14. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA therapy: a meta-analysis of triple combination therapy in COPD. *Chest*. 2019;155(4):758–770. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.12.016>.
15. Zhu Y, Zhang T, Li H, Yang Y, Chen Q, Kong L, Tai B. Discovering the relative efficacy of inhaled medications for chronic obstructive pulmonary disease: multiple treatment comparisons. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(4):1532–1546. <https://doi.org/10.1159/000470818>.
16. Suissa S. Triple therapy in COPD: understanding the data. *ERJ Open Research*. 2023;9:00615–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00615-2022>.
17. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
18. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):747–758. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8).
19. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X).
20. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963–973. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X).
21. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>.
22. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Trivedi R, Jenkins M et al. Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial. *Respir Med*. 2021;185:106509. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106509>.
23. Zhang S, King D, Rosen VM, Ismaila AS. Impact of single combination inhaler versus multiple inhalers to deliver the same medications for patients with asthma or COPD: a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:417–438. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234823>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.В. Демко

Написание текста – А.Ю. Крапошина, Е.А. Собко

Обзор литературы – А.Ю. Крапошина

Редактирование – Е.А. Собко

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Демко

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina V. Demko

Text development – Angelina Yu. Kraposhina, Elena A. Sobko

Literature review – Angelina Yu. Kraposhina

Editing – Elena A. Sobko

Approval of the final version of the article – Irina V. Demko

Информация об авторах:

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; demko64@mail.ru

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; sobko29@mail.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; angelina-maria@inbox.ru

Information about the authors:

Irina V. Demko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; demko64@mail.ru

Elena A. Sobko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Allergology Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sobko29@mail.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Pulmonology Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; angelina-maria@inbox.ru