

# Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике

С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup> ✉, З.Р.Айсанов<sup>3</sup>, В.В.Архипов<sup>4</sup>, А.С.Белевский<sup>3</sup>, А.А.Визель<sup>5</sup>, И.В.Демко<sup>6</sup>, А.В.Емельянов<sup>7</sup>, А.А.Зайцев<sup>8,9</sup>, Г.Л.Игнатова<sup>10</sup>, Н.П.Княжеская<sup>3</sup>, Л.М.Куделя<sup>11,12</sup>, И.В.Лещенко<sup>13-15</sup>, С.И.Овчаренко<sup>1</sup>, А.И.Синопальников<sup>4</sup>, И.Н.Трофименко<sup>16</sup>, В.Д.Федотов<sup>17</sup>, Р.Ф.Хамитов<sup>5</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- <sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1
- <sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49
- <sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
- <sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
- <sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3
- <sup>9</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства науки и высшего образования: 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 11
- <sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64
- <sup>11</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52
- <sup>12</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- <sup>13</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- <sup>14</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 5
- <sup>15</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение "Новая больница"»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- <sup>16</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100
- <sup>17</sup> Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603105, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является прогрессирующим заболеванием. При каждом обострении ухудшается прогноз, снижается качество жизни (КЖ) пациента, увеличивается нагрузка на систему здравоохранения. Наиболее часто для поддерживающей терапии ХОБЛ используются длительно действующие (ДД) бронхолитические препараты –  $\beta_2$ -агонисты адrenoрецепторов (ДДБА) и ДД антихолинергические препараты, а также ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в виде двойных и тройных комбинаций. Тройная терапия у лиц с анамнезом обострений является наиболее эффективным методом предотвращения неблагоприятных

ятных исходов. При этом снижается число обострений, повышается КЖ, замедляется прогрессирование заболевания и снижается риск летальных исходов. С другой стороны, ответ на тройную терапию может изменяться с течением времени в зависимости от выраженности воспаления в дыхательных путях, активности инфекции и числа обострений. Для того чтобы сделать терапию конкретного больного персонализированной и более безопасной, современными руководствами по лечению ХОБЛ предлагаются различные показания для эскалации (добавление иГКС) и деэскалации (отмена иГКС) терапии. При этом многие практические вопросы, в частности, как часто следует пересматривать схему лечения и на какие показания для эскалации / деэскалации терапии следует обращать внимание в первую очередь, — остаются недостаточно разработанными. Современная терапия ХОБЛ должна представлять собой целостную последовательность действий врача (*континуум*), которая реагирует на изменения в состоянии пациента *своевременной* эскалацией и деэскалацией терапии (в первую очередь, речь идет о добавлении и отмене ГКС). **Целью** работы явилось создание алгоритма назначения / отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ, получающих поддерживающую терапию ДД двойными бронходилататорами, а также разработка терапевтического континуума, при котором учитываются анамнез обострений, выраженность симптомов, уровень эозинофилии периферической крови, а также наличие сопутствующей бронхиальной астмы. **Заключение.** Эта схема может быть полезна как инструмент длительного ведения пациентов в условиях ограничения доступности специализированной медицинской помощи. При применении указанной схемы, легко применимой в реальной клинической практике, учитываются основные современные рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), поддерживающая терапия ХОБЛ, тройная терапия ХОБЛ, фиксированные тройные комбинации, обострения ХОБЛ, иГКС-содержащая терапия ХОБЛ, алгоритм назначения терапии ХОБЛ, терапевтический континуум ХОБЛ.

**Конфликт интересов.** Авдеев С.Н. сообщает о чтении лекций для компаний ООО «Берингер Ингельхайм», ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», ООО «Къези Фармасьютикалс». Айсанов З.Р. сообщает о чтении лекций для компаний ООО «Берингер Ингельхайм», ООО «Тева», «ГлаксоСмитКляйн», ООО «Къези Фармасьютикалс». Архипов В.В. сообщает о чтении лекций для компаний ООО «Берингер Ингельхайм», «ГлаксоСмитКляйн», ООО «Къези Фармасьютикалс». Куделя Л.М. сообщает о чтении лекций для компаний ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», ООО «Къези Фармасьютикалс». Хамитов Р.Ф. сообщает о чтении лекций для компаний «Сандоз», Р-Фарм, ООО «Къези Фармасьютикалс». Остальные авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Авторы сообщают об отсутствии финансирования данной работы.

**Благодарности.** Статья размещена при поддержке компании АстраЗенека.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Куделя Л.М., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Трофименко И.Н., Федотов В.Д., Хамитов Р.Ф. Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 109–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-109-118

## Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum for patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice

Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup> ✉, Zaurbek R. Aisanov<sup>3</sup>, Vladimir V. Arkhipov<sup>4</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>3</sup>, Alexander A. Vizel<sup>5</sup>, Irina V. Demko<sup>6</sup>, Alexander V. Emelyanov<sup>7</sup>, Andrey A. Zaycev<sup>8,9</sup>, Galina L. Ignatova<sup>10</sup>, Nadezhda P. Kniajeskaia<sup>3</sup>, Lyubov M. Kudelya<sup>11,12</sup>, Igor V. Leshchenko<sup>13–15</sup>, Svetlana I. Ovcharenko<sup>1</sup>, Alexander I. Sinopalnikov<sup>4</sup>, Irina N. Trofimenko<sup>16</sup>, Vasily D. Fedotov<sup>17</sup>, Rustem F. Khamitov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>4</sup> Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

<sup>5</sup> Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

<sup>6</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>7</sup> North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia

<sup>8</sup> Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

<sup>9</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University of Food Production", Ministry of Science and Higher Education: Volokolamskoye shosse 11, Moscow, 125080, Russia

<sup>10</sup> South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

<sup>11</sup> Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Krasnyy pr. 52, Novosibirsk, 630091, Russia

- <sup>12</sup> State budgetary healthcare institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia
- <sup>13</sup> Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- <sup>14</sup> Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts’ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- <sup>15</sup> Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia
- <sup>16</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: mkr Yubilejnyy 100, Irkutsk, 664079, Russia
- <sup>17</sup> Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603105, Russia

### Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressing disease. Each exacerbation impairs the patient’s prognosis and increases burden for the healthcare system. The most common maintenance treatment options for COPD include long-acting bronchodilators –  $\beta_2$ -agonists (LABA) and long-acting antimuscarinic agents (LAMA), and inhaled glucocorticosteroids (ICS), in fixed/opened double and triple combinations. Triple therapy in subjects with exacerbation history is the most effective way to prevent negative outcomes of the disease. It can reduce the frequency of exacerbations, slow down the disease progression, improve quality of life, and reduce mortality in the long run. On the other hand, the response to triple therapy may change over the time depending on airways inflammation level, infection activity, and exacerbation frequency. Current COPD guidelines propose different indications for therapy escalation and de-escalation (ICS addition/withdrawal) for more personalized and safe treatment. At the same time, many practical issues of this process are still unclear, e.g. how often treatment regimens should be reviewed and what escalation/de-escalation criteria should be prioritized. The authors strongly believe that COPD therapy should adapt a holistic treatment approach (continuum) with quick responses to any changes in the patient’s condition. **The aim** of our work was to create an algorithm for ICS administration/withdrawal for COPD patients on long-acting dual bronchodilators maintenance therapy and to establish a therapeutic continuum that takes into account exacerbation history, symptoms severity, blood eosinophilia level, and concomitant asthma. **Conclusion.** This instrument can be a useful and convenient tool for long-term patient management when access to specialized medical care might be restricted. It takes into account the main current recommendations for COPD management and is easy to apply in real clinical practice.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), inhaled corticosteroids (ICS), COPD maintenance therapy, COPD triple therapy, single inhaler triple therapy, COPD exacerbations, ICS-containing COPD therapy, COPD prescribing algorithm, COPD therapeutic continuum.

**Conflict of interests.** Avdeev S.N. reports giving lectures for Boehringer Ingelheim, LLC AstraZeneca Pharmaceuticals, LLC Chiesi Pharmaceuticals. Aisanov Z.R. reports giving lectures for Boehringer Ingelheim, Teva, GSK, LLC Chiesi Pharmaceuticals. Arkhipov V.V. reports giving lectures for Boehringer Ingelheim, GSK, LLC Chiesi Pharmaceuticals. Kudelya L.M. reports giving lectures for LLC AstraZeneca Pharmaceuticals, LLC Chiesi Pharmaceuticals. Khamitov R.F. reports giving lectures for Sandoz, R-Farm, LLC Chiesi Pharmaceuticals. Other authors report absence conflict of interests.

**Funding.** The authors declare that this work has not been funded.

**Acknowledgements.** Article hosted with the support of AstraZeneca.

© Avdeev S.N. et al., 2023

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Vigel A.A., Demko I.V., Emelyanov A.V., Zaycev A.A., Ignatova G.L., Kniyjeskaia N.P., Kudelya L.M., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopalnikov A.I., Trofimenko I.N., Fedotov V.D., Khamitov R.F. Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum patients with for chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 109–118 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-109-118

Одной из важнейших задач лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является снижение риска обострений заболевания [1, 2]. Обострения – это ключевые события, которые приводят к прогрессированию симптомов, ухудшению функции легких, снижению переносимости физической нагрузки и в итоге способствуют росту летальности [1].

С начала 2010-х годов при недостаточной эффективности монотерапии появилась тенденция одновременного применения для поддерживающей терапии ХОБЛ 2 ингаляционных бронхолитических препаратов с разными механизмами действия [3]. Такая комбинация позволяет достигнуть синергизма бронходилатирующего действия и снизить выраженность одышки и других симптомов ХОБЛ без увеличения рисков, связанных с повышением дозы препарата [4–6]. При назначении комбинации длительно действующих (ДД)  $\beta_2$ -агонистов адренорецепторов (ДДБА) и антихолинергических препаратов (ДДАХП) дополнительно снижа-

ется риск обострений ХОБЛ, но это не означает, что применение 2 препаратов способно решить проблему профилактики обострений у всех больных.

Дополнительным компонентом, усиливающим бронхолитическое действие комбинации ДДАХП и ДДБА и позволяющим снизить риск обострений, являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Установлено, что иГКС препятствуют развитию резистентности рецепторов к ДДБА, а ДДБА и ДДАХП, в свою очередь, облегчают проникновение противовоспалительного агента в дистальные отделы бронхов [5]. Кроме того, при назначении комбинации иГКС с ДД бронхолитическими препаратами дополнительно может оказывать антиремоделлирующее действие на эпителий и гладкую мускулатуру дыхательных путей [5].

По данным клинических исследований показана эффективность тройной комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП в лечении ХОБЛ у пациентов с анамнезом обострений, получающих поддерживающую терапию

ДД двойным бронходилататором [7–9] в отношении снижения риска обострений и улучшения других клинических исходов.

Однако при добавлении иГКС к ДДБА / ДДАХП отмечаются ограничения, связанные с возможными нежелательными эффектами иГКС, в первую очередь – увеличением частоты развития пневмонии, поэтому при появлении возможности эскалации требуется тщательная оценка соотношения риск / польза [7–9].

Несмотря на общую убежденность экспертов в эффективности иГКС, конкретные показания и противопоказания для их назначения и отмены в разных клинических рекомендациях различаются. Кроме того, при практическом использовании ряда рекомендаций отмечается риск того, что при отмене иГКС их повторное назначение в дальнейшем не будет рассматриваться. Таким образом, пациенты с временными противопоказаниями навсегда лишаются преимуществ терапии иГКС. И напротив, больные, которым иГКС были назначены однажды, могут продолжать принимать эти препараты длительно, несмотря на риски.

С целью разработки удобного для лечащих врачей алгоритма эскалации / деэскалации поддерживающей терапии группой экспертов Российского респираторного общества (РРО) проведен обзор ведущих руководств по ведению пациентов с ХОБЛ и метаанализов исследований тройных комбинаций. Известно, что у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ при *двойной бронходилатации* отмечается ряд преимуществ перед монокомпонентной терапией по влиянию на одышку, функциональные показатели и качество жизни (КЖ) при отсутствии дополнительных ограничений по безопасности [10], поэтому при разработке алгоритма выработаны критерии добавления / отмены иГКС-компонента к поддерживающей терапии пациентов, получающих *двойную бронходилатацию*.

Целью работы явились создание алгоритма назначения / отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ, получающих поддерживающую терапию ДД двойными бронходилататорами, а также разработка *терапевтического континуума*, при котором учитывались бы анамнез обострений, выраженность симптомов, уровень эозинофилии периферической крови, а также наличие сопутствующей бронхиальной астмы (БА). На основании оценки выраженности симптомов, риска обострений и других особенностей для практического применения предложен алгоритм назначения / отмены иГКС у пациентов, который может рассматриваться как терапевтический континуум ведения пациентов.

### Доказательная база – основа для разработки алгоритма. Данные клинических исследований и метаанализов

Существует значительное количество клинических исследований, определяющих преимущества и риски как назначения, так и отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ, получающих максимальную бронходилатацию. Так, по данным исследований IMPACT, TRIBUTE, ETHOS, помимо достоверного влияния на риск

обострений, продемонстрировано улучшение функциональных показателей и исходов, сообщаемых теми пациентами, которые получали фиксированную тройную комбинацию иГКС / ДДБА / ДДАХП в сравнении с ДДБА / ДДАХП [7–9].

По результатам метаанализов и систематических обзоров эти выводы подтверждаются, продемонстрирована также превосходящая эффективность тройной терапии перед двойными комбинациями по влиянию на различные конечные точки [11–13]. Так, по результатам анализа *M. Cazzola et al.*, объединившего данные 14 клинических исследований ( $n > 16\,000$ ), тройная терапия иГКС / ДДБА / ДДАХП, вне зависимости от анамнеза обострений у пациентов, превосходит ДДБА / ДДАХП по влиянию на частоту обострений ХОБЛ (относительный риск (ОР) – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,53–0,94), а также динамику показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) (среднее различие – +37,94 мл; 95%-ный ДИ – 18,83–53,89). Отмечено, что у пациентов с более высокой эозинофилией периферической крови ( $\geq 300$  кл. / мкл) эффект тройной терапии в отношении снижения риска обострений еще более значителен (ОР – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,48–0,68) [11]. По данным метаанализа *S. Langham et al.*, проведенного на основе 6 клинических исследований, при проведении которых фиксированная тройная комбинация иГКС / ДДБА / ДДАХП сравнивалась с моно- и двухкомпонентной бронходилатацией, также продемонстрировано *снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений* ХОБЛ по сравнению с таковой при назначении ДДБА / ДДАХП на 15–52 % при некотором повышении риска пневмонии [12].

Интересны также результаты метаанализа исследований по применению 3 фиксированных тройных комбинаций иГКС / ДДБА / ДДАХП в сравнении с аналогичными молекулами двойных бронхолитических препаратов (*L. Calzetta et al.*, 2021) [13]. По результатам анализа 4 таких клинических исследований (ETHOS, KRONOS, IMPACT и TRILOGY), объединившего данные  $> 21$  тыс. пациентов с ХОБЛ и анамнезом обострений, продемонстрировано достоверное снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений при добавлении иГКС к двойной бронходилатации. На основании результатов упомянутых исследований построено ранжирование по эффективности различных вариантов поддерживающей терапии ХОБЛ (анализ площади под кривой совокупного ранжирования – *Surface under the cumulative ranking curve analysis*), которое может быть представлено для лиц с уровнем эозинофилов  $\leq 300$  кл. / мкл как иГКС / ДДБА / ДДАХП  $>$  ДДБА / ДДАХП  $>$  иГКС / ДДБА, а  $\geq 300$  кл. / мкл – как иГКС / ДДБА / ДДАХП  $>$  иГКС / ДДБА  $>$  ДДБА / ДДАХП [5, 13].

Помимо работ по изучению эффектов увеличения объема терапии, интерес представляют также результаты клинических исследований и метаанализов, по данным которых определялась эффективность и безопасность деэскалации / отмены иГКС в составе тройной комбинации у пациентов с ХОБЛ. Так, часто обсуждаются результаты исследования WISDOM,

в котором у пациентов с ХОБЛ, выраженной бронхиальной обструкцией и обострениями в анамнезе изучался эффект постепенной отмены иГКС. По данным исследования продемонстрировано, что, несмотря на сходную частоту среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ в группах, после отмены иГКС у пациентов наблюдалось достоверно более выраженное снижение функциональных показателей (разница в группах по показателю конечного ОФВ<sub>1</sub> через 52 нед. составила 43 мл;  $p = 0,001$ ) [14]. Частота побочных эффектов, в т. ч. пневмонии, а также сердечно-сосудистых нежелательных явлений (НЯ) не различалась в группах вне зависимости от применения иГКС [14].

По результатам исследования SUNSET по отмене иГКС у больных ХОБЛ показано, что даже у лиц с невысоким риском обострений (0–1 обострение за предшествующие 12 мес.) при переключении с тройной терапии на комбинацию 2 бронходилататоров уже через 26 нед. достоверно ухудшаются функциональные показатели [15].

Помимо WISDOM и SUNSET, существует ряд других исследований по изучению отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ. Так, в метаанализе *L. Calzetta et al.* (2017) суммирован эффект деэскалации терапии 10 подобных клинических исследований у более чем 6 тыс. пациентов. Отмечено, что после отмены иГКС общая частота среднетяжелых / тяжелых обострений увеличивалась незначительно ( $p > 0,05$ ), но при этом достоверно уменьшалось время до первого обострения ( $p < 0,05$ ), а также клинически значимо возрастал риск развития тяжелых обострений (ОР –  $> 1,20$ ). Кроме того, при отмене иГКС достоверно ( $p < 0,001$ ) ухудшались как функция легких (–30 мл ОФВ<sub>1</sub>), так и КЖ пациентов (+1,24 ед. согласно оценке при помощи вопросника госпиталя Святого Георгия (*St. Georges Respiratory questionnaire* (SGRQ))) [16].

### Анализ соотношения польза / риск при применении тройной комбинации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Вопрос о назначении иГКС пациентам с ХОБЛ должен решаться взвешенно и в каждом случае необходимо учитывать соотношение польза / риск. Известно, что при доказанном влиянии на снижение риска обострений при назначении иГКС у пациентов с ХОБЛ может повышаться риск развития пневмонии. По данным клинических исследований между назначением иГКС и развитием пневмонии показана лишь слабая корреляционная связь ( $p = 0,049$ ), в то время как другие факторы (выраженность бронхиальной обструкции, возраст, индекс массы тела) ассоциированы с риском развития пневмонии при ХОБЛ в значительно большей степени [17]. Обострения ХОБЛ являются гораздо более частыми событиями (около 40 %) в жизни пациентов, чем пневмонии (2–7 %) [18]. Среднетяжелые и тяжелые обострения способствуют прогрессированию ХОБЛ, при этом увеличивается риск последующих обострений, при которых снижается легочная функция и ухудшается КЖ, а также повышается риск летального исхода [19, 20].

Важно отметить, что по данным клинических исследований развитие пневмонии не ассоциировано с повышением риска летального исхода у пациентов, получающих иГКС [7, 18]. Поскольку при иГКС-содержащей терапии снижается частота обострений и несколько повышается риск пневмонии, особый интерес для оценки соотношения польза / риск представляет определение комбинированной конечной точки – времени до первого неблагоприятного события, которым может быть как обострение ХОБЛ, так и пневмония. По данным исследования IMPACT показано, что на фоне тройной терапии период до развития первого среднетяжелого / тяжелого обострения или пневмонии был статистически значимо продолжительнее такового у пациентов, получающих двойную бронходилатирующую терапию (ОР – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,82–0,92). По результатам анализа периода до первого тяжелого неблагоприятного события, которым могло быть как тяжелое обострение, так и тяжелая пневмония (с госпитализацией), также показано достоверное преимущество при назначении иГКС (ОР – 0,76; 95%-ный ДИ – 0,65–0,89) [21]. На основании результатов рандомизированных клинических исследований и метаанализов экспертами Европейского медицинского агентства сделано заключение о том, что у пациентов с ХОБЛ и риском обострений польза от применения иГКС превышает возможные риски [22].

### Место тройной терапии по данным клинических руководств: нерешенные вопросы

Принимая во внимание то, что каждое обострение способствует прогрессированию ХОБЛ, очень важно определить четкие показания для эскалации / деэскалации поддерживающей терапии заболевания. Общеизвестно, что основанием для перехода с двойной бронходилатации на тройную схему является анамнез обострений. Однако по данным различных международных и национальных руководств отмечено, что в качестве критерия для добавления иГКС используется разное число обострений. Так, Глобальной инициативой по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) в качестве точки отсчета рекомендуется принимать 2 среднетяжелых или 1 тяжелое обострение в течение последних 12 мес. [1], а экспертами Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) –  $\geq 1$  среднетяжелое / тяжелое обострение за этот же период [23].

Помимо этого, по данным некоторых руководств по ведению пациентов с ХОБЛ в ряде случаев рекомендуется переход на тройную терапию даже при отсутствии анамнеза обострений. Так, рекомендациями Национального института здоровья и врачебной практики Великобритании (*National Institute of Health and Care Excellence – NICE*) предусматривается назначение тестового курса иГКС в добавление к двойной бронходилатации у тех пациентов, симптомы заболевания у которых существенно ухудшают КЖ и ограничивают повседневную активность вне зависимости от анамне-

за обострений. Объем терапии переоценивается через 3 мес. и в случае положительной динамики симптомов к дальнейшему применению рекомендуется тройная терапия [24]. Аналогичного мнения придерживаются эксперты Канадского торакального общества (*Canadian Thoracic Society*), считая основанием для перехода на тройную терапию выраженные симптомы и низкое КЖ у пациентов, получающих ДДБА / ДДАХП [25]. Экспертами GOLD эта позиция не поддерживается, при этом признается необходимость тройной терапии у пациентов с анамнезом  $\geq 2$  среднетяжелых обострений и / или  $\geq 1$  тяжелого обострения за последние 12 мес. [1].

Общепризнанным маркером эффективности иГКС-содержащей терапии у пациентов с ХОБЛ является эозинофилия периферической крови. Однако выбирать терапевтическую тактику, исходя только из этого показателя, невозможно, поскольку имеется непрямая зависимость выраженности эффекта иГКС от уровня эозинофилии, который может меняться с течением времени в зависимости от разных обстоятельств [1]. В качестве порогового уровня эозинофилии крови, при помощи которого определяется чувствительность к иГКС и делается вывод о возможности их назначения в составе тройной терапии для пациентов, у которых пересматривается объем терапии, экспертами GOLD рассматривается показатель  $\geq 100$  кл. / мкл [1]. Эозинофилия  $\geq 300$  кл. / мкл определяется GOLD как маркер высокой эффективности иГКС [1]. Этот факт составляет также основу рекомендаций экспертов Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*), определяющих возможность отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ. Так, пациентам с эозинофилией крови  $\geq 300$  кл. / мкл вне зависимости от анамнеза обострений отмена иГКС не рекомендуется (сильная рекомендация (*strong recommendation*)) [26].

Таким образом, факторами, определяющими тактику врача в отношении необходимости тройной терапии при ХОБЛ, являются анамнез обострений, выраженность симптомов ХОБЛ, уровень эозинофилии периферической крови, риск НЯ, а также наличие сопутствующего диагноза БА, при котором исключительно важен прием поддерживающей иГКС-содержащей терапии.

### Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум

Клинический опыт применения иГКС и подходы, принятые в руководствах, отражают востребованность тройной терапии при ХОБЛ и актуализируют необходимость алгоритмов своевременной эскалации / деэскалации, особенно в условиях возможного ограничения доступности специализированной медицинской помощи, связанного с пандемией.

В декабре 2021 г. группой экспертов РРО разработан и согласован алгоритм назначения и отмены иГКС, который может рассматриваться как терапевтический континуум ведения пациентов с ХОБЛ. Принята во внимание имеющаяся доказательная база (данные клинических исследований и метаанализов), а также опыт других национальных и международных пульмонологических ассоциаций – экспертных групп GOLD, ATS, ERS и др. [1, 7–9, 11, 14, 15, 23–26].

Разработанный алгоритм отвечает на практические вопросы о том, когда необходимо назначать иГКС пациентам с выраженными симптомами ХОБЛ (по результатам теста оценки ХОБЛ (*COPD Assessment Test (CAT)*)  $\geq 10$  баллов) и модифицированной шкалы одышки (*The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)*)  $\geq 2$  баллов), получающим поддержи-

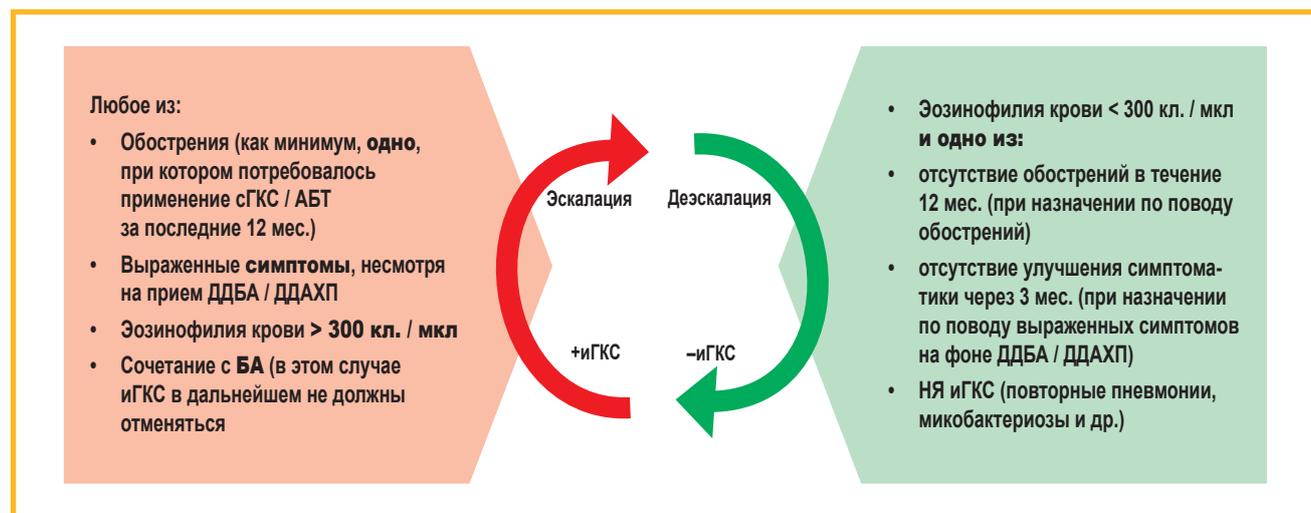


Рисунок. Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; АБТ – антибактериальная терапия; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие  $\beta$ -агонисты адренорецепторов; БА – бронхиальная астма; НЯ – нежелательные явления; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure. Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum in COPD patients

вающую терапию ДД двойными бронхолитическими препаратами, а также в какие сроки желательно проводить пересмотр объема терапии и что является основанием для отмены иГКС и возвращения к применению ДДБА / ДДАХП (см. рисунок).

В качестве критериев назначения иГКС в дополнение к бронхолитической терапии определены следующие факторы:

- $\geq 1$  среднетяжелое (или тяжелое) обострение за предшествующие 12 мес., по поводу которого назначалась антибактериальная и / или терапия системными ГКС (сГКС). В этом случае при периодической оценке подразумеваются ежегодный анализ частоты обострений и отмена иГКС в случае отсутствия обострений на протяжении последних 12 мес. [23];
- отсутствие анамнеза обострений, выраженная симптоматика на фоне регулярного применения ДД двойного бронходилататора, оказывающая негативное влияние на повседневную активность и снижающая КЖ. В этом случае рекомендовано пробное назначение иГКС / ДДБА / ДДАХП сроком на 3 мес., по истечении которых оценивается динамика состояния пациента. Если отмечено уменьшение выраженности симптомов — назначение тройной терапии может быть продолжено до 12 мес. (до следующей переоценки), в случае отсутствия улучшения рекомендуется отмена иГКС и возврат к применению ДД двойного бронходилататора [24, 25];
- эозинофилия крови  $\geq 300$  кл. / мкл вне зависимости от анамнеза обострений. У таких пациентов при отсутствии диагностированных НЯ при приеме иГКС отмена тройной терапии не должна рассматриваться вне зависимости от риска обострений [26];
- сопутствующий диагноз БА [1].

Вопрос о целесообразности отмены иГКС в составе тройной терапии должен рассматриваться у пациентов с ХОБЛ без сопутствующего диагноза БА при уровне эозинофилов крови  $< 300$  кл. / мкл [1, 26] в отсутствие следующих факторов:

- обострений, при которых потребовалось применение антибактериальной терапии и / или сГКС на протяжении последних 12 мес. [23, 24];
- улучшение самочувствия пациента на протяжении 3 мес. после добавления иГКС к двойной бронходилатации по поводу выраженных симптомов и снижения КЖ [24, 25].

Кроме того, отмена иГКС может быть рекомендована при возникновении НЯ, связанных с их использованием (повторные пневмонии, микобактериозы, и др.), при условии, что возможный риск их применения превосходит пользу [1].

## Заключение

Применение тройной терапии иГКС / ДДБА / ДДАХП при ХОБЛ является динамическим процессом, при котором требуется регулярная оценка состояния пациента с учетом течения заболевания и коморбидного

статуса. Использование предложенного алгоритма, включающего ведущие рекомендации руководств и заключения метаанализов, поможет подобрать практикующему врачу правильную терапию, направленную на улучшение КЖ пациента и снижение летальности при ХОБЛ.

Важно помнить, что необоснованная отмена иГКС может стать причиной нового обострения ХОБЛ у пациентов. При этом хорошо известно, что каждое последующее обострение, как правило, тяжелее предыдущего, а риск летального исхода после каждого тяжелого обострения ХОБЛ крайне высок [2, 6]. Кроме того, безрецидивный период со временем становится все короче, при этом очень важно не упустить «окно возможностей» для назначения тройной терапии, при которой достоверно снижается риск клинически значимых ухудшений и доказано улучшается прогноз жизни пациента.

## Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021\\_WMVP.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMVP.pdf) [Accessed: July 18, 2022].
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
3. Avdeev S., Aisanov Z., Arkhipov V. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 1267–1280. DOI: 10.2147/copd.s207775.
4. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/copd.s153770.
5. Calzetta L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. The role of triple therapy in the management of COPD. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13 (8): 865–874. DOI: 10.1080/17512433.2020.1787830.
6. Cazzola M., Rogliani P., Laitano R. et al. Beyond dual bronchodilation — triple therapy, when and why. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 165–180. DOI: 10.2147/COPD.S345263.
7. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
8. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
9. Rabe K.F., Martinez F.J., Ferguson G.T. et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (1): 35–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1916046.
10. Oba Y., Sarva S., Dias S. Efficacy and safety of long-acting  $\beta$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2016; 71 (1): 15–25. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206732.
11. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801586. DOI: 10.1183/13993003.01586-2018.
12. Langham S., Lewis J., Pooley N. et al. Single-inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 242. DOI: 10.1186/s12931-019-1213-9.

13. Calzetta L., Ritondo B.L., de Marco P. et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (1): 143–152. DOI: 10.1080/17476348.2020.1816830.
14. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
15. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
16. Calzetta L., Matera M.G., Braido F. et al., Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 148–158. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.06.002.
17. Williams N.P., Coombs N.A., Johnson M.J. et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 313–322. DOI: 10.2147/COPD.S121389.
18. Izquierdo J.L., Cosio B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3539–3547. DOI: 10.2147/COPD.S175047.
19. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
20. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (3): 358–364. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2010017.
21. Dransfield M.T., Crim C., Criner G.J. et al. Risk of exacerbation and pneumonia with single-inhaler triple versus dual therapy in IMPACT. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 18 (5): 788–798. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202002-096OC.
22. European Medicines Agency. Inhaled corticosteroids (ICS) containing medical products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Assessment report EMA/330021/2016. London, UK: European Medicines Agency; 2016. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/inhaled-corticosteroids-article-31-referral-prac-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/inhaled-corticosteroids-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf) [Accessed: July 11, 2022].
23. Nici L., Mammen M.J., Charbek E. et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (9): e56–69. DOI: 10.1164/rccm.202003-0625ST.
24. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115> [Accessed: July 30, 2022].
25. Bourbeau J., Bhutani M., Hernandez P. et al. Canadian Thoracic Society Clinical practice guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence. *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep Med.* 2019; 3 (4): 210–232. DOI: 10.1080/24745332.2019.1668652.
26. Chalmers J.D., Laska I.F., Franssen F.M.E. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2000351. DOI: 10.1183/13993003.00351-2020.

Поступила: 21.11.22

Принята к печати: 11.01.23

Received: November 21, 2022

Accepted for publication: January 11, 2023

#### Информация об авторах / Authors Information

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Айсанов Заурбек Рамазанович** — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Архипов Владимир Владимирович** — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: [arkhipov@gmx.us](mailto:arkhipov@gmx.us) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

**Vladimir V. Arkhipov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: [arkhipov@gmx.us](mailto:arkhipov@gmx.us) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

**Белевский Андрей Станиславович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: [pulmobas@yandex.ru](mailto:pulmobas@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

**Andrey S. Belevskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia, Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: [pulmobas@yandex.ru](mailto:pulmobas@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

**Визель Александр Андреевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: [lordara@inbox.ru](mailto:lordara@inbox.ru) (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Alexander A. Vigel**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiopulmonology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: [lordara@inbox.ru](mailto:lordara@inbox.ru) (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Демко Ирина Владимировна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

**Irina V. Demko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

**Емельянов Александр Викторович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

**Alexander V. Emelyanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

**Зайцев Андрей Алексеевич** – д. м. н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства науки и высшего образования; тел.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

**Andrey A. Zaicev**, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology (with a course in Allergology), Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University of Food Production”, Ministry of Science and Higher Education; tel.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

**Игнатова Галина Львовна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

**Galina L. Ignatova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist, Ural Federal District; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

**Княжеская Надежда Павловна** – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

**Nadezhda P. Kniajeskaia**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

**Куделя Любовь Михайловна** – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней имени академика Л.Д.Сидоровой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», главный пульмонолог Новосибирской области; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

**Lyubov M. Kudelya**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Diseases named after Academician L.D. Sidorova, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Head of Pulmonology Department, State budgetary healthcare institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”, Chief Pulmonologist of the Novosibirsk region; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

**Лешенко Игорь Викторович** – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Igor V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Овчаренко Светлана Ивановна** – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfkk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>)

**Svetlana I. Ovcharenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, N.V.Sklyphosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfkk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>)

**Синопальников Александр Игоревич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>)

**Alexander I. Sinopalnikov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>)

**Трофименко Ирина Николаевна** – д. м. н., заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последилового образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

**Irina N. Trofimenko**, Doctor of Medicine, Head of the Department of Clinical Allergy and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

**Федотов Василий Дмитриевич** – к. м. н., старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; тел.: (831) 438-91-36; e-mail: klotd@nniigp.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

**Vasily D. Fedotov**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; chief non-staff pulmonologist of the Ministry of Healthcare of the Nizhegorodskaya oblast; tel.: (831) 438-91-36; e-mail: klotd@nniigp.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

**Хамитов Рустэм Фидатович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-06-52; e-mail: rhamitov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>)

**Rustem F. Khamitov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 236-06-52; e-mail: rhamitov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>)

#### Участие авторов

**Авдеев С.Н.** — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, научная редакция статьи  
**Айсанов З.Р.** — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, научная и техническая редакция статьи

**Архипов В.В.** — разработка и подготовка текста статьи, разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных

**Емельянов А.В.** — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, научная и техническая редакция статьи

Остальные авторы — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, ревизия текста статьи  
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Avdeev S.N.** — development of the therapeutic continuum algorithm, scientific research and analysis, scientific editing

**Aisanov Z.R.** — development of the therapeutic continuum algorithm, scientific research and analysis, scientific and technical editing

**Arkhipov V.V.** — article development and writing, development of the therapeutic continuum algorithm, scientific research and analysis, scientific and technical editing

**Emelyanov A.V.** — development of the therapeutic continuum algorithm, scientific research and analysis, scientific and technical editing

Other authors — development of the therapeutic continuum algorithm, scientific research and analysis, article review

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.