

Bronchų obstrukcijos išnykimas sergantiesiems astma: TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų *post hoc* analizė

NORMALISATION OF AIRFLOW LIMITATION IN ASTHMA: POST HOC ANALYSES OF TRIMARAN AND TRIGGER TRIALS

GUODA VAITUKAITIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Sergantiesiems astma nuolatinė bronchų obstrukcija siejama su prastesne ligos kontrole, prastėjančia plaučių funkcija ir ligos paūmėjimais. Šiame tyrime atliekant *post hoc* analizę buvo vertintas ryšys tarp per atrankos vizitą registruotos tiriamųjų sumažėjusios kvėpavimo funkcijos – bronchų obstrukcijos, vertintos po dilatacijos salbutamoliu, ir bronchų obstrukcijos gydymo itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato / formoterolio fumarato / glikopironio (BDP / FF / G) deriniu viename inhaliatoriuje arba BDP / FF deriniu 52 savaitių laikotarpiu. Taip pat buvo vertinta vidutinio sunkumo ir sunkių astmos paūmėjimų rizika. Rezultatai parodė, kad sergantiesiems astma bronchų obstrukcija susijusi su didesne paūmėjimų rizika. Gydymas triguba terapija itin smulkių dalelių BDP / FF / G deriniu buvo labiau linkęs normalizuoti plaučių funkciją ir turėjo tendenciją mažinti paūmėjimų dažnį, lyginant su gydymu BDP / FF deriniu, ypač toje pacientų grupėje, kuriems išnyko bronchų obstrukcija bent per vieną vizitą.

Reikšminiai žodžiai: astma, astmos paūmėjimas, bronchų obstrukcija, itin smulkios dalelės, triguba terapija.

Summary. In asthma, persistent airflow limitation (PAL) is associated with poorer control of the disease, lung function decline and exacerbations. In this study, the relationship between post-salbutamol PAL at screening, airflow limitation (AL) during 52 weeks of treatment with extra-fine beclometasone dipropionate / formoterol fumarate / glycopyrronium (BDP / FF / G) versus BDP / FF and the risk of moderate/severe asthma exacerbations was evaluated using post hoc analysis. It was found that AL in asthma was associated with an increased exacerbation incidence. Inhaled triple therapy with extra-fine BDP / FF / G was more likely to normalise airflow. It was associated with a trend of a lower exacerbation rate than BDP / FF, particularly in the subgroup of patients in whom treatment was associated with airflow normalisation.

Keywords: asthma, asthma exacerbation, airflow limitation, extra-fine particles, triple therapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1028>

IVADAS

Vienas iš astmos gydymo tikslų yra sumažinti nuolatinės kvėpavimo takų obstrukcijos, kuri apibrėžiama kaip forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) ir forsuitos gyvybinės plaučių talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) santykio nesugrįžimas į normą net po dilatacijos trumpojo veikimo β_2 agonistu (TVBA), išsivystymą [1, 2]. Rizikos veiksniai nuolatinėi kvėpavimo takų obstrukcijai išsivystyti nežinomi. Nors vienas tyrimas parodė, kad didesnis paūmėjimų dažnis gali sąlygoti nuolatinės kvėpavimo takų obstrukcijos išsivystymą, kitas tyrimas daro prielaidas, kad rizikos veiksniai, tokie kaip amžius, astmos ligos trukmė, vyriškoji lytis, bet ne paūmėjimų istorija, lemia tokią obstrukciją [3, 4]. Be to, yra duomenų, kad nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija galėtų būti atsparumo gliukokortikoidams žymuo [5].

Nuolatinės kvėpavimo takų obstrukcijos buvimas

siejamas su uždegimu bronhuose ir kvėpavimo takų remodeliacija, prastesne astmos kontrole ir prastėjančia kvėpavimo funkcija [5–7]. Be to, astmos pacientai, kuriems yra nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija, dažniau turi ir smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją [8]. Tačiau, ar nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija sergantiesiems astma yra negrįžtamas procesas, kaip kad sergantiesiems lėtine obstrukcine plaučių liga, ar galimai grįžtamas, niekada nebuvo išsamiai tyrinėta.

Šiame straipsnyje aptariami du klinikiniai tyrimai: TRIMARAN – trigubos terapijos sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems vidutinėmis įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (IGK) dozėmis ir ilgo veikimo β_2 agonistu (IVBA) tyrimas (angl. *Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA study*) ir TRIGGER – trigubos didelių IGK dozių terapijos sergantiesiems astma, lyginant su gydymu didelių dozių IGK / IVBA ir tiotropiu, tyrimas (angl. *Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA*

HS and Tiotropium study). TRIMARAN ir TRIGGER – šie du 52 savaičių trukmės klinikiniai tyrimai tyrė sergančiuosius nekontroliuojama astma, skiriant gydymą IVBA kartu su vidutine (TRIMARAN) arba didele IGK doze (TRIGGER tyrimas), o vertinant plaučių funkciją priešdilatacinis FEV₁ turėjo būti < 80 proc. būtinojo dydžio (b. d.), bet nebuvo jokių apribojimų podilataciniam FEV₁ arba FEV₁/FVC santykiui. Kiekvienas iš šių tyrimų įtraukė daugiau nei po 100 pacientų, o tai leido *post hoc* analizės metu įvertinti ryšį tarp podilatacinės išliekančiosios bronchų obstrukcijos per atrankos vizitą ir astmos paūmėjimų dažnio vėlesnių 52 savaičių laikotarpiu. Be to, abiejuose tyrimuose pacientai buvo priskirti arba gydomų triguba terapija beklometazono dipropionato / formoterolio fumarato / glikopironio (BDP / FF / G) itin smulkių dalelių inhaliatoriumi arba itin smulkių dalelių IGK / IVBA deriniu, konkrečiai – BDP / FF deriniu, grupėms. Apskritai abiejuose šiuose tyrimuose ilgojo veikimo muskarino antagonistas (IVMA) pridėjimas pagerino plaučių funkciją ir sumažino astmos paūmėjimų riziką. BDP / FF / G poveikis vidutinio sunkumo ir sunkiems astmos paūmėjimams buvo didesnis TRIGGER tyrime.

Taigi, šiame straipsnyje aptariamos publikacijos autoriai nutarė panaudoti TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų duomenis, siekdami geriau išsiaiškinti ryšį tarp bronchų obstrukcijos išnykimo (atsirandančios gydymo trijų vaistų deriniu arba IGK / IVBA) ir paūmėjimų rizikos pacientų grupėje, kuriems nustatyta nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija po TVBA salbutamolio skyrimo per atrankos vizitą.

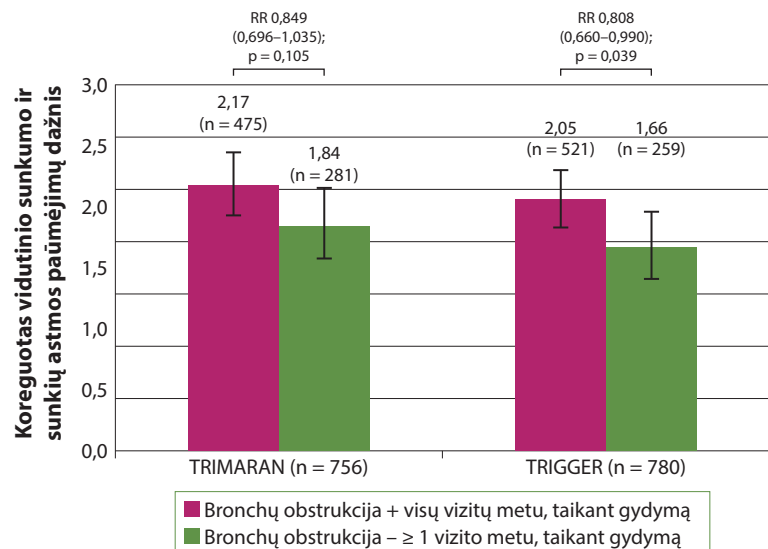
METODIKA

TRIMARAN ir TRIGGER – tai du atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai akli, aktyviai kontroliuoti trečios fazės klinikiniai tyrimai. Pagrindinis skirtumas tarp jų yra IGK dozė, kurią pacientai vartojo iki tyrimo ir tyrimo laikotarpiu. TRIMARAN tyrime pacientai vartojo vidutines, o TRIGGER – dideles IGK dozes. Išsami šių tyrimų metodika, įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai ir išsamūs rezultatai buvo pristatyti *Lancet* žurnale 2019 m. [9]. Be to, K. Biekšienė svarbiausius šių tyrimų aspektus jau yra aptarusi šiame žurnale [10].

Ši *post hoc* analizė koncentravosi į vidutinio sunkumo ir sunkių ligos paūmėjimų dažnį abiejuose tyrimuose. Sunkių paūmėjimų laikytas sergančiojo astma būklės pablogėjimas, reikalavęs bent trijų dienų gydymo sisteminiiais gliukokortikoidais; vidutinio sunkumo paūmėjimu laikyta būklė, kai ligos paūmėjimą koregavosi

pats pacientas pagal Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) ir Amerikos krūtinės draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) bendrąjį apibrėžimą (t. y. vienas arba daugiau iš: naktiniai prabudimai dėl astmos arba padažnęję dienos simptomai, padidėjęs TVBA poreikis, FEV₁ sumažėjimas arba vizitas pas gydytoją dėl astmos simptomų, per kurį nebuvo skirti sisteminiai gliukokortikoidai).

Analizei naudoti pacientų FEV₁/FVC santykio duomenys, gauti po 400 µg salbutamolio per atrankos vizitą, kurie atspindėjo didžiausią bronchodilatacinį poveikį, ir FEV₁/FVC santykio duomenys, gauti praėjus 3 val. po tyrimo vaisto vartojimo (atspindintys didžiausią bronchodilatacinį poveikį naudojant BDP / FF / G arba BDP / FF vietoj salbutamolio) bent per vieną iš 52 savaičių tyrimo vizitų. Pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal nuolatinės kvėpavimo takų obstrukcijos buvimo kriterijų per atrankos vizitą ir gydymo laikotarpiu. Nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija laikyta, kai po salbutamolio skyrimo praėjus 10–15 min. FEV₁/FVC buvo < 0,7 atrankos vizito metu. Gydant bronchų obstrukcija laikyta, jei tiriamųjų FEV₁/FVC buvo < 0,7 3 val. po vaisto skyrimo per visus vizitus, išskyrus atrankos vizitą. Bronchų obstrukcija „+“ laikyta, kai visi po atrankos vizito registruoti 3 val. po vaisto skyrimo FEV₁/FVC rezultatai buvo < 0,7, o bronchų obstrukcija „–“, bronchų obstrukcijos išnykimas, laikyta, jei bent



1 pav. Koreguotas vidutinio sunkumo ir sunkių astmos paūmėjimų dažnis pacientų pogrupiuose, kuriems per atrankos vizitą buvo nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija, lyginant su gydymą gaunančių pacientų 3 val. po vaisto skyrimo kvėpavimo funkcija

Duomenys grafike pateikti kaip koreguotas paūmėjimų dažnis ir 95 proc. pasikliautinasis intervalas, lyginant pacientus be bronchų obstrukcijos ir su bronchų obstrukcija gydymo laikotarpiu.

Bronchų obstrukcija „+“ laikyta, kai visi po atrankos vizito registruoti 3 val. po vaisto skyrimo FEV₁/FVC rezultatai buvo < 0,7; bronchų obstrukcija „–“, bronchų obstrukcijos išnykimas, laikyta, kai bent vienas po atrankos vizito registruotas 3 val. po vaisto skyrimo FEV₁/FVC rezultatas buvo ≥ 0,7. Nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija laikyta, kai po salbutamolio FEV₁/FVC < 0,7 atrankos vizito metu.

RR – normos santykis (angl. *rate ratio*).

Farmakoterapija

1 lentelė. Pradinės TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų pacientų, sugrupuotų pagal nuolatinės kvėpavimo takų obstrukcijos buvimo kriterijų per atrankos vizitą, charakteristikos

	TRIMARAN		TRIGGER	
	Su nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija atrankos vizito metu (n = 756)	Be nuolatinės kvėpavimo takų obstrukcijos atrankos vizito metu (n = 392)	Su nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija atrankos vizito metu (n = 780)	Be nuolatinės kvėpavimo takų obstrukcijos atrankos vizito metu (n = 360)
Lytis, vyr., n (proc.)	333 (44,0)	109 (27,8)	351 (45,0)	104 (28,9)
Amžius, metais	54,0 (11,69)	49,8 (12,93)	55,2 (11,46)	50,2 (12,38)
Amžiaus grupės, n (proc.)				
< 65 metų	607 (80,3)	337 (86,0)	602 (77,2)	318 (88,3)
> 65 metų	149 (19,7)	55 (14,0)	178 (22,8)	42 (11,7)
KMI, kg/m ²	27,8 (4,60)	28,3 (5,52)	28,4 (5,46)	28,7 (5,58)
KMI grupė, kg/m ² , n (proc.)				
< 25	226 (29,9)	118 (30,1)	217 (27,8)	95 (26,4)
25–< 30	325 (43,0)	136 (34,7)	295 (37,8)	127 (35,3)
≥ 30	205 (27,1)	138 (35,2)	268 (34,4)	138 (38,3)
Rūkymas				
Buvę rūkoriai, n (proc.)	127 (16,8)	41 (10,5)	126 (16,2)	37 (10,3)
Nerūkantys, n (proc.)	629 (83,2)	351 (89,5)	654 (83,8)	323 (89,7)
ACQ-5 per atranką	2,4 (0,72)	2,4 (0,69)	2,6 (0,73)	2,5 (0,63)
ACQ-7 per atranką	2,6 (0,61)	2,5 (0,56)	2,9 (0,63)	2,6 (0,54)
FEV ₁ prieš salbutamolį, proc. b. d.	52,4 (12,07)	61,2 (9,94)	48,0 (12,98)	60,0 (10,61)
FEV ₁ /FVC prieš salbutamolį	0,55 (0,09)	0,70 (0,09)	0,53 (0,10)	0,71 (0,09)
FEV ₁ /FVC po salbutamolio	0,59 (0,08)	0,77 (0,05)	0,57 (0,10)	0,76 (0,05)
Astmos paūmėjimai per paskutiniuosius metus, n (proc.)				
1	629 (83,2)	316 (80,6)	607 (77,8)	282 (78,3)
> 1	127 (16,8)	76 (19,4)	173 (22,2)	78 (21,7)

Duomenys pateikiami kaip skaičius (n) procentais (proc.) arba vidurkis ir standartinis nuokrypis.

ACQ – Astmos kontrolės klausimynas (angl. *Asthma Control Questionnaire*); b. d. – būtinojo dydžio; KMI – kūno masės indeksas; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sek. (angl. *forced expiratory volume in 1 second*); FVC – forsuota gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*).

vienas po atrankos vizito registruotas 3 val. po vaisto skyrimo FEV₁/FVC rezultatas buvo ≥ 0,7.

Astmos paūmėjimams vertinti naudotas neigiamas binominis modelis, apimantis gydymo laikotarpį ir paūmėjimus praėjusiais metais prieš tyrimą (t. y. 1 arba > 1). Skirstant į grupes pagal tyrimo laikotarpiu gautą gydymą, naudotas logistinės regresijos modelis.

REZULTATAI

Ši analizė apima 1148 TRIMARAN ir 1140 TRIGGER tyrimų pacientų duomenis, kurie dvigubai aklu būdu buvo suskirstyti į BDP / FF / G ir BDP / FF grupes.

Daugumai pacientų, kuriems nustatyta nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija po salbutamolio atrankos vizito metu, per visus tyrimo vizitus taip pat aptikta bronchų obstrukcija (TRIMARAN – 62,8 proc., TRIGGER – 66,8 proc. tiriamųjų).

Pirmoje lentelėje pateikiamos pradinės TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų pacientų, sugrupuotų pagal nuo-

latinės kvėpavimo takų obstrukcijos buvimo kriterijų per atrankos vizitą, charakteristikos. Visose grupėse daugiau nei 80 proc. pacientų buvo niekada nerūkę.

Žymiai didesnė dalis pacientų, kuriems bent per vieną gydymo vizitą praėjus 3 val. po gydomojo vaisto vartojimo išnyko bronchų obstrukcija, buvo gydomi BDP / FF / G deriniu, lyginant su gydomais BDP / FF (TRIMARAN 44,1 proc., palyginti su 33,1 proc. (p = 0,003); TRIGGER 40,1 proc., palyginti su 26,0 proc. (p < 0,001)).

Pirmame paveiksle pateikiamas koreguotas vidutinio sunkumo ir sunkių astmos paūmėjimų dažnis pacientų pogrupiuose, kuriems atrankos vizito metu buvo nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija, lyginant su gydymą gaunančių pacientų 3 val. po vaisto skyrimo kvėpavimo funkcija. Pacientams, kuriems po salbutamolio nustatyta nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija išnyko bent vieno vizito metu, paūmėjimų dažnis buvo mažesnis – 15 proc. (p = 0,105) TRIMARAN ir

19 proc. ($p = 0,039$) TRIGGER tyrimuose, lyginant su tais, kuriems nustatyta bronchų obstrukcija per visus vizitus.

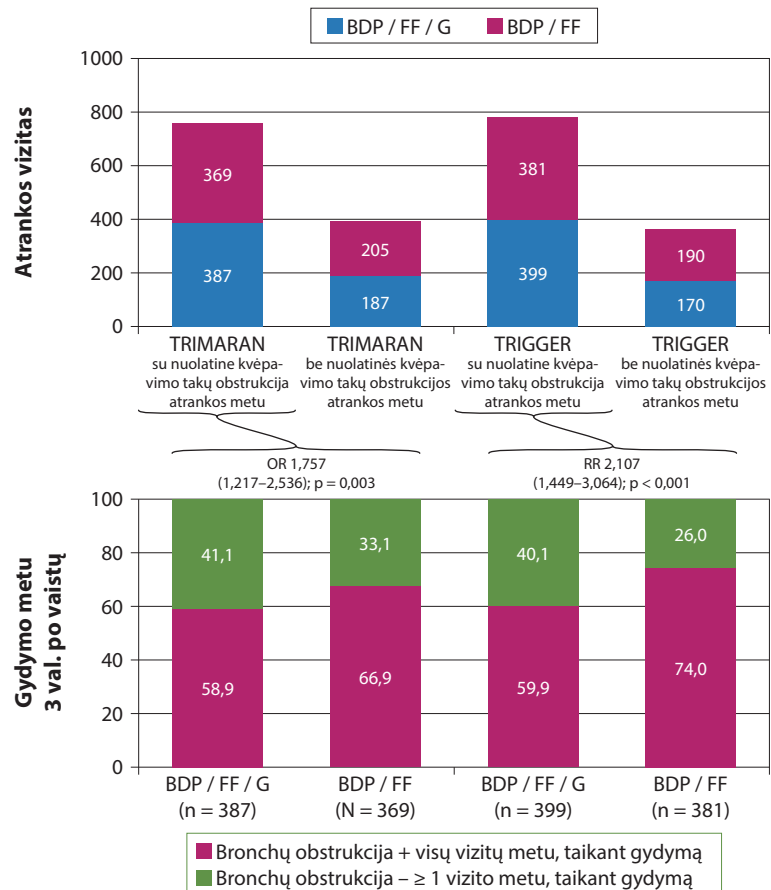
Antrame paveiksle pateikiamas ryšys tarp tyrimo laikotarpiu skirto gydymo ir bronchų obstrukcijos išnykimo. Skaičiuotas šansų santykis daliai pacientų su išnykusia bronchų obstrukcija – ≥ 1 vizitą, taikant gydymą, lyginant gydytų BDP / FF / G ir BDP / FF grupes. Nustatyta retesnių paūmėjimų tendencija pacientams, gydytiems BDP / FF / G deriniu, palyginus su BDP / FF deriniu, ypač grupėje, kurioje bronchų obstrukcija išnyko.

APTARIMAS

TRIMARAN ir TRIGGER yra pirmieji tyrimai, kuriais įvertintas itin smulkių dalelių trigubos terapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumas ir saugumas gydant sergančiuosius astma. Plaučių funkcijos pagerėjimas (FEV_1 , vertinant prieš vaisto dozę) kaip pirminis tyrimo tikslas buvo pasiektas abiejuose tyrimuose. Nežymiai didesnis plaučių funkcijos pagerėjimas nustatytas TRIGGER tyrime. Kitas pirminis tyrimo tikslas – vidutinio sunkumo ir sunkių astmos paūmėjimų dažnio sumažėjimas pasiektas tik TRIMARAN tyrime. Šiame tyrime reikšmingai (15 proc.) sumažėjo paūmėjimų dažnis BDP / FF / G gydytų pacientų grupėje, lyginant su BDP / FF grupe. TRIGGER tyrime astmos paūmėjimų dažnis sumažėjo 12 proc., tačiau pokytis nepasiekė statistinio reikšmingumo lygmens.

Apskritai šių dviejų tyrimų analizė parodė, kad papildomas IVMA pridėjimas prie gydymo IGKS / IVBA pagerino kvėpavimo funkciją ir suretino paūmėjimus [9]. Ši *post hoc* analizė papildomai suteikia žinių, kad iš dalies paūmėjimų suretėjimas yra dėl išnykusios bronchų obstrukcijos per vieną arba kelis vizitus, kai pacientai buvo gydomi BDP / FF / G deriniu, palyginus su BDP / FF.

TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų rezultatai rodo, kad maždaug dviem trečdaliams pacientų buvo nustatyta kvėpavimo takų obstrukcija po salbutamolio atrankos vizito metu, nors jie jau buvo gydomi IGKS / IVBA deriniu. Astma sergančiuosius, turinčius tokią sumažėjusią kvėpavimo funkciją, jau galima gydyti sisteminiais gliukokortikoidais arba biologiniais vaistais. Šio tyrimo autoriams kelia susirūpinimą minėtų vaistų kaina ir nepageidaujami poveikiai, o analizė rodo, kad daliai pacientų tikrai būtų naudingas gydymas trijų vaistų deriniu.



2 pav. Ryšys tarp per tyrimą skirto gydymo ir bronchų obstrukcijos išnykimo

Per atranką: nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija laikyta, kai po salbutamolio $FEV_1/FVC < 0,7$; be nuolatinės kvėpavimo takų obstrukcijos laikyta, kai po salbutamolio $FEV_1/FVC \geq 0,7$. Gydymo laikotarpiu: bronchų obstrukcija „+“ laikyta, kai visi po atrankos vizito registruoti 3 val. po vaisto skyrimo FEV_1/FVC rezultatai buvo $< 0,7$; bronchų obstrukcija „-“, bronchų obstrukcijos išnykimas, laikyta, kai bent vienas po atrankos vizito registruotas 3 val. po vaisto skyrimo FEV_1/FVC rezultatas buvo $\geq 0,7$.

BDP – beklometazono dipropionatas, FF – formoterolio fumaratas, G – glikopironis; OR (angl. *odds ratio*) – šansų santykis, paskaičiuotas daliai pacientų su išnykusia bronchų obstrukcija – ≥ 1 vizito metu, taikant gydymą, palyginant gydytų BDP / FF / G ir BDP / FF grupes.

Atliekant statistinę *post hoc* analizę teko rinktis metodus, kurie kiek galima tiksliau pagrįstų keliamas hipotezes, tačiau kai kur pritrūko statistinės galios. Šios analizės autoriai neįtraukė šių dviejų tyrimų duomenų į vieną grupę, visą laiką lygino TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų rezultatus tarpusavyje, kas savaime suteikia reikšmingos informacijos.

Sunku lyginti šio tyrimo duomenis su kitais klinikiniais astmos tyrimais, ypač dėl bronchų obstrukcijos ir ligos paūmėjimų apibrėžimų nevienodumo. Tačiau ši analizė praplečia prieš tai atliktos šių dviejų tyrimų analizės duomenis, kurioje kvėpavimo takų obstrukcija (po salbutamolio $FEV_1/FVC < 0,7$) siejosi su dažnesniais astmos paūmėjimais nei tada, kai bronchų obstrukcija buvo grįžtama (1,41 ir 0,53, $p < 0,01$) [11]. Panašius rezultatus pateikė ir B. M. Smith su bendraautoriais publikuotame tyrime, dar vadinamame „Sunkios astmos tyrimu“, kur per atranką pacientai,

Farmakoterapija

kuriems registruota kvėpavimo takų obstrukcija, turėjo dažnesnius paūmėjimus nei tie, kuriems bronchų obstrukcija išnyko po salbutamolio skyrimo [3].

Pagrindinis šio tyrimo trūkumas yra tai, kad tai jau atlikto tyrimo analizė – *post hoc* analizė, o ne suplanuotas tyrimas, su iš anksto numatytais straipsnyje aprašytais tikslais. Tokius rezultatus visada rekomenduojama pakartoti per prospektyvinį tyrimą.

Planuojant šį tyrimą buvo norėta nagrinėti sunkius astmos paūmėjimus ir jų įtaką plaučių funkcijai, bet per šiuos tyrimus dokumentuota per mažai sunkių astmos paūmėjimų ir tų atvejų neužteko statistinei analizei, todėl analizuoti ir vidutinio sunkumo astmos paūmėjimai, nors jų diagnostika nėra tokia tiksliai jau vien atsižvelgiant į apibrėžimą.

APIBENDRINIMAS

Sergantiesiems astma, gydytiems vidutinėmis arba didelėmis IGK dozėmis ir IVBA arba IGK, IVBA ir IVMA deriniu, bronchų obstrukcija buvo susijusi su bendra tendencija dažniau patirti vidutinio sunkumo ir sunkius ligos paūmėjimus. Labiau tikėtina, kad gydymas itin smulkių dalelių BDP / FF / G deriniu viename inhaliatoriuje, normalizavo plaučių funkciją ir parodė tendenciją sietis su retesniais ligos paūmėjimais nei gydymas BDP / FF, o patys akivaizdžiausi rezultatai buvo pacientų pogrupyje, kuriems gydymas buvo susijęs su plaučių funkcijos atsikūrimu.

Parengta pagal straipsnį Papi A, Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Georges G. Normalisation of airflow limitation in asthma: Post-hoc analyses of TRIMARAN and TRIGGER. Clin Transl Allergy. 2022; 12(4):e12145.

LITERATŪRA

1. Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2021. Accessed December 21, 2021. Available at: <https://ginasthma.org/reports>.
2. Konstantellou E, Papaioannou AI, Loukides S, Patentalakis G, Papaporfyriou A, Hillas G, et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir Med.* 2015; 109:1404–9.
3. Smith BM, Zhao N, Olivenstein R, Lemiere C, Hamid Q, Martin JG. Asthma and fixed airflow obstruction: long-term trajectories suggest distinct endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2021; 51:39–48.
4. Bennett GH, Carpenter L, Hao W, Song P, Steinberg J, Baptist AP. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120:164–8.
5. Tonga KO, Chapman DG, Farah CS, Oliver BG, Zimmermann SC, Milne S, et al. Reduced lung elastic recoil and fixed airflow obstruction in asthma. *Respirology.* 2020; 25:613–9.
6. Tashkin DP, Chipps BE, Trudo F, Zangrilli JG. Fixed airflow obstruction in asthma: a descriptive study of patient profiles and effect on treatment responses. *J Asthma.* 2014; 51:603–9.
7. Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125:830–7.
8. Pornsuriyasak P, Khiawwan S, Rattanasiri S, Unwanatham N, Petnak T. Prevalence of small airways dysfunction in asthma with- and without-fixed airflow obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021; 39(4):296–303.
9. 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; 394:1737–49.
10. Bieksienė K. Sergančiųjų nekontroliuojama astma gydymas itin smulkių dalelių trijų vaistų deriniu viename inhaliatoriuje: TRIMARAN ir TRIGGER tyrimai. *PIA.* 2021; 192:176–182.
11. Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125:830–7.