

Тройная терапия в едином ингаляторе при хронической обструктивной болезни легких: клинические исследования и клиническое наблюдение (реальная практика)

В.В. Салухов¹, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Е.В. Крюков¹, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, evgeniy.md@mail.ru

М.А. Харитонов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

В.П. Середа^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>, vsereda@sogaz-clinic.ru

А.А. Минаков¹, <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>, minakom@mail.ru

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6, литер А

Резюме

Алгоритмы деэскалации базисной терапии, включая отмену ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также разработка четких критериев назначения тройной терапии в клинической практике остаются предметом многочисленных исследований и дискуссий. Приведенный клинический пример ведения пациента с длительным стажем курения и тяжело протекающей ХОБЛ продемонстрировал неудачный опыт деэскалации терапии с отменой ИГКС из-за опасений по факту перенесенной пневмонии. Назначенная в соответствии с современными рекомендациями двойная бронхолитическая терапия была недостаточно эффективной в отношении профилактики обострений, а стабилизация состояния пациента наблюдалась после назначения фиксированной тройной комбинации лекарств в едином ингаляторе (ВИ/УМЕК/ФФ), который содержит вилантерол (ВИ), умеклидиния бромид (УМЕК) и ИГКС флутиказона фуоат (ФФ). Положительный вклад в обеспечение клинического успеха внесли такие факторы, как строгое выполнение пациентом врачебных предписаний, отказ от курения и выполнение рекомендаций по сохранению физической активности, соблюдение строгого режима самоизоляции в период пандемии, что снизило риски респираторных вирусных инфекций. Дополнительными клиническими предикторами эффективности ИГКС при ХОБЛ явились бронхитический тип, персистенция симптомов и рецидивирование обострений заболевания после отмены препарата, уровень эозинофилии крови. В решении вопроса о назначении или отмене тройной терапии рекомендуется учитывать данные о влиянии ИГКС на улучшение функциональных показателей и клинического течения болезни с уменьшением симптомов, снижением риска обострений, рост выживаемости пациентов и позитивный прогноз в течении ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), диагностика, лечение, двойная бронходилатация, ингаляционные стероиды, тройная терапия

Для цитирования: Салухов В.В., Крюков Е.В., Харитонов М.А., Середа В.П., Минаков А.А. Тройная терапия в едином ингаляторе при хронической обструктивной болезни легких: клинические исследования и клиническое наблюдение (реальная практика). *Медицинский совет*. 2021;(16):174–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-174-184>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Triple therapy in a single inhaler for chronic obstructive pulmonary disease: clinical studies and case report (real practice)

Vladimir V. Salukhov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Evgeniy V. Kryukov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, evgeniy.md@mail.ru

Mikhail A. Kharitonov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

Vitaliy P. Sereda^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>, vsereda@sogaz-clinic.ru

Aleksey A. Minakov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>, minakom@mail.ru

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² SOGAZ International Medical Center; letter A, 1/6, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia

Abstract

Algorithms for de-escalation of basic therapy, including the abolition of inhaled corticosteroids (ICS), in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as the development of clear criteria for prescribing triple therapy in clinical practice remain the subject of numerous studies and discussions.

The given case report of managing a patient with a long experience of smoking and severe COPD demonstrated an unsuccessful experience of de-escalation of therapy with the abolition of ICS due to concerns about the fact of pneumonia. The dual bronchodilator therapy prescribed in accordance with modern recommendations was insufficiently effective in preventing exacerbations, and the stabilization of the patient's condition was observed after the appointment of a fixed triple combination of drugs in a single inhaler (VI/UMEC/FF), which contains vilanterol (VI), umeclidinium bromide (UMEC) and ICS fluticasone furoate (FF). An additional contribution to ensuring clinical success was made by such factors as strict compliance with medical prescriptions by the patient, smoking cessation and compliance with recommendations for maintaining physical activity, compliance with a strict self-isolation regime during the pandemic, which reduced the risks of respiratory viral infections.

Additional clinical predictors of the effectiveness of ICS in COPD were the bronchitis type, the persistence of symptoms and the recurrence of exacerbations of the disease after discontinuation of the drug, the level of blood eosinophilia.

When deciding whether to prescribe or cancel triple therapy, it is recommended to take into account the data on the effect of ICS on improving the functional parameters and clinical course of the disease with a decrease in symptoms, on reducing the risk of exacerbations, on increasing patient survival and a positive prognosis during COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diagnosis, treatment, double bronchodilation, inhaled corticosteroids, triple therapy

For citation: Salukhov V.V., Kryukov E.V., Kharitonov M.A., Sereda V.P., Minakov A.A. Triple therapy in a single inhaler for chronic obstructive pulmonary disease: clinical studies and case report (real practice). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):174–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-174-184>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из самых распространенных нозологий, причем истинное количество пациентов с ХОБЛ значительно выше, чем число зарегистрированных в лечебных учреждениях. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считают, что именно ХОБЛ является одной из ведущих причин инвалидизации взрослого населения и третьей среди всех причин смерти в мире, а к 2030 г. от этого заболевания ежегодно будет погибать около 4,5 млн чел.¹ При этом обострения ХОБЛ являются ключевыми факторами, которые приводят к прогрессированию симптомов болезни, ухудшению функции легких, снижению переносимости физической нагрузки и в итоге способствуют росту летальности. В связи с этим одной из важнейших задач лечения пациентов с ХОБЛ является снижение риска обострений заболевания. Современные отечественные и зарубежные рекомендации предлагают различные стратегии ведения пациентов с риском обострений. У пациентов, получающих лечение по поводу ХОБЛ в зависимости от выраженности симптомов / риска обострений, в случае необходимости эскалации терапии эксперты Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) рекомендуют учитывать ведущий синдром (treatable trait), на который следует направить лечение, – симптомы (прежде всего одышку) или обострения. Если в клинической картине преобладают симптомы, следует максимизировать бронходилатацию, а также рассмотреть возможность использования оптимального устройства доставки ингаляционного препарата. В случае начальной терапии комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов /

длительно действующих β-агонистов (ИГКС/ДДБА) возможны 2 опции: переход на комбинацию длительно действующего β-агониста / длительно действующего антихолинергика (ДДБА/ДДАХ) (при отсутствии эффекта от ИГКС и появлении нежелательных явлений (НЯ)) или тройную комбинацию ИГКС/ДДБА/ДДАХ.

В случаях, когда основным синдромом ХОБЛ являются обострения, согласно рекомендациям GOLD возможны несколько направлений эскалации терапии. Это максимизация бронходилатации (переход на двойной бронходилататор у пациентов, получавших ранее монокомпонентный бронхолитический препарат), а также добавление ИГКС-содержащего компонента к базисной терапии лицам, у которых содержание эозинофилов периферической крови превышает 100 клеток в микролитре (кл/мкл). Кроме того, у некурящих в настоящее время пациентов следует рассмотреть дополнительное назначение азитромицина в иммуномодулирующих дозах, а у лиц с хроническим бронхитом, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) у которых составляет < 50% от должного, – дополнительное применение рофлумапта (фенотип-специфическая терапия)².

Таким образом, согласно рекомендациям GOLD, использование тройной комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ наиболее целесообразно у больных ХОБЛ с обострениями, эозинофилией крови (> 100 кл/мкл), а также при сочетании с бронхиальной астмой (БА) в анамнезе или в настоящее время.

До недавнего времени трехкомпонентная терапия могла осуществляться только с применением нескольких ингаляторов несколько раз в день. Чаще использовалось сочетание фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА и ДДАХ. Реже применялись сочетание фиксированной ком-

¹ World Health Organization. *Updated WHO projections of mortality and causes of death 2016–2060*. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections_method.pdf.

² Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report)*. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf.

бинации бронхолитиков (ДДБА/ДДАХ) и отдельный ингалятор, содержащий ИГКС. Необходимо отметить, что в условиях реальной клинической практики приверженность пациентов к такому варианту лечения, как правило, низкая. Несоблюдение режима терапии может достигать 50–80% [1, 2]. Пациенты с заболеваниями легких обычно менее привержены к выполнению всех рекомендаций врача в сравнении с пациентами с другими хроническими заболеваниями [3]. Более того, в такой ситуации статистически значимо увеличивается риск неправильного выполнения ингаляции [4]. При ХОБЛ это особенно важно, поскольку распространенность данного заболевания значительно увеличивается с возрастом, а старший возраст представляет собой самостоятельный фактор риска ошибок в ингаляционной технике [4, 5]. Недостаточное соблюдение режима приема лекарственных препаратов может негативно отражаться на самочувствии пациентов, ухудшать качество жизни, повышать риск госпитализации и летального исхода [6].

Упрощение схем ингаляционной терапии может повысить вероятность соблюдения плана лечения и эффективность его результатов у пациентов с ХОБЛ [6]. Применение лекарственного препарата, содержащего все три компонента в одном устройстве доставки, способствует повышению приверженности к лечению и уменьшает вероятность критических ошибок в технике ингаляции. Препараты с возможностью однократного использования в течение 1 суток делают лечение более удобным для пациента и дополнительно улучшают его приверженность к терапии [7].

Зарегистрированная в России для ингаляционного применения у пациентов с ХОБЛ фиксированная тройная комбинация ИГКС/ДДБА/ДДАХ с однократным режимом применения в сутки – это комбинация бронхолитиков длительного действия вилантерола (ВИ) и умеклидиния бромида (УМЕК) с ИГКС флутиказона фуолатом (ФФ) в едином ингаляторе (ВИ/УМЕК/ФФ). Эффективность и безопасность применения ВИ/УМЕК/ФФ изучались в рамках пререгистрационных клинических исследований, основными из которых были IMPACT и FULFIL [8, 9]. Исследования подтвердили преимущество длительной поддерживающей терапии ВИ/УМЕК/ФФ перед обоими вариантами двухкомпонентных комбинаций – как ДДБА/ДДАХ, так и ДДБА/ИГКС в отношении частоты среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ, а также динамики показателей функции легких и качества жизни [8, 9]. Частота тяжелых обострений (требующих госпитализации) и летальных исходов по любой причине в группе ВИ/УМЕК/ФФ была значимо ниже, чем в группе ВИ/УМЕК (двухкомпонентного бронходилататора) [8]. Не было выявлено новыхстораживающих данных в отношении безопасности терапии [8, 9].

В клинической практике актуальным является вопрос периодичности пересмотра объема базисной терапии. Преимущества и риски отмены ИГКС в составе базисной терапии оцениваются при ведении пациентов, не имеющих анамнеза БА, в случаях отсутствия анамнеза обострений, а также при развитии нежелательных эффектов от применения ИГКС. Однако если руководство GOLD предоставляет четкие алгоритмы эскалации терапии, учи-

тывая ведущий синдром, на который следует направить лечение (treatable trait), то алгоритмы деэскалации, а также временные рамки периодичности пересмотра объема базисной терапии являются предметом многочисленных дискуссий и нелегкой задачей при ведении пациентов в реальной практике.

Для иллюстрации сложностей и проблем, возникающих в процессе лечения больных ХОБЛ, приводим клиническое наблюдение пациента с тяжелой формой ХОБЛ, которому на протяжении нескольких лет требовалось неоднократно пересматривать объем базисной терапии. В итоге оптимизация лечения была достигнута только после применения фиксированной тройной комбинации ингаляционных препаратов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент П., 66 лет, мужчина европеоидной расы, по образованию – инженер, по роду своей деятельности профессиональных вредностей не имел. Пациент дал свое информированное согласие на публикацию этого клинического наблюдения.

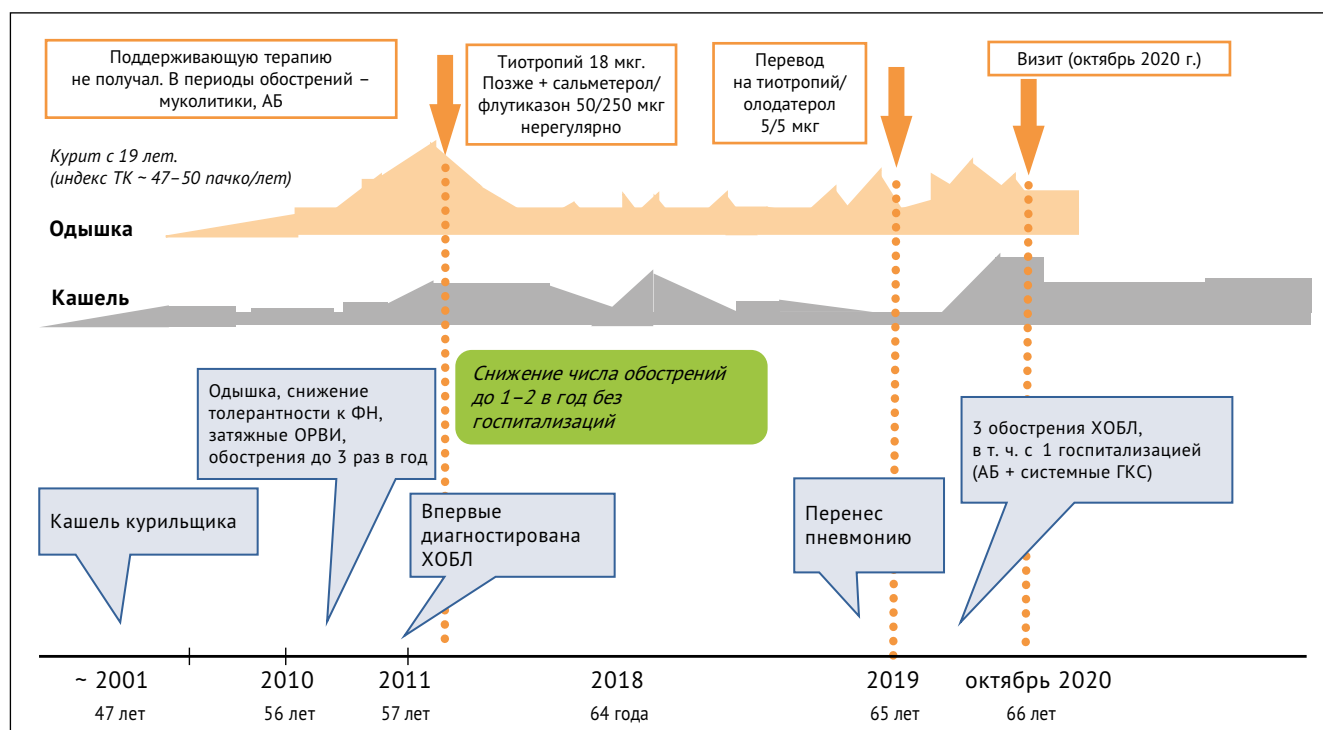
При обращении к врачу предъявлял **жалобы** на постоянную одышку, возникающую при минимальных физических нагрузках (спокойная ходьба, бытовые нагрузки); на постоянный малопродуктивный кашель (иногда приступообразный, надсадный), время от времени с мокротой желтого цвета. В периоды ухудшений (обострений) течения болезни на фоне одышки появлялись жалобы на общую слабость, потливость, недомогание, периодическое повышение температуры (Т) тела до 37,0–37,2 °С в вечернее время, на чувство заложенности в груди, эпизоды свистящего дыхания.

При детализации жалоб установлено, что в периоды стабильного состояния в покое и ночью одышка не беспокоит. В периоды обострений и на момент обращения отмечал пробуждения по ночам от приступов кашля, сопровождавшихся заложенностью за грудиной и свистящим дыханием. Периодически отмечал усиление одышки, появление свистящего дыхания и кашля (закашливается) при вдыхании холодного/морозного воздуха (при выходе на улицу), а также при интенсивных физических нагрузках, гипервентиляции. При контакте с пылью, животными, резкими запахами появление респираторных симптомов не отмечал. Период цветения переносит хорошо.

Схематично **анамнез заболевания** представлен на *рис. 1*. Из анамнеза известно, что пациент курит с 19-летнего возраста. При первичном обращении к врачу индекс табакокурения составлял примерно 47–50 пачко/лет. Кашель курильщика с отделением мокроты преимущественно в утренние часы беспокоил пациента примерно с 47 лет (с 2001 г.). Однако по данному поводу пациент за медицинской помощью не обращался. С возраста 56 лет (приблизительно с 2010 г.) стал отмечать появление одышки, снижение переносимости физических нагрузок, стал ходить медленнее, был вынужден делать передышки при ходьбе.

При активном расспросе также удалось выяснить, что после респираторных инфекций отмечал длительное

● **Рисунок 1.** Анамнез заболевания пациента П.
 ● **Figure 1.** Anamnesis morbi of patient P.



сохранение кашля с вязкой мокротой, усиление одышки, а подобные ухудшения отмечались до 3 раз в течение 2010 г. Нарастание одышки, затяжные респираторные инфекции послужили поводом для первого обращения за медицинской помощью. Со слов пациента, терапевтом был рекомендован ингаляционный прием фенотерола / ипратропия бромид в виде дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) при усилении одышки (по требованию). Препарат приносил временное улучшение. Медицинские документы по первичному обращению не представлены.

В 2011 г. впервые выполнена спирометрия (рис. 2) и выявлены умеренные нарушения бронхиальной проходимости. Постбронходилатационные значения составили: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 80% от должного, форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) – 73%, ОФВ1 – 51%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 56%. По результатам функционального исследования впервые был установлен диагноз ХОБЛ и назначена базисная ингаляционная терапия тиотропия бромидом (ТИО) 18 мкг для ингаляций (инг.) по 1 капс. 1 раз в день утром и в режиме «по требованию» продолжен прием ДАИ – фенотерола / ипратропия бромид. В связи с сохраняющимися симптомами заболевания спустя 3 мес. было рекомендовано дополнить базисную терапию приемом аэрозоля сальметерола / флутиказона пропионата (САЛ/ФП) 50/250 мкг по 1 инг. 2 раза в день. По факту сопутствующей гипертонической болезни стал получать периндоприл в дозе 5 мг 1 раз в день.

На фоне проводимой комбинированной тройной базисной терапии отдельными ингаляторами отметил улучшение в виде уменьшения одышки, кашля и количества мокроты. Продолжал курить, на этом фоне в период

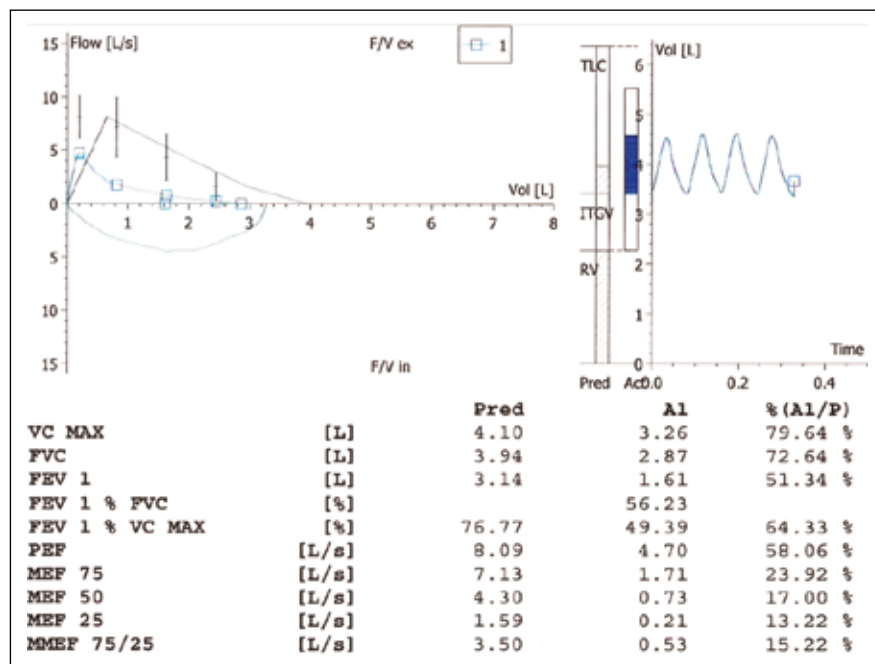
с 2011 по 2018 г. самочувствие оставалось стабильным. Переносил респираторные инфекции до 1–2 раз в год, что сопровождалось усилением кашля и одышки. Курсы антибактериальной терапии при этом проводил не чаще, чем 1 раз в год. При анализе приверженности к терапии было установлено, что достаточно регулярно принимал ТИО, а САЛ/ФП по мере улучшения самочувствия применял нерегулярно, преимущественно в периоды ухудшений.

В декабре 2019 г. перенес пневмонию, проходил лечение в амбулаторном режиме, принимал антибактериальные препараты. После перенесенной пневмонии наметилась отчетливая тенденция к прогрессированию ХОБЛ: длительно сохранялись продуктивный кашель и ограничение переносимости физических нагрузок из-за выраженной одышки. По причине рецидивирующей приступообразной одышки стал чаще применять фенотерол / ипратропия бромид, но уже не в виде ДАИ, а через небулайзер по требованию.

В связи с нестабильным течением заболевания в марте 2020 г. после перенесенной пневмонии пульмонологом была проведена коррекция базисного лечения в виде перевода больного с тройной комбинированной ингаляционной терапии (ТИО 18 мкг/сут по 1 капс. 1 раз в день + САЛ/ФП 50/250 мкг по 1 инг. 2 раза в день + в режиме «по требованию» фенотерол / ипратропия бромид через ДАИ) на ингаляционную двойную бронходилатацию в едином ингаляторе – тиотропия бромид / олодатерол (ТИО/ОЛО) 5/5 мкг 1 раз в сутки утром.

Решение по деэскалации ингаляционной терапии пациента в возрасте 65 лет весной 2020 г. был продиктован фактом перенесенной накануне пневмонии. Это соответствует рекомендациям GOLD 2020–2021: «Рассмотреть

- **Рисунок 2.** Архивная спирометрия 2011 г. Исследование выполнено на фоне предшествующего ингаляционного применения фенотерола / ипратропия бромид
- **Figure 2.** Historical spirometry dated 2011. The test was performed on the top of already administered by inhalation fenoterol/ipratropium bromide



отмену или уменьшение дозы ИГКС, если есть пневмонии, ИГКС назначены не по показаниям либо ответ на ИГКС отсутствует.

В течение 2020 г. на фоне регулярного приема ТИО/ОЛО 5/5 мкг/сут пациент не отметил усиления одышки, однако отмечал значимое ухудшение в виде появления постоянного кашля периодически с гнойной мокротой и в течение данного периода перенес 3 обострения ХОБЛ. Последнее, развившееся на фоне респираторной вирусной инфекции летом 2020 г., протекало наиболее тяжело и потребовало госпитализации в стационар для проведения курса лечения системными стероидами, антибактериальными препаратами, бронхолитиками и муколитиками. Обострения ХОБЛ не сопровождалась развитием повторных пневмоний. На фоне ухудшения течения заболевания пациент не бросил курить, а лишь уменьшил количество выкуриваемых сигарет до 10–12 в сутки.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТА В ХОДЕ КОНТРОЛЬНОГО ОСМОТРА В ОКТЯБРЕ 2020 Г.

При объективном исследовании у пациента не выявлялось цианоза, периферических отеков. Пульс 96 в минуту, в целом ритмичный, отмечались единичные экстрасистолы. Равномерное ослабление сердечных тонов, умеренное приглушение 1 тона на верхушке и у основания мечевидного отростка. АД – 160/90 мм рт. ст.

Частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту. SpO₂ – 93–94% на атмосферном воздухе. Перкуторно над легкими выявлялся ясный легочный звук с коробочным оттенком, одинаковый в симметричных участках. При

аускультации – дыхание жесткое, умеренно ослабленное в базальных отделах легких, выдох удлиннен, выслушиваются рассеянные сухие разноотональные (преимущественно жужжащие) хрипы по всем легочным полям, усиливающиеся при форсированном выдохе. Форсированный выдох удлиннен. Фокус пневмосклеротических хрипов в левой подмышечной области. Остальные данные со стороны внутренних органов в пределах возрастных изменений.

Спирометрия: параметры до/после ингаляции бронхолитика (сальбутамол 400 мкг): ЖЕЛ – 74/72% от должного, ФЖЕЛ – 67/69%, ОФВ1 – 40/47%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 47/52%.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 154 г/л, эритроциты – 5,1 x 10¹², гематокрит – 47%, лейкоциты – 9,6 x 10⁹, палочкоядерные нейтрофилы (п/я) – 5%, эозинофилы – 4% (абс. – 0,384 x 10⁹), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови:

С-реактивный белок (СРБ) – 7 мг/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 7 Ед/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, креатинин – 96 мкмоль/л, К⁺ – 4,6 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 4,2 ммоль/л, IgE общий и D-димер – норма, NT-proBNP – 112 пг/мл (норма – 0–125 пг/мл), тропонин – 0.

Эхокардиография (ЭХО-КГ): аорта утолщена. Дилатация предсердий, больше левого (ЛП 45 x 47 x 62 мм). Гипертрофия левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ). Нарушений локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса (ФВ) – 56%. Кальциноз аортального и митрального кольца без значимого нарушения функции. Митральная регургитация 1-й ст., трикуспидальная регургитация 1-й ст. Легочная гипертензия 1-й ст. (расчетное систолическое давление в легочной артерии – 36 мм рт. ст.). Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа.

УЗИ брахиоцефальных артерий: атеросклеротические бляшки со стенозированием 20–40%.

Посев мокроты: *Klebsiella pneumoniae* в титре 1 x 10⁵ КОЕ/мл с сохраненной чувствительностью к основным антибактериальным препаратам.

Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 в 1 мин. Зафиксирована 1 суправентрикулярная экстрасистола. Признаки гипертрофии ЛЖ.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 84 в мин; частые одиночные, полиморфные, политопные, наджелудочковые экстрасистолы, в т. ч. парные, единичные короткие пароксизмы наджелудочковой тахикардии с ЧСС 171–173 уд. в мин до 2–3 сек без значимой желудочковой эктопической активности. Ишемические изменения на ЭКГ не выявлены.

Компьютерная томография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено; центрилобулярная эмфизема, поствоспалительные пневмосклеротические изменения в S_{9-10} левого легкого. На рис. 3 представлены основные снимки результатов компьютерной томографии легких.

По результатам комплексного обследования в октябре 2020 г. был установлен **диагноз:**

■ **ОСНОВНОЙ:** ХОБЛ III степени, преимущественно бронхитический тип, группа D (MRC (Medical Research Council – шкала одышки) 3, высокий риск), тяжелое течение, в фазе затихающего обострения. Центрилобулярная эмфизема обоих легких. Постпневмонический плевропневмофиброз нижней доли (S_{9-10}) левого легкого. **ОСЛОЖНЕНИЯ:** хроническое компенсированное легочное сердце, дыхательная недостаточность 1-й ст.

■ **СОПУТСТВУЮЩИЙ:** гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертензия 1-й ст. Дислипидемия типа 2а. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз с нарушением ритма по типу частой политопной суправентрикулярной экстрасистолы. Риск сердечно-сосудистых осложнений 3 (высокий). Хроническая сердечная недостаточность I стадии, II функциональный класс.

Основаниями для постановки диагноза были анамнез заболевания (длительный стаж курения, наличие жалоб на продуктивный кашель и одышку), клинические данные, свидетельствующие о выраженности симптомов (одышка по mMRC (Modified MRC – модифицированная шкала одышки) ≥ 2 баллов), результаты комплексного обследования, включая спирометрическое подтверждение тяжелого ограничения скорости воздушного потока (GOLD-3), анамнестические указания, подтверждающие наличие частых обострений заболевания, особенно за последний период на фоне изменения базисной терапии и перевода больного на двойную бронходилатацию (перенес ≥ 2 обострения за прошедший год, в т. ч. 1 обострение, потребовавшее госпитализации).

Резюме по больному после завершения обследования в октябре 2020 г.

■ Установлены длительный стаж курения, появление хронических респираторных симптомов в 45 лет, одышки. Спустя 9 лет, к 56 годам, позднее обращение за медицинской помощью и диагностика заболевания.

■ Отсутствие признаков атопии и специфической гиперреактивности дыхательных путей, при этом присутствие проявлений неспецифической гиперреактивности бронхов в период обострения заболевания.

■ Удовлетворительный ответ на первичную комбинированную тройную

терапию (2011–2018) с точки зрения контроля симптомов и частоты обострений.

■ Развитие в декабре 2019 г. внебольничной пневмонии в нижней доле левого легкого с исходом в очаговый плевропневмофиброз, что, возможно, было связано с приемом ИГКС и обусловило необходимость деэскалации базисной терапии с тройной комбинации до двойной бронхолитической в соответствии с существующими рекомендациями.

■ Констатирована недостаточная эффективность новой схемы проводимой базисной терапии в виде двойной бронходилатации аэрозолем ТИО/ОЛО + фенотерол / ипратропия бромид (по требованию) в профилактике обострений. В 2020 г. пациент перенес 3 обострения (в т. ч. 1 обострение, потребовавшее госпитализации) с кратковременным эффектом курсов системных ГКС и антибактериальных препаратов, наблюдалась персистенция гнойного бронхита.

■ Выявлена тяжелая бронхообструкция (ОФВ1 $< 50\%$ от должного).

■ Установлено повышение эозинофилов в периферической крови свыше 300 кл/мкл (абс. – $0,384 \times 10^9$).

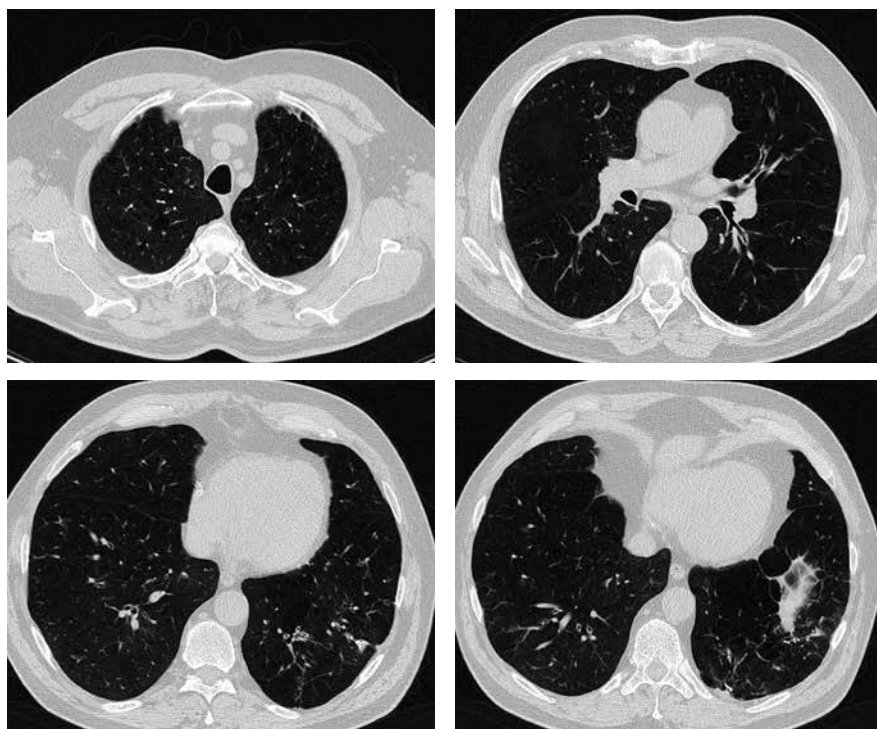
■ Отмечено прогрессирование одышки с ночными пробуждениями, особенно в период обострения заболевания.

■ Выявлены признаки легочной гипертензии и формирования легочного сердца.

Учитывая недостаточную эффективность двойной бронхолитической терапии на период обследования, в октябре 2020 г. был проведен тщательный анализ полученных результатов обследования. Убедительных данных о наличии БА либо иных альтернативных причин персистирующей респираторной симптоматики не получено.

● **Рисунок 3.** Компьютерная томография органов грудной клетки пациента П., октябрь 2020 г.: основные срезы

● **Figure 3.** Chest CT findings of patient P. dated October 2020: primary slices



Для принятия решения об эскалации терапии до тройной была проведена оценка соответствия критериев назначения ИГКС действующим рекомендациям (GOLD 2020) (табл. 1). Согласно представленным данным, у пациента имелись три критерия из четырех для назначения тройной базисной терапии ХОБЛ.

В качестве базисной впервые была назначена тройная терапия в едином ингаляторе препаратом Треледжи Эллипта (ВИ + УМЕК + ФФ) 22/55/92 мкг по 1 вдоху 1 раз в день (утром) и в режиме «по требованию» дополнительные ингаляции фенотерола / ипратропия бромидом через небулайзер или ДАИ. Даны объяснения в отношении техники ингаляции и санации ротоглотки после ингаляций. Дополнительно был прописан курсом N-Ацетилцистеин 600 мг/сут на 3 нед., рекомендованы строгий отказ от курения и регулярная физическая активность.

Также была проведена коррекция терапии сопутствующей патологии в виде замены таблеток периндоприла на телмисартан + гидрохлортиазид 80/12,5 мг/сут, впервые назначен бисопролол 2,5 мг/сут (утром); ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки (ужин), аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки (вечер).

Диагностическая оценка пациента в ходе контрольного осмотра в июле 2021 г.

На визите было установлено, что пациент за прошедший период (9 мес.):

- строго соблюдал режим самоизоляции, отказался от курения около 6 мес. назад;
- назначенную терапию принимал регулярно, старался сохранять физическую активность в соответствии с рекомендациями. Прибавка массы тела после отказа от курения была в пределах 2 кг;
- отметил уменьшение выраженности кашля, существенное уменьшение количества мокроты, практически не отмечал гнойной мокроты;
- перенес одно ухудшение на фоне переохлаждения, что сопровождалось увеличением количества гнойной мокроты, по поводу чего прошел короткий антибактериальный курс амоксициллином/клавуланатом с хорошим эффектом: в течение недели состояние полностью стабилизировалось и не потребовало изменения базисной терапии;

■ переносит физические нагрузки на стабильном уровне (одышка только при ускорении ходьбы), существенно уменьшилась частота эпизодов свистящего дыхания.

■ имеет SpO₂ 93–96% при мониторинговании в течение всего периода.

Данные обследований в ходе контрольного осмотра в июле 2021 г.

При объективном исследовании: пульс 72 в минуту, ритмичный, равномерное ослабление сердечных тонов, умеренное приглушение 1 тона на верхушке и у основания мечевидного отростка. АД – 135/80 мм рт.ст., ЧДД – 17 в мин, SpO₂ – 95%. При аускультации легких дыхание жесткое, умеренно ослабленное в базальных отделах легких, выдох удлинен, в динамике констатировано существенное уменьшение количества сухих разнотональных хрипов.

Спирометрия: параметры до/после ингаляции бронхолитика (сальбутамол 400 мкг): ЖЕЛ – 78/80% от должного, ФЖЕЛ – 77/78%, ОФВ1 – 42/48%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 47/52.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 148 г/л, эритроциты – $5,0 \times 10^{12}$, гематокрит – 46%, лейкоциты – $7,2 \times 10^9$, п/я – 4%, эозинофилы – 3% (абс. – $0,216 \times 10^9$), СОЭ – 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови: СРБ – 4 мг/л, АЛТ – 38 Ед/л, глюкоза – 5,6 ммоль/л, креатинин – 82 мкмоль/л, K⁺ – 4,2 ммоль/л, ЛПНП – 2,9 ммоль/л, в остальном без особенностей.

ЭКГ: без отрицательной динамики, в момент выполнения экстрасистолы не зарегистрированы.

Резюме по результатам контрольного осмотра пациента в июле 2021 г. на фоне базисной тройной терапии ХОБЛ в едином ингаляторе

Отмечалась отчетливая положительная клиническая динамика течения ХОБЛ в период с октября 2020 г. по июль 2021 г., несмотря на сохраняющееся тяжелое ограничение воздушного потока (ОФВ1 < 50% от должного), которая была обусловлена рядом факторов:

- полным отказом от курения;
- соблюдением строгого режима самоизоляции из-за пандемии, что предотвратило развитие любой контактной респираторной инфекции;
- своевременной и обоснованной эскалацией базисной терапии с применением новой фиксированной тройной

● **Таблица 1.** GOLD 2020: уточнение роли ИГКС-содержащей терапии. Адаптация применительно к клиническому случаю (визит в октябре 2020 г.)

● **Table 1.** GOLD 2020: clarifying the role of iGCS therapy. Adaptation to the clinical case (visit in October 2020)

Факторы, которые следует учитывать в начале лечения ИГКС в комбинации с одним или двумя бронходилататорами длительного действия (обратите внимание, что сценарий отличается при рассмотрении отмены ИГКС):		
Строго рекомендовано	Рекомендовано	Не рекомендовано
Анамнез госпитализации(й) в связи с обострением ХОБЛ	1 среднетяжелое обострение ХОБЛ в год	Рецидивирующие пневмонии
≥ 2 среднетяжелых обострения ХОБЛ в год	Эозинофилы крови 100–300 кл/мкл	Эозинофилы крови < 100 кл/мкл
Эозинофилы крови > 300 кл/мкл		Анамнез микобактериозов нет
Анамнез или сопутствующая бронхиальная астма нет		

Примечание. Красным цветом выделены критерии, соответствующие клиническому примеру.

комбинации ингаляционных лекарственных средств, содержащей ИГКС, в режиме единого ингалятора;

■ снижением уровня эозинофилии крови ниже 300 кл/мкл (абс. – $0,216 \times 10^9$);

■ высокой комплаентностью и приверженностью к лечению самого больного.

Таким образом, в результате проведенного анализа данной клинической ситуации мы пришли к заключению о нецелесообразности на данном этапе менять базисную терапию. Предшествующий опыт ведения нашего пациента свидетельствовал в пользу сохранения в составе применяемых лекарственных средств ИГКС, так как решение о деэскалации терапии с отменой ингаляционного стероида, принятое в соответствии с существующими федеральными клиническими рекомендациями [10], показало свою неэффективность и ухудшило течение ХОБЛ.

Обоснованием для продолжения приема ингаляционных стероидов у пациента П. в виде комбинированной тройной терапии были следующие факты:

■ в течение 9-месячного периода наблюдений не было пневмоний;

■ отсутствует сопутствующая патология, ассоциированная с риском нежелательных явлений при приеме ИГКС (сахарный диабет, остеопороз, катаракта, язвенная болезнь, туберкулез и пр.);

■ индивидуальный опыт ухудшения течения ХОБЛ, связанного с отменой ИГКС;

■ улучшение течения ХОБЛ на тройной терапии в едином ингаляторе;

■ сохранение умеренного количества эозинофилов крови – 216 кл/мкл;

■ сохраняющиеся тяжелое ограничение воздушного потока (ОФВ1 < 50% от должного) и риск повторных обострений ХОБЛ при деэскалации терапии, что существенно ухудшает прогноз заболевания.

Кроме того, для принятия решения о продолжении применения ингаляционного стероида в составе тройной фиксированной комбинации в едином ингаляторе была проведена оценка соответствия критериев назначения ИГКС действующим международным рекомендациям (табл. 2) (GOLD 2021). Соответствие критериям GOLD 2021 и положительная динамика клинических дан-

ных у пациента послужили вескими основаниями для пролонгации тройной базисной терапии ХОБЛ.

Поэтому на ближайшие полгода было рекомендовано продолжение приема ингаляционного стероида в составе комбинированной тройной терапии в едином ингаляторе, содержащем ВИ + УМЕК + ФФ (соответственно в дозах 22/55/92 мкг чистого вещества) по 1 вдоху 1 раз в день (утром). Традиционно дополнительно в режиме «по требованию» предписывалось применять ингаляции фенотерола / ипратропия бромидом через небулайзер или ДАИ. В остальном коррекция терапии не проводилась.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время имеются большое количество данных из рандомизированных клинических исследований (РКИ) (FLAME, DYNAGITO, OPTIMO, WISDOM, SUNSET и др.), большой международной практический опыт по деэскалации ингаляционной терапии у больных ХОБЛ в виде отмены ИГКС, свидетельствующих как о позитивных, так и негативных эффектах в ходе лечения и наблюдения за больными ХОБЛ.

В нашем клиническом примере была продемонстрирована низкая клиническая эффективность перевода больного на двойную бронхолитическую терапию, что находит свое подтверждение в цитируемых ниже результатах таких РКИ, как WISDOM, SUNSET, IMPACT и FULFIL.

Так, исследование WISDOM показало, что, несмотря на сходную частоту умеренных/тяжелых обострений ХОБЛ в сравниваемых группах, после отмены ИГКС у пациентов наблюдалось достоверно более выраженное снижение функциональных показателей (разница в группах по показателю конечного ОФВ1 через 18 нед. составила 38 мл, а через 52 нед. – 43 мл, $p = 0,001$) [11]. Важно подчеркнуть, что в рамках клинического исследования WISDOM отмена ИГКС производилась поэтапно на протяжении 12 нед. При этом зарегистрированное ухудшение спирометрических показателей было отмечено только после полной отмены ИГКС, но не при снижении их дозы.

Авторы объясняют различие показателей легочной функции у пациентов противовоспалительными свойствами ИГКС [11]. В реальной практике чаще происходит одномоментная отмена препарата без постепенного сни-

● **Таблица 2.** GOLD 2021: уточнение роли ИГКС-содержащей терапии. Адаптация применительно к клиническому случаю (визит в июне 2021 г.)

● **Table 2.** GOLD 2021: clarifying the role of of iGCS therapy. Adaptation to the clinical case (visit in June 2021)

Факторы, которые следует учитывать в начале лечения ИГКС в комбинации с одним или двумя бронходилататорами длительного действия (обратите внимание, что сценарий отличается при рассмотрении отмены ИГКС):				
Строго рекомендовано		Рекомендовано		Не рекомендовано
Анамнез госпитализации(й) в связи с обострением ХОБЛ	нет	1 среднетяжелое обострение ХОБЛ в год		Рецидивирующие пневмонии
≥ 2 среднетяжелых обострения ХОБЛ в год	нет	Эозинофилы крови 100–300 кл/мкл		Эозинофилы крови < 100 кл/мкл
Эозинофилы крови > 300 кл/мкл	нет			Анамнез микобактериозов
Анамнез или сопутствующая бронхиальная астма	нет			

Примечание. Красным цветом выделены критерии, соответствующие клиническому примеру.

жения его дозы, что может в большей степени негативно сказаться на функциональном статусе пациентов [12].

Другое исследование, SUNSET, также изучающее результаты отмены ИГКС у больных ХОБЛ, показало, что даже у пациентов с невысоким риском обострений (пациенты имели 0–1 обострение за предшествующие 12 мес.), переключение с тройной терапии на двойной бронходилататор приводит к достоверному ухудшению функциональных показателей уже через 26 нед. [13].

Результаты исследований WISDOM и SUNSET, которые ставили своей целью изучение эффектов деэскалации терапии при ХОБЛ, косвенно подтверждают РКИ, ставившими противоположные цели: изучение влияния дополнительного применения ИГКС-содержащей терапии в составе тройной терапии у пациентов с ХОБЛ и анамнезом обострений на функциональные показатели и динамику заболевания.

Так, в исследованиях IMPACT и FULFIL, помимо влияния на риск обострений, доказано достоверное улучшение функциональных показателей при применении тройной терапии ВИ/УМЕК/ФФ в сравнении с двойным бронходилататором ВИ/УМЕК (+54 мл на 52-й неделе) и с ИГКС/ДДБА будесонидом + формотеролом (БУД/ФОР) (+171 мл на 24-й неделе соответственно) [8, 9].

Помимо вышеназванных РКИ, есть еще ряд других исследований эффектов отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ. Внимания заслуживают результаты метаанализа подобных данных, проведенного L. Calzetta et al. в 2017 г. [14]. Проанализировав результаты лечения 6066 пациентов с ХОБЛ в рамках 10 клинических исследований, авторы пришли к выводу, что отмена ИГКС значимо не увеличивала общую частоту обострений ХОБЛ, однако достоверно повышала риск развития тяжелых обострений. Кроме того, отмена ИГКС значительно ($p < 0,001$) ухудшала как функцию легких (-30 мл ОФВ1), так и качество жизни пациентов. Время до первого обострения было значительно короче у пациентов, прекративших прием ИГКС [14].

Безусловно, результаты исследований у пациентов с ХОБЛ, участвующих в РКИ, не всегда полностью отражают все характеристики больных, получающих первичную медицинскую помощь по поводу ХОБЛ, поэтому для более полного подтверждения результатов РКИ также важны неинтервенционные обсервационные исследования [15].

Так, за последние годы были опубликованы результаты нескольких прагматических исследований реальной практики, оценивающих эффективность отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ. Одно из них проведено в Нидерландах, где изучались последствия перехода на двойную бронходилатацию у 58 пациентов, наблюдавшихся у врачей общей практики и получавших тройную терапию без достаточных на то оснований (по мнению врачей). Это небольшое исследование показало, что даже у пациентов, получающих ИГКС без достаточных оснований, успешность отмены этой терапевтической группы отмечалась лишь у 55% – немногим более чем у половины испытуемых [16].

Другое, более крупное наблюдательное сравнительное исследование оценивало эффективность отмены ИГКС по сравнению с продолжением тройной терапии

у пациентов с ХОБЛ, получающих первичную медицинскую помощь у врачей общей практики Великобритании [15]. Клинические исходы 1046 пациентов, которым был отменен прием ИГКС, были сопоставлены в соотношении 1 : 4 с исходами 4184 пациентов, которые продолжали применение тройной терапии.

В общей сложности отмену ИГКС можно было назвать успешной лишь у 23% обследованных, а остальные пациенты либо перенесли как минимум одно обострение в течение года исследования, либо возобновили прием ИГКС, причем часто это происходило уже в первый месяц после отмены.

Безусловно, вопросы своевременной деэскалации терапии и отмены ИГКС возникают, поскольку известным класс-эффектом применения этой терапевтической группы у пациентов с ХОБЛ является повышение риска пневмонии. Однако надо отметить, что для ИГКС отмечается лишь слабая корреляция с развитием пневмонии, при том что прочие факторы, усугубляющие течение ХОБЛ, – обострения, бронхиальная обструкция, истощение, преклонный возраст и др. – являются более значимыми достоверными факторами риска [17].

При оценке соотношения пользы и риска лечения важно учитывать как ценность предотвращения обострения, так и выраженность и частоту побочных эффектов. Не вызывает сомнений, что обострения ХОБЛ являются гораздо более частыми событиями (около 40%) в жизни пациентов с ХОБЛ, чем пневмонии (2–7%) [12].

Среднетяжелые и тяжелые обострения ускоряют прогрессирование заболевания, повышают риск последующих обострений, способствуют снижению легочной функции и увеличивают вероятность летального исхода [18, 19]. Напротив, при развитии пневмонии у пациентов, получающих ИГКС в клинических исследованиях, увеличения летальности от этого осложнения не отмечалось [8, 12].

Поскольку ИГКС-содержащая терапия снижает частоту обострений при некотором повышении риска пневмонии, особенный интерес представляет определение композитной конечной точки – времени до первого неблагоприятного события, которым может быть как обострение ХОБЛ, так и пневмония. В исследовании IMPACT время до первого среднетяжелого/тяжелого обострения или пневмонии было достоверно дольше у пациентов на тройной терапии в сравнении с двойной бронходилатацией; кроме того, также достоверно различалось время до первого тяжелого события (обострение или пневмония с госпитализацией) [20].

Анализируя эти и другие факты, эксперты Европейского медицинского агентства пришли к заключению, что в целом у пациентов с ХОБЛ, имеющих риск обострений, баланс пользы и риска для ИГКС-содержащих препаратов остается благоприятным для назначения этой группы лекарственных средств³.

Обсуждается, что благоприятное соотношение пользы и риска применения невысоких доз ИГКС подтверждается

³ EMA/PRAC/330021/2016. Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data: inhaled corticosteroids (ICS) containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Inhaled_corticosteroids_Article_31/European_Commission_final_decision/WC500210491.pdf

различием между преимущественно иммунодепрессивными эффектами высоких доз ИГКС и преимущественно противовоспалительными эффектами их более низких доз [12, 21]. Именно такое противовоспалительное действие низких доз при модуляции влияния гуморального врожденного иммунного ответа может привести к уменьшению бактериальной нагрузки дыхательных путей и снижению риска пневмонии и туберкулеза [22–26].

Принимая во внимание, что невысокие дозы ИГКС осуществляют преимущественно противовоспалительное действие при невысоком риске системных эффектов, их применение может быть лучшей терапевтической опцией, чем полная отмена этого класса препаратов для многих пациентов с ХОБЛ [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенная нами клиническая иллюстрация демонстрирует недостаточную эффективность двойной бронхолитической терапии у пациента с ХОБЛ в отношении профилактики обострений и стабилизацию состояния больного с отчетливой положительной динамикой после назначения фиксированной тройной комбинации ВИ/УМЕК/ФФ в едином ингаляторе.


Помимо коррекции базисной медикаментозной терапии, серьезный вклад в обеспечение клинического успеха внесли и некоторые немедикаментозные меры: строгое выполнение пациентом врачебных предписаний, полный отказ от курения, выполнение рекомендаций по сохранению физической активности, а также соблюдение пациентом строгого режима самоизоляции в период пандемии, что снизило риски возникновения респираторных вирусных инфекций.

Известно, что ингаляционные стероиды при ХОБЛ однозначно показаны в случаях сочетания ХОБЛ с БА и в случаях

повторных, преимущественно неинфекционных, обострений заболевания у пациентов с эозинофилией крови (> 300 кл/мкл) [10]. Приведенный клинический пример демонстрирует эффективность возобновления назначения ИГКС вместе с длительно действующими бронхолитиками в случае указаний на ухудшения течения ХОБЛ (симптомы, снижение ОФВ₁, рост числа обострений), появление эозинофилии > 300 кл/мкл крови на фоне отмены ИГКС.

Дополнительным предиктором эффективности также может являться бронхитический тип ХОБЛ. При этом уровень эозинофилии крови > 100 кл/мкл рассматривается как пороговый, определяющий чувствительность к ИГКС, и делает возможным их назначение [10].

Несомненно, ведение пациентов с ХОБЛ нередко представляет собой сложную задачу, где оценка преимуществ и рисков назначения тех или иных вариантов поддерживающей (базисной) терапии должна осуществляться с учетом множества факторов: клинических рекомендаций, данных РКИ, результатов прагматических/обсервационных исследований, а также на основании личного опыта врача, принимая во внимание предпочтения и навыки использования ингаляционных устройств пациентов и доступность тех или иных вариантов терапии.

В решении вопроса о назначении или отмене тройной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХ при ХОБЛ рекомендуется учитывать данные по влиянию ИГКС-содержащей терапии на улучшение функциональных показателей и клинического течения болезни с уменьшением симптомов, снижение риска обострений, рост выживаемости пациентов и позитивный прогноз в течении ХОБЛ, а также соотнесение этих преимуществ с некоторым повышением риска пневмонии и других нежелательных явлений. 

Поступила / Received 28.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2021

Принята в печать / Accepted 25.09.2021

Список литературы / References

- Hummer M., Horner A., Labek A., Kaiser B., Frechinger R., Brock C. et al. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0724-3>.
- George M. Adherence in Asthma and COPD: New Strategies for an Old Problem. *Respir Care.* 2018;63(6):818–831. <https://doi.org/10.4187/respcare.05905>.
- DiMatteo M.R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004;42(3):200–209. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9>.
- Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Jansen H.M., de Haan R.J. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23(5):323–328. <https://doi.org/10.1089/jamp.2009.0785>.
- Barbara S., Kritikos V., Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique: does age matter? A systematic review. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170055. <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2017>.
- Van Boven J.F., Chavannes N.H., van der Molen T., Rutten-van Mölken M.P., Postma M.J., Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med.* 2014;108(1):103–113. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.044>.
- Toy E.L., Beaulieu N.U., McHale J.M., Welland T.R., Plauschnat C.A., Swensen A., Duh M.S. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med.* 2011;105(3):435–441. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.09.006>.
- Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N., Brooks J., Criner G.J., Day N.C. et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
- Lipson D.A., Barnacle H., Birk R., Brealey N., Locantore N., Lomas D.A. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):438–446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. *Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации.* М.; 2018. 76 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. *Chronic obstructive pulmonary disease: clinical recommendations.* Moscow; 2018. 76 p. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf.
- Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R., Kirsten A., Watz H., Tetzlaff K. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1285–1294. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407154>.
- Izquierdo J.L., Cosío 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. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175047>.
- Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M., Fogel R., Guerin T. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0405OC>.
- Calzetta L., Matera M.G., Braido F., Contoli M., Corsico A., Di Marco F. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;45:148–158. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.06.002>.

15. Magnussen H., Lucas S., Lapperre T., Quint J.K., Dandurand R.J., Roche N. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids versus continuation of triple therapy in patients with COPD in real life: observational comparative effectiveness study. *Respir Res.* 2021;22(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01615-0>.
16. Van den Bemt L., van den Nieuwenhof L., Rutjes A., van der Meer V., Stege G., Wensing M. et al. Pragmatic trial on inhaled corticosteroid withdrawal in patients with COPD in general practice. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2020;30(1):43. <https://doi.org/10.1038/s41533-020-00198-5>.
17. Williams N.P., Coombs N., Johnson M.J., Josephs L.K., Rigge L.A., Staples K.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. <https://doi.org/10.2147/COPD.S121389>.
18. 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. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>.
19. 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. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2010017>.
20. Dransfield M.T., Crim C., Criner G.J., Day N.C., Halpin D.M.G., Han M.K. et al. Risk of Exacerbation and Pneumonia with Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in IMPACT. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(5):788–798. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202002-096OC>.
21. Yawn B.P., Li Y., Tian H., Zhang J., Arcona S., Kahler K.H. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:295–304. <https://doi.org/10.2147/COPD.S42366>.
22. Sabroe I., Postma D., Heijink I., Dockrell D.H. The yin and the yang of immunosuppression with inhaled corticosteroids. *Thorax.* 2013;68(12):1085–1087. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203773>.
23. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2009;136(4):1029–1038. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0821>.
24. Singh S., Loke Y.K. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(2):118–122. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328334c085>.
25. Beasley R., Harper J., Bird G., Majiers I., Weatherall M., Pavord I.D. Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthma. Time for a New Therapeutic Dose Terminology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(12):1471–1477. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1868CI>.
26. Brassard P., Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(5):675–678. <https://doi.org/10.1164/rccm.201007-1099OC>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Салухов В.В., Крюков Е.В., Харитонов М.А., Середа В.П.

Написание текста – Салухов В.В., Крюков Е.В., Харитонов М.А., Середа В.П.

Сбор и обработка материала – Харитонов М.А., Середа В.П.

Редактирование – Салухов В.В., Харитонов М.А., Середа В.П., Минаков А.А.

Contribution of authors:

Concept and design of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov, Mikhail A. Kharitonov, Vitaliy P. Sereda

Text development – Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov, Mikhail A. Kharitonov, Vitaliy P. Sereda

Collection and processing of material – Mikhail A. Kharitonov, Vitaliy P. Sereda

Editing – Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Vitaliy P. Sereda, Aleksey A. Minakov

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Крюков Евгений Владимирович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 3900-3441; evgeniy.md@mail.ru

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.ru

Середа Виталий Петрович, д.м.н., главный врач, Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6, литер А; старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 9907-2511; vsereda@sogaz-clinic.ru

Минаков Алексей Александрович, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 5344-7883; minakom@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Evgeniy V. Kryukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; evgeniy.md@mail.ru

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; micjul11@yandex.ru

Vitaliy P. Sereda, Dr. Sci. (Med.), Head Physician, SOGAZ International Medical Center; letter A, 1/6, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia; Senior Lecturer of the Department of Propaeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vsereda@sogaz-clinic.ru

Aleksey A. Minakov, Adjunct of the N.S. Molchanov 1st Therapeutic Clinic of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; minakom@mail.ru