

Ю. І. Феценко, М. О. Полянська
ОСНОВНІ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ БРОНХООБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ:
ПОДВІЙНА ЧИ ВЖЕ ПОТРІЙНА ТЕРАПІЯ?

ДУ «Національний науковий центр фізичної реабілітації, пульмонології та алергології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Чи можливо все таки покращити якість життя пацієнтів з бронхообструктивними захворюваннями (астма і ХОЗЛ), які на сьогодні залишаються однією із значущих проблем медицини в світі?

Лікування астми та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) створює значні проблеми через їх складну природу. Основні міжнародні настанови з ведення цих нозологій (GINA — Глобальна ініціатива з ведення астми та GOLD — Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень) пропонують індивідуальний підхід до лікування таких хворих, особливо при тяжкому перебігу і тому проблема повноцінної персоналізованої терапії потребує нових нестандартних рішень. Останні роки еталоном лікування бронхообструктивних захворювань була подвійна терапія, але поганий контроль та прогресування частоти загострень змусили до пошуку нових стратегій ведення хворих.

Тому зростаючий інтерес до потрійної комбінованої терапії інгаляційними кортикостероїдами (ІКС), агоністами β_2 -адренорецепторів тривалої дії (БАТД) і мускариновими антагоністами тривалої дії (МАТД) у цієї когорти пацієнтів є зрозумілим. В останньому звіті Глобальної ініціативи з астми (GINA, 2024) [1] та Глобальної ініціативи з хронічної обструктивної хвороби легень (GOLD 2024) [2, 3] рекомендовано поєднувати ІКС з БАТД та МАТД для лікування важких форм астми та ХОЗЛ.

Так, при астмі, якщо пацієнт потребує лікування починаючи із сходинок 4, коли астма тривало не контролюється на тлі прийому середніх-високих доз ІКС в комбінації з ТДБА, рекомендується розглянути питання що до додання тривалої дії холінолітика ТДХЛ) (рис. 1).

Застосування потрійної комбінації тривалої дії бронхолітиків різних груп (β_2 -агоністу та холінолітику) та інгаляційного кортикостероїда рекомендується міжнародними настановами з лікування ХОЗЛ як в якості початкової, так і в алгоритмі подальшої терапії (рис. 2).

Безумовно, що поєднання ІКС, МАТД, БАТД, буде чинити синергічний бронхорелаксуючий ефект, який забезпечується фармакологічною дією кожного складового компоненту [4].

Кортикостероїди чинять протизапальний ефект, шляхом пригнічення синтезу запальних білків (цитокінів) та підвищують свою ефективність, індукуючи експресію β_2 -адренорецепторів [5].

Антихолінергічні бронходилататори запобігають скороченню гладкої мускулатури головним чином шляхом блокування рецептора М3 у нервово-м'язовому з'єднанні [6].

β_2 -агоністи викликають розслаблення гладкої бронхіальної мускулатури завдяки дії на β_2 -адренергічні рецептори [7].

Поєднання кожної молекули, з наведених вище груп, в одному інгаляторі є найпростішим способом забезпе-

Дорослі та підлітки 12+ років

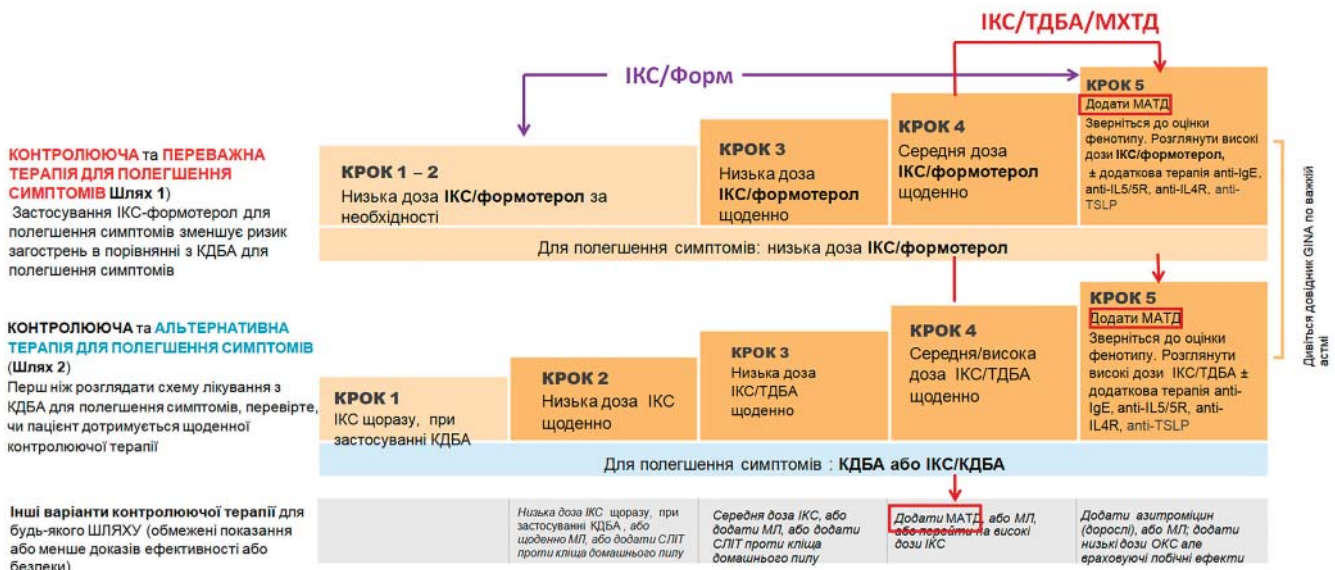


Рис. 1. Місце потрійної комбінації ІКС/ТДБА/МАТД в лікуванні астми

Потрійна терапія (з ІКС) є рекомендованим варіантом **початкової терапії ХОЗЛ** у пацієнтів групи Е з еозинофілами крові ≥ 300 кл/мкл

Подальша терапія пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ ескалюється до **потрійної** як у тих, хто був на монотерапії (крім EOS <300 кл/мкл), так і в пацієнтів на МАТД + БАТД (крім EOS <100 кл/мкл)



2023, 2024

≥ 2 помірні загострення або ≥ 1 госпіталізація	Група Е МАТД + БАТД* Розгляньте ІКС + МАТД + БАТД*, якщо EOS ≥ 300	
0 або 1 помірна загострення (без госпіталізації)	Група А Бронходилататор	Група В МАТД + БАТД*
	mMRC 0–1, CAT <10	mMRC ≥ 2 , CAT ≥ 10

*single inhaler therapy may be more convenient and more effective than multiple inhalers. CAT, COPD Assessment Test; EOS, eosinophils; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC, modified British Medical Research Council; ІКС – інгаляційні кортикостероїди; БАТД – β_2 -агоністи тривалої дії; МАТД – мускаринові антагоністи тривалої дії

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (2024 Report), <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> (доступ: травень 2024)



2023, 2024



Рис. 2. Місце потрійної терапії в рекомендаціях GOLD 2023, 2024

чити потрійну терапію [8]. Нещодавній кількісний синтез даних, отриманих у ході ключових клінічних досліджень, проведених у пацієнтів з астмою та ХОЗЛ, свідчить про те, що застосування ІКС/БАТД/МАТД у вигляді комбінацій із фіксованою дозою може призвести до клінічних переваг у порівнянні з однокомпонентною та подвійною комбінованою терапією. Цей терапевтичний підхід продемонстрував кращий контроль БА, значне зниження загострень ХОЗЛ та госпіталізацій, а також зниження смертності від усіх причин [9].

Фармакологічна взаємодія між БАТД та МАТД була ретельно досліджена, а синергетичні перехресні перешкоди між активацією та інгібуванням було принаймні частково пояснено у гладких м'язах дихальних шляхів людини. Крім того, була охарактеризована синергетична взаємодія, викликана поєднанням ІКС з БАТД, а також деякі механізми, що призводять до сприятливої взаємодії між ІКС у поєднанні з МАТД. Але, як загальна концепція, потрійна терапія, яка вимагає використання принаймні двох різних інгаляторів, збільшує ризик помилок інгаляції та знижує прихильність до інгаляційного лікування. Особливо це помітно, коли інгалятори мають різні конструкції [4]. Таким чином, потрійна терапія одним інгалятором із ІКС/ БАТД/МАТД спростила б схему лікування та потенційно покращила комплаєнс. Також доведено, що така потрійна комбінація на 17 % зменшує ризик тяжких загострень, особливо у пацієнтів, в яких загострення були протягом року [10, 11].

На сьогодні, в світі, вже існує декілька фіксованих потрійних комбінацій ІКС/БАТД/МАТД: беклометазон-формотерол-глікопіроній, будесонід-формотерол-глікопіроній, флутиказону фураат-вілантерол-умеклідініум, мометазон-індакатерол-глікопіроній. Ці доступні потрійні комбінації забезпечуються різними пристроями: Модуліт рMDI, DPI, Аеросфера MDI, Ellipta DPI, Бризхайлер DPI відповідно [12–14]. Інгаляційні ІКС/БАТД/МАТД характеризуються різними механізмами дії,

які сприяють зменшенню загострень, покращенню функції легень і стану здоров'я, а також знижують ризик смерті (порівняно зі збільшенням дози одноразового бронходилататора) [15].

Так, біофармацевтична компанія Chiesi, яка представила у 2023 році в Україні єдину екстрамілкодисперсну подвійну фіксовану комбінацію ІКС/БАТД (беклометазон/формотерол) — Фостер, заради покращення якості життя хворих на астму та ХОЗЛ, розробила нову комбінацію фіксованих доз ІКС/БАТД/МАТД — ТРИМБОУ, та зробила її доступною, як в інгаляторі сухого порошку (DPI), так і у формі дозованого інгалятора під тиском (рMDI), щоб можна було вибрати той, який найкраще відповідає індивідуальним потребам кожного пацієнта. Варто зазначити, що Chiesi є єдиною компанією, яка має цю потрійну фіксовану терапію для обох патологій (астма, ХОЗЛ) у сухих порошкованих або аерозольних пристроях. Щоб допомогти пацієнту, інгалятор містить лічильник дози на задній частині, який показує, скільки імпульсів залишилося. Кожного разу, коли пацієнт натискає пристрій, виділяється доза розчину, а лічильник віднімає одну одиницю [16].

ТРИМБОУ — це перша екстрамілкодисперсна фіксована потрійна комбінація ІКС/БАТД/МАТД в одному пристрої, що здатна охопити та лікувати все бронхіальне дерево, включаючи малі дихальні шляхи. Метою розробки є покращення якості життя хворих на астму та ХОЗЛ, оскільки понад 90 % таких пацієнтів страждають від дисфункції малих дихальних шляхів [17].

Екстрамілкодисперсна потрійна комбінація беклометазон/формотерол/глікопіроній (БДП/ФФ/Г) була створена, як і подвійна (БДП/ФФ) за допомогою доставкового пристрою МОДУЛІТ (Chiesi Farmaceutici SpA, Парма, Італія). Його головна особливість полягає в інноваційній технології, яка дозволяє отримати дуже високу фракцію дрібних частинок (MMAD в діапазоні 1,4–1,5 мкм), що сприяє кращій периферичній депозиції ліків

у легенях, більш рівномірному розподіленню по бронхіальному дереву та меншому осадженню препарату в ротовій порожнині, порівняно з фіксованими комбінаціями з більшими частинками.

Така технологія модифікує характеристики (кількість і якість) аерозольної хмари, що допомагає оптимізувати тривалість і швидкість потоку аерозолю та призводить до кращої координації між активацією пристрою та вдихом, зменшення відкладення в ротоглотці і глибшого проникнення в бронхіальне дерево [19].

Порівняно з існуючими пристроями, МОДУЛІТ пропонує важливі переваги з точки зору продуктивності доставки: покращений розподіл ліків у легенях і оптимізований процес активації ліків, визначений як рівномірна доставка дози та висока відтворюваність від дози до дози [18].

Кожна доставлена доза фіксованої комбінації містить 87 мкг беклометазону, 5 мкг формотеролу і 9 мкг глікопіронію або ж з метою полегшення схеми лікування та поліпшення прихильності до терапії було розроблено комбінацію БДП/ФФ/Г у дозах 172/5/9 мкг.

ІКС Беклометазон

Беклометазону дипропіонат (БДП) – кортикостероїд з місцевою активністю та високою безпекою, застосовується в лікуванні астми з 1972 року. БДП є «пролікамі», тобто, сам по собі не є активною речовиною. При вдиханні 97 % БДП швидко трансформується в 17-БМП переважно в бронхолегеневих тканинах. БДП має низьку спорідненість — 53, тоді як його активний метаболіт В-17-МП — високу — 1345, чим забезпечує більшу частину (якщо не всю) його клінічної активності.

Лише невелика кількість БДП метаболізується до активного 17-БМП печінковими естеразами, які набагато менш ефективні, ніж легеневі ферменти. З цієї причини дуже низька кількість активного метаболіту виявляється в системному кровотоці (де він приблизно на 90 % зв'язується з білками плазми), з надзвичайно високим кліренсом і об'ємом розподілу 424 л. Це підтверджує, що препарат в основному присутній у тканинах (особливо в легенях) і незначною мірою в системному кровотоці, зі значним зниженням ризику системних побічних ефектів. Крім того, катаболізм БМП менше залежить від цитохрому Р4503А (СYP3A) порівняно з іншими ІКС, такими як бетаметазон, будесонід, флутиказону пропіонат, флутиказону фураат, флунизолід, мометазон і триамцинолон. Це призводить до меншої ймовірності виникнення системних побічних ефектів від передозування, коли БДП вводять разом з інгібіторами СYP3A45, як визнано Європейським агентством з лікарських засобів у жовтні 2016 року. З усіх цих причин БДП може бути особливо корисним для пацієнтів із ХОЗЛ, які зазвичай мають велику кількість супутніх захворювань і, отже, лікуються багатьма ліками.

Нарешті, використання екстрамілкодисперсного розчину призводить до нижчої, але еквівалентної дози ІКС і, як наслідок, до зниження системного впливу ІКС (100 мкг екстрамілкодисперсного беклометазону в ТРІМБОУ еквівалентні 250 мкг беклометазону в звичайних інгаляторах).

БАТД Формотерол

Формотерол є селективним β_2 -адренергічним агоністом, який викликає розслаблення гладкої мускулатури бронхів у пацієнтів із оборотною обструкцією дихальних шляхів. Бронхорозширювальний ефект настає через 1–3 хвилини після інгаляції і триває 12 годин.

МАТД Глікопіроній

Глікопіроній є високоафінним антагоністом мускаринових рецепторів тривалої дії (антихолінергічним засобом), який має бронхолітичну дію на легені.

Фіксована комбінація беклометазон/формотерол/глікопіроній у дослідженні *ex vivo* викликала синергічний бронхорелаксуючий ефект у середніх і малих дихальних шляхах людини. Це було пов'язано з активацією внутрішньоклітинних глюкокортикоїдних рецепторів та субодиниці G-білка G α β_2 -адренорецепторів та подальшою модуляцією циклічного АМФ-залежного шляху РКА [20].

Фіксовану екстрамілкодисперсну комбінацію БДП/ФФ/Г спочатку було розроблено для лікування ХОЗЛ у рамках обширної програми, яка включала близько 8000 пацієнтів у всьому світі. Після фармакокінетичних досліджень і визначення дози було проведено три великі міжнародні рандомізовані дослідження: TRILogy, TRINITY і TRIBUTE. Популяція, яка приймала участь в цих дослідженнях, була максимально наближена до *real life*: це були пацієнти ХОЗЛ з тяжкою та дуже тяжкою бронхообструкцією (ОФВ₁ < 50 % від повинних), з ≥ 1 загостренням протягом передуючих включенню в дослідження 12 місяців, 80 % з них мали ≥ 1 супутніх захворювань.

Ці дослідження надали підтвердуючі докази клінічної користі потрібної терапії БДП/ФФ/Г в добовій дозі 348/20/36 мкг порівняно з подвійними комбінаціями ІКС/ТДБА, монотерапією ТДХЛ та комбінацією ТДХЛ/ТДБА, причому її профілактичний вплив щодо загострень є ключовим висновком. Об'єднаний аналітичний аналіз опублікованих клінічних досліджень із застосуванням потрібної фіксованої комбінації БДП/ФФ/Г продемонстрував зниження частоти летальних наслідків у пацієнтів, які отримували препарати, що містять ІКС, із тенденцією статистичної значущості [коефіцієнт ризику = 0,72, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,50–1,02, $p = 0,066$], що стає важливим, якщо врахувати зниження летальних подій з нереспіраторних причин (коефіцієнт ризику = 0,65, 95 % ДІ 0,43–0,97, $p = 0,037$).

Дивно, але в підгрупі частих загострень (≥ 2 загострення за рік до дослідження) фіксована потрібна комбінація зменшила їх кількість із клінічно та статистично значущою різницею порівняно з відкритою потрібною комбінацією. Цей результат може бути пов'язаний з більшою периферичною активністю фіксованої комбінації, яка відрізняється від відкритої, завдяки компоненту МАТД, тобто у екстрамілкодисперсному складі. Дійсно, відома кореляція між периферичною обструкцією та частотою загострень у пацієнтів із ХОЗЛ. Більше того, кращий синергетичний ефект, можна припустити, коли три діючі речовини доставляються одночасно в унікальній формулі.

Варто зазначити, що ризик розвитку пневмонії в TRILOGY був однаковим (3 %) у двох групах, обидві з яких містили ІКС, тобто БДП/ФФ/Г та БДП/ФФ. У дослідженні TRINITY частота пневмонії була подібною у трьох групах лікування (3 %, 2 % та 2 % для БДП/ФФ/Г, тіотропію та БДП/ФФ+ тіотропію відповідно). Аналогічні результати були отримані в дослідженні TRIBUTE, де захворюваність на пневмонію не відрізнялася у пацієнтів, які отримували БДП/ФФ/Г або індакатерол/глікопіроній (ІНД/Г) — 4 % для обох. Цей результат контрастує з FLAME, в якому 1 рік лікування флутиказоном/сальметеролом був пов'язаний з більшою частотою пневмонії (4,8 %), ніж ІНД/Г (3,2 %; $p = 0,02$). Аналогічно, у дослідженні IMPACT пацієнти, які отримували флутиказону фураат/вілантерол/умеклідініум (ФЛФ/В/УМ), мали вищу частоту пневмонії (8 %) порівняно з В/УМ (5 %; $p < 0,001$) та подібна частота до такої у пацієнтів, які отримували ФЛФ/В (7 %; $p = 0,85$) [20]. Це може свідчити про те, що доза, фармакологічні характеристики, такі як розмір або ступінь імуносупресивного ефекту, або розмір частинок різних молекул ІКС, можуть впливати на ризик розвитку пневмонії. Дійсно, в когортному дослідженні бази даних пацієнти з обструктивним захворюванням легень, які отримували екстрамілкодисперсний ІКС, мали нижчий ризик пневмонії, ніж ті, хто отримував ІКС з більшими частинками.

Підводячи підсумок, можна зазначити, що фіксована комбінація більшої кількості препаратів в одному інгаляторі, покращує тривалу прихильність до терапії, зменшивши ризик загострень і використання лікарняних ресурсів. Застосування препарату двічі на день може забезпечити краще охоплення нічних симптомів, особливо у пацієнтів з ХОЗЛ.

Потрібна фіксована комбінація беклометазон/формотерол/глікопіроній в дозуванні 87/5/9 мкг та 172/5/9 мкг також схвалена для підтримуючої терапії дорослих пацієнтів з астмою, які недостатньо контролюються комбінацією БАТД та середньодозових ІКС (ТРІМБОУ 87/5/9 мкг) або високих доз ІКС (ТРІМБОУ 172/5/9 мкг) і які пережили принаймні одне загострення астми протягом останнього року [17].



Підставою для розширення показань є результати III фази досліджень TRIMARAN і TRIGGER. Під час терапії БДП/ФФ/Г функція легень покращилася у схвалених дослідженнях, а кількість загострень від помірного до тяжкого ступеня зменшилася.

Два дозовані інгалятори під тиском, виявилися вагомими терапевтичними варіантами для лікування як астми, так і ХОЗЛ. ФОСТЕР поєднує в собі екстрамілкодисперсну комбінацію інгаляційного кортикостероїду, зокрема беклометазону дипропіонату, з β_2 -агоністом тривалої дії, формотеролу фумарату дигідратом, пропонуючи підхід подвійної терапії (GINA 2024 ШЛЯХ 1, на сходах 1–4 та GOLD 2024, група E) для пом'якшення запалення дихальних шляхів і бронхоконстрикції.

Навпаки, ТРІМБОУ містить композицію з трьох екстрамілкодисперсних компонентів, що складається з беклометазону дипропіонату, формотеролу фумарату дигідрату та глікопіронію броміду, забезпечуючи комплексну стратегію для лікування патофізіології ХОЗЛ та астми.

ЛІТЕРАТУРА

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://ginasthma.org/2024-report>
- Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open.* 2023;6(12):e2346598. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598. PMID: 38060225; PMCID: PMC10704283.
- 2024 GOLD Report – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD (goldcopd.org)
- Br J Pharmacol.* 2020;177(5):1150–1163. doi: 10.1111/bph.14909. PMCID: PMC7042115. PMID: 31660611.
- Aksoy MO, Mardini IA, Yang Y. Glucocorticoid effects on the beta-adrenergic receptor-adenylyl cyclase system of human airway epithelium. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:491–497. doi: 10.1067/mai.2002.122154.
- Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci.* 1993;52:521–527.
- Barnes PJ. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* London: Chapman and Hall. 1995.
- Montuschi P, Malerba M, Macis G, et al. Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Discov Today.* 2016;21:1820–1827. doi: 10.1016/j.drudis.2016.07.009.
- Bourbeau J, Bafadhel M, Barnes NC, et al. Benefit/risk profile of single-inhaler triple therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:499–517. doi: 10.2147/COPD.S291967.
- Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2021;325(24):2466–2479. doi: 10.1001/jama.2021.7872. PMID: 34009257; PMCID: PMC8135065.
- Oba Y, Anwer S, Maduke T, et al. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in

REFERENCES

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://ginasthma.org/2024-report>
- Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open.* 2023;6(12):e2346598. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598. PMID: 38060225; PMCID: PMC10704283.
- 2024 GOLD Report – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD (goldcopd.org)
- Br J Pharmacol.* 2020;177(5):1150–1163. doi: 10.1111/bph.14909. PMCID: PMC7042115. PMID: 31660611.
- Aksoy MO, Mardini IA, Yang Y. Glucocorticoid effects on the beta-adrenergic receptor-adenylyl cyclase system of human airway epithelium. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:491–497. doi: 10.1067/mai.2002.122154.
- Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci.* 1993;52:521–527.
- Barnes PJ. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* London: Chapman and Hall. 1995.
- Montuschi P, Malerba M, Macis G, et al. Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Discov Today.* 2016;21:1820–1827. doi: 10.1016/j.drudis.2016.07.009.
- Bourbeau J, Bafadhel M, Barnes NC, et al. Benefit/risk profile of single-inhaler triple therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:499–517. doi: 10.2147/COPD.S291967.
- Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2021;325(24):2466–2479. doi: 10.1001/jama.2021.7872. PMID: 34009257; PMCID: PMC8135065.
- Oba Y, Anwer S, Maduke T, et al. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in

- adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;12(12):CD013799. doi: 10.1002/14651858.CD013799.pub2. PMID: 36472162; PMCID: PMC9723963.
12. Triexo. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trixeo-aerosphere>
 13. Trimbrow. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trimbow>.
 14. Trelegy. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trelegy-ellipta>
 15. Solidoro P. Triple Therapy in COPD: Can We Welcome the Reduction in Cardiovascular Risk and Mortality? *Front. Med. Pulmonary Medicine.* 2022;9.
 16. Foster K. Advances in inhaler therapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive review of Fostair™ and Trimbrow™. *J Pharm Pharmacol.* 2024;rgae090. doi: 10.1093/jpp/rgae090.
 17. Carpagnano GE. Managing Small Airway Disease in Patients with Severe Asthma: Transitioning from the “Silent Zone” to Achieving “Quiet Asthma”. *Journal of Clinical Medicine.* 13(8):2320. DOI:10.3390/jcm13082320.
 18. Davide D'Angelo. No-shaking and shake-fire delays affect respirable dose for suspension but not solution pMDIs. *International Journal of Pharmaceutics.* 2023;631:122478. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122478>
 19. Braido F. Why small particle fixed dose triple therapy? An excursus from COPD pathology to pharmacological treatment evolution. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666211066063. doi: 10.1177/17534666211066063.
 20. Rogliani P, Matera MG, Facciolo F, et al. Beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate and glycopyrronium bromide: synergy of triple combination therapy on human airway smooth muscle ex vivo. *Br J Pharmacol.* 2020;177:1150–1163.
12. Triexo. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trixeo-aerosphere>
 13. Trimbrow. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trimbow>.
 14. Trelegy. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trelegy-ellipta>
 15. Solidoro P. Triple Therapy in COPD: Can We Welcome the Reduction in Cardiovascular Risk and Mortality? *Front. Med. Pulmonary Medicine.* 2022;9.
 16. Foster K. Advances in inhaler therapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive review of Fostair™ and Trimbrow™. *J Pharm Pharmacol.* 2024;rgae090. doi: 10.1093/jpp/rgae090.
 17. Carpagnano GE. Managing Small Airway Disease in Patients with Severe Asthma: Transitioning from the “Silent Zone” to Achieving “Quiet Asthma”. *Journal of Clinical Medicine.* 13(8):2320. DOI:10.3390/jcm13082320.
 18. Davide D'Angelo. No-shaking and shake-fire delays affect respirable dose for suspension but not solution pMDIs. *International Journal of Pharmaceutics.* 2023;631:122478. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122478>
 19. Braido F. Why small particle fixed dose triple therapy? An excursus from COPD pathology to pharmacological treatment evolution. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666211066063. doi: 10.1177/17534666211066063.
 20. Rogliani P, Matera MG, Facciolo F, et al. Beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate and glycopyrronium bromide: synergy of triple combination therapy on human airway smooth muscle ex vivo. *Br J Pharmacol.* 2020;177:1150–1163.