

Тройная фиксированная комбинация для пациентов с бронхиальной астмой

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. 3

Резюме

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей. Основная цель лечения БА – достижение контроля над заболеванием в каждом случае. В понятие «контроля» включают не только текущий контроль симптомов, но и вероятность неблагоприятных исходов в будущем. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются основой лечения БА у взрослых. Всем пациентам, испытывающим симптомы, рекомендовано добавить длительно действующие β₂-агонисты (ДДБА) к средне- или высокодозным ИГКС в качестве предпочтительного варианта контролируемого лечения на 4-й и 5-й ступенях. Однако, несмотря на лечение ДДБА / ИГКС, у некоторых пациентов может сохраняться неконтролируемое течение БА, и тогда требуется включение в схему терапии длительнодействующих антихолинергиков (ДДХА). Использование одновременно нескольких и часто разных устройств представляет значительную нагрузку для пациентов с БА. Наличие ДДБА / ДДХА / ИГКС в одном ингаляторе может обеспечить наилучшую приверженность пациентов с БА. Такой вариант терапии показан пациентам с неконтролируемым течением БА на средних и высоких дозах ИГКС / ДДБА и пациентам, получающим средние и высокие дозы ИГКС / ДДБА / тиотропия бромид в нескольких ингаляторах. Это позволит улучшить контроль БА, что и доказано в ряде клинических исследований. В нашем клиническом случае пациентке с тяжелой БА потребовалось для улучшения контроля над заболеванием назначить базисный препарат в виде тройной фиксированной комбинации в одном ингаляторе, что привело к повышению переносимости физических нагрузок, отсутствию приступов удушья, одышки, ночных симптомов, потребности в короткодействующих β₂-агонистах (КДБА), вызовов скорой медицинской помощи.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тройная фиксированная комбинация, индакатерол, гликопирроний, мометазона фураат

Для цитирования: Демко ИВ, Собко ЕА, Крапошина АЮ. Тройная фиксированная комбинация для пациентов с бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2024;18(20):18–23. <https://doi.org/10.21518/ms2024-336>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Triple fixed combination for asthma patients

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. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

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

Abstract

Bronchial asthma (BA) is one of the most common respiratory diseases. The primary purpose of BA treatment is to achieve disease control on a case-to-case basis. The disease control concept refers to not only the current control over symptoms, but also the risk of adverse outcomes in the future. Inhaled glucocorticosteroids (ICS) remain the mainstay of treatment for adult patients with AB. Long-acting β₂-agonists (LABA) are recommended to all patients who continue to experience symptoms as add-on therapy to medium- or high-dose ICS as the preferred option for controlled treatment at stages 4 and 5. However, despite LABA / ICS therapy, some patients may still exhibit uncontrolled asthma, in which case long-acting anticholinergics (LAMA) should be included in the treatment regimen. Concurrent use of multiple and often different medications poses a significant burden for patients with BA. The presence of LABA / LAMA / ICS in a single inhaler can ensure the best medication adherence in patients with asthma. This therapy option is indicated for patients with persistent asthma uncontrolled with medium- or high-dose ICS + LABA and patients receiving medium- and high-dose ICS / LABA / tiotropium bromide in multiple inhalers. This will enhance BA control, which has been proven in a number of clinical studies. In the clinical case under discussion, a patient with severe BA had to be prescribed a disease-modifying drug in the form of a triple fixed-dose combination in a single inhaler to improve disease control, which led to increased tolerance of physical activities, absence of asthma attacks, shortness of breath, night symptoms, the need for short-acting β₂-agonists (SABA), and calls for emergency medical service.

Keywords: bronchial asthma, triple fixed combination, indacaterol, glycopyrronium, mometasone furoate

For citation: Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AY. Triple fixed combination for asthma patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-336>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое гетерогенное заболевание, характеризующееся воспалением дыхательных путей и наличием в анамнезе респираторных симптомов, включая свистящее дыхание, одышку, тяжесть в груди и кашель¹. БА страдают от 1 до 18% населения в разных странах [1].

Несмотря на значительные достижения в понимании патофизиологии и лечения БА, она характеризуется наличием обострений, часто требующих госпитализаций, и остается основной причиной смертности и заболеваемости [2]. Наиболее тяжелые обострения возникают у пациентов, чье заболевание плохо контролируется, а значительная доля обострений БА с летальным исходом приходится на пациентов, чье заболевание ранее ошибочно классифицировалось как легкое [3].

В отчете Глобальной инициативы по борьбе с БА (GINA) рекомендуется оценивать контроль симптомов БА при каждой возможности, в т.ч. во время рутинного назначения лекарственных препаратов, посредством прямого опроса относительно симптомов и инструментов, разработанных для оценки контроля БА².

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются основой лечения БА у взрослых [4]. В последнем руководстве Глобальной инициативы по борьбе с БА даны рекомендации по применению ИГКС всем пациентам, испытывающим симптомы, и по добавлению ДДБА к средне- или высокодозным ИГКС в качестве предпочтительного варианта контролируемого лечения для пациентов на 4-й и 5-й ступенях³. Однако, несмотря на лечение ДДБА/ИГКС, у некоторых пациентов может сохраняться неконтролируемое течение БА. Варианты лечения у этих пациентов ограничены, поэтому ДДХА может рассматриваться в качестве дополнительной терапии.

Плохая приверженность лечению также является фактором риска будущих обострений у пациентов с БА. Ведущими причинами низкой приверженности к ингаляционной терапии являются сложные режимы дозирования, неправильное использование ингаляторов и непонимание роли базисных препаратов, которые способствуют плохим результатам лечения. Использование одновременно нескольких и часто разных устройств представляет значительную нагрузку для пациентов с БА [5].

В настоящее время несколько тройных комбинаций в одном ингаляторе прошли этапы рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и показали

улучшение функции внешнего дыхания, удлинение периода без обострения, снижение риска обострений [6–8].

При рассмотрении тройной терапии ИГКС / ДДБА / ДДХА мы можем выбирать между тройной терапией с несколькими ингаляторами или комбинированной терапией в одном ингаляторе с фиксированной дозой. В настоящее время во всем мире доступно множество обоих вариантов лечения. Рандомизированные клинические исследования показали сопоставимые результаты для терапии с несколькими ингаляторами и в одном ингаляторе, однако при первом варианте выявлена плохая приверженность к применению препаратов [9].

Таким образом, наличие ДДБА / ДДХА / ИГКС в одном ингаляторе может обеспечить наилучшую приверженность пациентов с БА. Такой вариант терапии показан пациентам с неконтролируемым течением БА на средних и высоких дозах ИГКС / ДДБА и пациентам, получающим средние и высокие дозы ИГКС / ДДБА / тиотропия бромида в нескольких ингаляторах. Это позволит улучшить контроль БА, что и доказано в ряде клинических исследований [10–12].

Индакатерол / гликопирроний / мометазона фуруат представляет собой фиксированную комбинацию β₂-агониста длительного действия (ДДБА) индакатерола, мускаринового антагониста длительного действия (ДДХА) гликопиррония и ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) мометазона фуруата, доставляется через ингалятор (Бризхалер®) на основе сухого порошка в капсулах. Его применяют один раз в день. Препарат одобрен в РФ для применения в качестве поддерживающей терапии у взрослых пациентов с плохо контролируемой БА, у которых в предыдущем году было одно или несколько обострений. В 52-недельном исследовании IRIDIUM у пациентов с неадекватно контролируемой БА индакатерол / гликопирроний / мометазона фуруат улучшали функцию легких в большей степени, чем комбинации ДДБА / ИГКС (т.е. индакатерол / мометазон и флутиказона пропионат / салметерол) [13]. В 24-недельном исследовании ARGON индакатерол / гликопирроний / мометазон в одном ингаляторе не уступал флутиказона пропионату / салметеролу + тиотропию в двух ингаляторах по показателям опросника качества жизни при БА [14].

Комбинированная терапия индакатеролом / гликопирронием / мометазоном в одном ингаляторе представляет собой важный вариант поддерживающего лечения БА с удобством применения один раз в день [15].

Приводим наше клиническое наблюдение пациентки с БА, которой потребовалось для улучшения контроля над заболеванием назначить базисный препарат в виде тройной фиксированной комбинации в одном ингаляторе.

¹ World Health Organization. Asthma. 2017. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.

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

³ Ibid.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Л., 1976 г. рождения, работает учителем. Профессиональных вредностей не было. В детстве atopического дерматита не было. Наследственный анамнез не отягощен. Диагноз БА был установлен в 2007 г. аллергологом по месту жительства. При проведении аллергообследования сенсibilизации не выявлено, назначена базисная противовоспалительная терапия – беклометазон в суточной дозе 1000 мкг. Вскоре была переведена на комбинированный препарат салметерол / флутиказон в суточной дозе 100 / 500 мкг, на которой чувствовала себя хорошо: приступы одышки были редкие и нетяжелые.

В 2010 г. планово консультирована аллергологом Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», в связи с отсутствием флутиказона / салметерола переведена на препарат будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день. С 2011 г. появились жалобы на постоянную заложенность носа, установлен диагноз «Хронический полипозный риносинусит», назначены топические ГКС эндоназально.

С 2012 г. стали учащаться приступы сухого кашля с трудноотделяемой слизистой мокротой. С 2015 г. получала базисную терапию препаратом беклометазон / формотерол 100 / 6 мкг по 2 вдоха 2 раза в день. Отмечала ухудшение в период ОРВИ, требовалось назначение дополнительной терапии через небулайзер, потребность в бронхолитиках короткого действия была ежедневно.

В марте 2019 г. обследована в КГБУЗ ККБ. Находилась на лечении в отделении аллергологии с 29.07.2019 г. по 06.08.2019 г., рекомендована базисная терапия: вилантерол / флутиказона фураат 22 / 184 мкг 1 вдох в сутки, монтелукаст 10 мг 1 таблетка на ночь, тиотропия бромид моногидрат респимат 2,5 мкг по 2 вдоха 1 раз в день, регулярно получала мометазона фураат интраназально 50 мкг по 2 впрыска 2 раза в день в каждый носовой ход.

Однако с августа 2019 г. отмечала обострения БА, которые купировала самостоятельно, используя небулайзерную терапию (беродуал, пульмикорт), скорую помощь не вызывала. Перенесла ишемический (лакунарный) инсульт от 03.09.2019 г. в бассейне левой СМА с легким правосторонним гемипарезом, гемигипестезией, гемиатаксией. В феврале 2020 г. осмотрена и обследована врачом-гематологом КГБУЗ ККБ, выставлен диагноз: «Тромбофилия смешанного генеза (дефект системы фибринолиза, фолатного обмена, без ГГЦ+ АФС)». Осложнение: повторные ОНМК по ишемическому типу. Рекомендован прием антиагрегантной терапии и гепариноидов курсами. В 2020 г. дважды госпитализирована в отделение аллергологии КГБУЗ ККБ с обострением БА. В июне 2020 г. в период стационарного лечения перенесла новую коронавирусную инфекцию, осложнившуюся двусторонней полисегментарной пневмонией средней тяжести. После выписки продолжила реабилитационные мероприятия. Обследована ревматологом в феврале 2021 г.: первичный полиостеоартроз с поражением крупных суставов R ст. 1–2. Недостаточность функции (1, 2 ст.). Данных за системное заболевание не выявлено.

Очередная госпитализация для обследования и лечения по поводу обострения БА была в ноябре 2022 г. Жалобы при поступлении – на кашель с умеренным отделением слизисто-гнойной мокроты, одышку при минимальной физической нагрузке, выраженную слабость.

При осмотре телосложение нормостеническое. Вес 76,0 кг. Рост 155 см. Индекс массы тела 31,6 кг/м² (ожирение I ст.). Кожные покровы чистые. Слизистые: чистые, без особенностей. Миндалины: не увеличены. Периферические лимфоузлы: не увеличены. Молочные железы: без особенностей. Костно-мышечная система: без видимой деформации, движения в полном объеме. Носовое дыхание затруднено. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук коробочный. Дыхание жесткое, проводится над всеми легочными полями, с удлинненным выдохом. Хрипы выслушиваются, сухие, в умеренном количестве, по всем полям, увеличиваются при форсированном дыхании. Частота дыхания 22/мин. Сатурация кислорода SpO₂ 98%. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шум отсутствует. ЧСС 85 уд. в минуту. Пульс 85 уд. в минуту. АД 110/70 мм рт. ст.

В стационаре проведены общеклиническое, лабораторное, инструментальные обследования. По результатам спирометрии выявлены нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу легкой степени. Бронходилатационная проба с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг) – отрицательная, прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 5%.

МСКТ придаточных пазух носа: определяется неравномерное утолщение слизистых оболочек всех ППН, в некоторых определяются пристеночные наложения округлой формы. Носовая перегородка S-образно искривлена. Рентгенография органов грудной клетки: легкие расправлены, без затемнений, крупные бронхи проходимы, жидкости в плевральных полостях нет, лимфатические узлы средостения не увеличены.

Учитывая, что у пациентки тяжелая БА, высокий объем базисной терапии, наличие нескольких базисных препаратов, частые обострения, требующие приема системных ГКС, с ноября 2022 г. в качестве базисной терапии БА был рекомендован прием тройной фиксированной комбинации в одном ингаляторе: гликопиррония бромид / индакатерол / мометазон 50 / 150 / 160 мкг по 1 вдоху 1 раз в день.

На сегодняшний день на фоне регулярной тройной терапии в одном ингаляторе пациентка отмечает улучшение состояния в виде отсутствия приступов удушья, одышки, ночных симптомов, потребности в КДБА, вызовов СМП, повышения переносимости физических нагрузок. Тест ACQ-5 – 0,4 балла, тест АСТ – 24 балла, установлен почти полный контроль над заболеванием (табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность фиксированной комбинации гликопиррония бромида / индакатерола / мометазона 50 / 150 / 160 мкг по 1 вдоху 1 раз в день в качестве базисной терапии у пациента с тяжелой БА с частыми обострениями.

● **Таблица.** Клинико-функциональные параметры пациентки при динамическом наблюдении

● **Table.** Clinical and functional parameters of the patient during case follow-up

Показатель	Исходно	Через год наблюдения
АСТ	17	24
АСQ-5	1,5	0,4
Количество обострений за 12 мес.	3	1
Спирограмма		
ОФВ ₁ до пробы с бронхолитиком	75%	108,2%
ФЖЕЛ до пробы с бронхолитиком	93%	112,9%
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ до пробы с бронхолитиком	68%	81,7%
ОФВ ₁ после пробы с бронхолитиком	90%	109,8%
ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком	98%	113,7%
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком	79%	82,3%

На сегодняшний день в РФ есть всего 4 зарегистрированных препарата с тройной фиксированной комбинацией, три из которых рекомендовано применять при тяжелой БА: гликопиррония бромид / индакатерол / мометазон, вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фуруат, гликопиррония бромид / формотерол / беклометазон.

Согласно клиническим рекомендациям по бронхиальной астме, врач может выбрать для тройной терапии БА препарат в виде одного ингалятора или использовать два ингалятора (ИГКС / ДДБА и отдельно ДДХА – свободная комбинация). Оба подхода имеют одинаковый уровень доказательности, но отличаются по стоимости, следовательно, сопоставление эффективности фиксированных и свободных комбинаций имеет большое значение для выбора терапии. Комбинация вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фуруат не сравнивалась со свободными тройными комбинациями [5], а комбинация гликопиррония бромид / формотерол / беклометазон не показала клинических преимуществ по сравнению со свободной комбинацией трех препаратов [7].

Основные результаты были получены в клинических исследованиях фиксированных тройных комбинаций ДДБА / ДДХА / ИГКС при терапии БА: TRIMARAN и TRIGGER с препаратом гликопиррония бромид / формотерол / беклометазон в дозированном экстрамелкодисперсном аэрозоле с режимом терапии 2 ингаляции 2 раза в день [7], CAPTAIN с комбинацией вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фуруат в системе доставки Эллипта® с однократным дозированием [6]. По данным исследований показано статистически значимое улучшение функции легких по минимальному ОФВ₁ при использовании обеих тройных фиксированных комбинаций по сравнению с одноименными комбинациями ИГКС / ДДБА [7], однако достоверной разницы показателей ОФВ₁ при сравнении применения гликопиррония бромида / формотерола / беклометазона со свободной тройной комбинацией не выявлено. При использовании гликопиррония

бромида / формотерола / беклометазона по сравнению с одноименной комбинацией формотерол / беклометазон, по данным исследования TRIMARAN, уровень средних / тяжелых обострений БА снижился на 15%, но не достигал статистической достоверности по аналогичному показателю в исследовании TRIGGER. Применение фиксированной комбинации вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фуруат, по сравнению с вилантеролом / флутиказона фуруатом, снижал уровень средних и тяжелых обострений на 13%, но не достигал статистической достоверности [6]. Таким образом, гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуруат – единственный препарат, способность которого дополнительно снижать число обострений БА и увеличивать показатели легочной функции были доказаны в прямом сравнении с комбинацией ИГКС / ДДБА и ДДХА в виде разных ингаляторов [7].

У пациентов с тяжелой БА гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуруат в ходе двух исследований с участием 4718 больных доказал способность снижать число госпитализаций и увеличивать функцию внешнего дыхания [7, 16, 17]. При этом количество обострений снижалось даже в том случае, когда пациенты получали дозы ИГКС меньше, чем в контрольной группе [18].

Преимущества фиксированной комбинации гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуруат складываются в значительной степени из составляющих ее монокомпонентов. Мометазона фуруат хорошо известен в клинической практике своим благоприятным профилем безопасности и длительным периодом полувыведения T_{1/2}, что позволяет использовать его однократно в день, а его высокое сродство с ГКС-рецепторами позволяет увеличить и пролонгировать противовоспалительное действие [18, 19].

Средством доставки для фиксированной комбинации гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуруат является Бризхалер® – капсульный порошковый однократный ингалятор с самым низким сопротивлением среди всех дозированных порошковых ингаляторов [20]. Низкое сопротивление позволяет развить высокую скорость инспираторного потока, необходимую для эффективной доставки дозы, независимо от возраста и степени тяжести бронхиальной обструкции, что продемонстрировано в исследованиях с ингалятором Бризхалер® у пациентов с ХОБЛ [21]. В ряду ингаляторов для тройной терапии БА Бризхалер® обеспечивает самую высокую степень доставки препаратов в дыхательные пути – в 2–3 раза большую по сравнению со способами доставки вилантерола / умеклидиния бромида / флутиказона фуруата и гликопиррония бромида / формотерола / беклометазона [22–24]. Кроме того, именно этот тип устройства чаще всего используют отечественные производители ингаляторов, поэтому он хорошо знаком большинству пациентов. Бризхалер® – единственный ингалятор, который позволяет пациенту контролировать выполнение ингаляции визуально и на слух [25]. С применением препарата Бризхалер® в качестве средства доставки для фиксированной комбинации гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуруат удалось добиться снижения номинальной дозы ГКС

как за счет повышения доли мелкодисперсных частиц мометазона фууроата в препарате Бризхалер®, так и за счет синергизма монокомпонентов [26, 27].

Фиксированная комбинация гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуурат показана в качестве поддерживающей терапии БА у взрослых пациентов, у которых не удалось достичь надлежащего контроля заболевания с помощью комбинации бета2-адреномиметика длительно-го действия и средней или высокой дозой ингаляционного глюкокортикостероида, в т.ч. у пациентов, перенесших одно или несколько обострений БА в предыдущем году [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности ведения пациентов на терапии комбинацией препаратов ИГКС / ДДБА + ДДАХ уже отражены как в международных, так и в национальных рекомендациях по БА [28], однако фиксированная комбинация ИГКС в сочетании с двумя длительно действующими

бронходилататорами разных групп появляется впервые. Использование оптимальной двойной бронходилатации позволяет более эффективно контролировать БА, чем увеличение дозы ИГКС / ДДБА.

Фиксированная комбинация гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуурат вошла в новые (2024 г.) федеральные рекомендации по БА и отнесена экспертами к разделу «преимущественная терапия».

Данная тройная комбинация препарата для лечения БА позволила нашей пациентке не только добиться снижения количества обострений, но и достичь почти полного контроля над заболеванием. Также такой вариант терапии повысил приверженность пациентки лечению и способствовал регулярному приему препарата, что привело к улучшению качества жизни.



Поступила / Received 07.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.07.2024
Принята в печать / Accepted 07.08.2024

Список литературы / References

- Собко ЕА, Демко ИВ, Крапошина АЮ, Егоров СА, Втюрина СС, Соловьева ИА и др. Уровень адипокинов в периферической крови у лиц молодого возраста с бронхиальной астмой. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;94(4):29–33. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/84_n4_1_-15.pdf.
- Sobko EA, Demko IV, Kraposhina AYU, Egorov SA, Vtyurina SS, Solov'eva IA et al. The level of adipocines in peripheral blood of young patients with bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2015;94(4):29–33. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/84_n4_1_-15.pdf.
- Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391(10118):350–400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30879-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30879-6).
- Levy ML. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe*. 2015;11(1):14–24. <https://doi.org/10.1183/20734735.008914>.
- Beasley R, Harper J, Bird G, Majiers I, Weatherall M, Pavord ID. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;199(12):1471–1477. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1868CI>.
- Makela MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1481–1490. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.005>.
- Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet L-P, Edwards D, Fowler A et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):69–84. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30389-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30389-1).
- Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737–1749. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9).
- Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med*. 2020;170:106021. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106021>.
- van Boven JFM, Chapman KR. Triple Therapy of Asthma—Permutations and Combinations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2914–2915. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.08.035>.
- Murphy KR, Bender BG. Treatment of moderate to severe asthma: patient perspectives on combination inhaler therapy and implications for adherence. *J Asthma Allergy*. 2009;2:63–72. <https://doi.org/10.2147/JAA.54214>.
- Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;45(2):396–407. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075614>.
- Greene G, Costello RW. Personalizing medicine – could the smart inhaler revolutionize treatment for COPD and asthma patients? *Expert Opin Drug Deliv*. 2019;16(7):675–677. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1628017>.
- Авдеев СН, Айсанов ЗР. Новые перспективы ингаляционной терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2020;30(4):473–484. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-473-484>.
- Avdeev SN, Aisanov ZR. The new prospects of the inhalation therapy for bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2020;30(4):473–484. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-473-484>.
- Ненасьева НМ. Тройная комбинация: новый подход к ингаляционной базисной терапии бронхиальной астмы. *Практическая аллергология*. 2021;(2):40–53. https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_40_53.
- Nenasheva NM. Triple combination: new approach to inhalation basic therapy of bronchial asthma. *Practical Allergology*. 2021;(2):40–53. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_40_53.
- Blair HA. Indacaterol/Glycopyrronium/Mometasone: A Review in Asthma. *Drugs*. 2021;81(6):709–719. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01518-w>.
- Agusti A, Fabbri L, Lahousse L, Singh D, Papi A. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy*. 2022;77(4):1105–1113. <https://doi.org/10.1111/all.15076>.
- Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase A-M et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):1000–1012. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9).
- Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*. 2006;28(5):1042–1050. <https://doi.org/10.1183/09031936.00074905>.
- Cowie RL, Gienbycz MA, Leigh R. Mometasonefuroate: an inhaled glucocorticoid for the management of asthma in adults and children. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(12):2009–2014. <https://doi.org/10.1517/14656560903078428>.
- Sanders MJ. Guiding inspiratory flow: development of the In-Check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique. *Pulm Med*. 2017;2017:1495867. <https://doi.org/10.1155/2017/1495867>.
- Altman P, Wehbe L, Dederichs J, Guerin T, Ament B, Moronta MC et al. Comparison of peak inspiratory flow rate via the Breezhaler®, Ellipta® and HandiHaler® dry powder inhalers in patients with moderate to very severe COPD: a randomized cross-over trial. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0662-0>.
- Usmani OS, Scichilone N, Mignot B, Belmans D, Van Holsbeke C, De Backer J 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. <https://doi.org/10.2147/COPD.S269001>.
- Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166410>.
- Iwanaga T, Kozuka T, Nakanishi J, Yamada K. Aerosol deposition of inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists in the peripheral airways

- of patients with asthma using functional respiratory imaging, a novel imaging technology. *Pulmonary Therapy*. 2017;3(1):219–231. <https://doi.org/10.1007/s41030-017-0036-4>.
25. Molimard M, Kottakis I, Jauernig J, Lederhilger S, Nikolaev I. Performance Characteristics of Breezhaler® and Aerolizer® in the Real-World Setting. *Clin Drug Investig*. 2021;41(5):415–424. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01021-wf>:3.2Q3.
 26. Vaidya SS, Khindri S, Robinson J, Vaidya S, Khindri S, Robinson J et al. Pharmacokinetics (PK) of single doses of mometasone furoate (MF) delivered via the Breezhaler® (BH) and Twisthaler® (TH) devices in healthy subjects. *Eur Respir J*. 2012;40(56):2145. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/erj/40/ Suppl_56/P2145.full.pdf.
 27. Buhl R, Tanase AM, Hosoe M, Cao W, Demin I, Bartels C et al. A randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Breezhaler® or Twisthaler® in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020;62:101919. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101919>.
 28. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Гепне НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2021. 118 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.В. Демко**
 Написание текста – **А.Ю. Крапошина**
 Сбор и обработка материала – **А.Ю. Крапошина**
 Обзор литературы – **А.Ю. Крапошина**
 Анализ материала – **Е.А. Собко**
 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**
 Collection and processing of material – **Angelina Yu. Kraposhina**
 Literature review – **Angelina Yu. Kraposhina**
 Material analysis – **Elena A. Sobko**
 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. 3; demko64@mail.ru

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор, 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. 3; sobko29@mail.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент, 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. 3; 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, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; demko64@mail.ru

Elena A. Sobko, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sobko29@mail.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; angelina-maria@inbox.ru