

Особенности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне отказа от табакокурения: фокус – на оптимизацию поддерживающей терапии

И.Д.Пелевина¹, Н.Л.Шапорова², О.В.Дудина², В.Н.Яблонская², О.А.Лазовская²

1 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 54»: 195197, Санкт-Петербург, ул. Васенко, 9;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Информация об авторах

Пелевина Ирина Дмитриевна – врач-пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 54»; тел.: (812) 417-33-70; e-mail: idpelevina@mail.ru

Шапорова Наталия Леонидовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: shapnl@mail.ru

Дудина Ольга Владимировна – к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

Яблонская Вера Николаевна – к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

Лазовская Ольга Александровна – ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

Резюме

Табакокурение (ТК) является основным модифицируемым фактором риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). При отказе от ТК в 1-ю неделю происходит усиление бронхообструктивного синдрома, что может являться одной из причин возобновления курения. **Материалы и методы.** На базе кабинета по отказу от ТК Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 54» в условиях реальной амбулаторной практики проходили обучение пациенты с ХОБЛ ($n = 41$). Наблюдение осуществлялось в амбулаторных условиях через 3 и 9 мес. от начала исследования. Отказ от ТК осуществлялся при использовании варениклина на фоне адекватной физической активности, рационального питания и подбора бронхолитической терапии ХОБЛ; при этом одной из задач являлось снижение дозы и отмена терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). **Результаты.** По данным исследования продемонстрированы эффективность адекватной базисной терапии бронходилататорами длительного действия на фоне отказа от ТК у пациентов с ХОБЛ и возможность снижения дозы или полной отмены иГКС. При этом отмечена стабилизация респираторного статуса и гемодинамических показателей. Подтверждена эффективность применения длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА) индакатерола, а также двойной комбинации индакатерола и длительно действующих антихолинергических препаратов (гликопирроний или тиотропий) как основы базисной терапии у пациентов с ХОБЛ в период отказа от ТК. **Заключение.** Продемонстрирована возможность более быстрого достоверного снижения дозы или полной отмены терапии иГКС у пациентов, получавших индакатерол в период отказа от ТК, по сравнению с лицами, принимавшими другой ДДБА – формотерол. Показано преимущество применения индакатерола, особенно в сочетании с гликопирронием.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, отказ от курения, длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты, индакатерол, гликопирроний, тиотропий, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Пелевина И.Д., Шапорова Н.Л., Дудина О.В., Яблонская В.Н., Лазовская О.А. Особенности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне отказа от табакокурения: фокус – на оптимизацию поддерживающей терапии. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 52–60. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-52-60

Management of chronic obstructive pulmonary disease patients quitting smoking: optimization the basic therapy

Irina D. Pelevina¹, Nataliya L. Shapорова², Olga V. Dudina², Vera N. Yablonskaya², Olga A. Lazovskaya²

1 – Saint-Petersburg City State Outpatient Clinic No.54: ul. Vasenko 9, Saint-Petersburg, 195197, Russia;

2 – Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6/8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Author information

Irina D. Pelevina, pulmonologist, Saint-Petersburg City State Outpatient Clinic No.54; tel.: (812) 417-33-70; e-mail: idpelevina@mail.ru

Nataliya L. Shapорова, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: shapnl@mail.ru

Ol'ga V. Dudina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

Vera N. Yablonskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

Ol'ga A. Lazovskaya, Assistant Lecturer, Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate effects of stepping down the dose of inhaled steroid (ICS) or ICS withdrawal in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treated with an adequate bronchodilating therapy and quitting smoking. **Methods.** The study was performed in real clinical settings. Patients with COPD ($n = 41$) involved in educational smoking cessation program were followed for 9 months in outpatient settings. Smoking cessation program included varenicline, adequate physical activity, nutritional counseling and bronchodilating therapy; one of the aims of the treatment was ICS dose reduction or complete withdrawal of ICS. **Results.** Long-acting beta-2-agonist (LABA) indacaterol and dual bronchodilators (indacaterol/glycopyrronium or indacaterol/tiotropium) were effective in patients with COPD quitting tobacco smoking. ICS dose was reduced more quickly in patients treated with indacaterol or dual bronchodilators compared to those treated with formoterol. Quitting smoking was associated with improvement in CAT score and reduction in COPD exacerbation rate. **Conclusion.** Treatment with indacaterol or indacaterol/glycopyrronium combination was associated with more rapid and safe stepping down the dose of ICS or ICS withdrawal in COPD patients quitting tobacco smoking compared to those treated with formoterol.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, smoking cessation, long-acting anticholinergics, long-acting β_2 -agonists, indacaterol, glycopyrronium, tiotropium, withdrawal of inhaled corticosteroids.

For citation: Pelevina I.D., Shaporova N.L., Dudina O.V., Yablonskaya V.N., Lazovskaya O.A. Management of chronic obstructive pulmonary disease patients quitting smoking: optimization the basic therapy. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 52–60 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-52-60

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) становится одной из ведущих причин растущего социально-экономического бремени хронических неинфекционных заболеваний, отражая тенденции роста заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в Российской Федерации смертность от ХОБЛ среди мужчин составляет 40,9 случая на 100 тыс. населения в год — это один из самых высоких показателей европейского региона [2].

Табакокурение (ТК) является основным модифицируемым фактором риска развития ХОБЛ. Согласно современному пониманию проблемы, указывается, что ХОБЛ развивается у 50 % потребителей табака [3]. Компоненты табачного дыма способствуют развитию повышенной реактивности бронхов. По результатам исследований показано, что курение — достоверный фактор риска развития гиперреактивности бронхов с зависимостью «доза-эффект», при этом тяжесть бронхиальной гиперреактивности нарастает с увеличением интенсивности курения, показателем которой служит индекс курения (ИК) [4].

Отказ от ТК, направленный на коррекцию основных звеньев патогенеза ХОБЛ, является не только основным модифицирующим фактором, но и профилактикой прогрессирования заболевания [1, 3]. При отказе от ТК в 1-ю неделю происходит усиление бронхообструктивного синдрома, что может стать одной из причин возобновления ТК* [5, 6]. Выбор препарата для стартовой регулярной терапии ХОБЛ производится в зависимости от выраженности симптомов, при этом всем пациентам показаны бронхолитические препараты длительного действия — комбинация длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХП) и длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА) или один из этих препаратов в режиме монотерапии [7]. В настоящее время не подвергается сомнению приоритетное использование двойной бронходилатационной терапии для базисной терапии ХОБЛ [1, 7].

Индакатерол является эффективным и безопасным ДДБА для базисной терапии ХОБЛ с 24-часо-

вой продолжительностью действия и быстрым началом бронхолитического эффекта; его применение подкреплено обширной доказательной базой [8, 9]. По данным метаанализа 33 рандомизированных контролируемых исследований эффективности различных ДДБА (салметерол, формотерол, индакатерол, олодатерол, вилантерол и т. п.), наилучшие показатели в улучшении функции легких и снижении одышки у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения по сравнению с плацебо продемонстрированы при приеме индакатерола [10]. Однако вопросы его применения в виде монотерапии, а также в сочетании с ДДАХП (гликопирроний, тиотропий) для лечения ХОБЛ при отказе пациентов от ТК изучены недостаточно. В настоящее время роль и место ИГКС в терапии ХОБЛ пересматривается [7, 11], а вопросы целесообразности их использования и возможные схемы безопасной отмены обсуждаются [12–14].

Целью исследования явилось изучение возможности снижения дозы ИГКС или их полной отмены у пациентов с ХОБЛ при адекватной базисной терапии бронходилататорами длительного действия на фоне отказа от ТК в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Исследование проводилось в течение 2013–2016 гг. на базе кабинета по отказу от ТК Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 54» в условиях реальной амбулаторной практики. После скринингового обследования в исследование были включены амбулаторные пациенты ($n = 130$) в возрасте старше 40 лет с ХОБЛ II–IV степени, установленной согласно критериям Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD), с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Все больные, подписавшие информированное согласие, соответствовали критериям включения и исключения. Критериями включения в исследование явились следующие:

- индекс курения (ИК) > 10 пачко-лет;

* Методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 2002/154. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака. М.; 2003.

- степень никотиновой зависимости > 4 баллов;
- ХОБЛ с нарушением бронхиальной проходимости II–IV степени по спирометрическим показателям согласно GOLD;
- фенотип ХОБЛ с частыми обострениями (лечебная группа D по GOLD, 2018);
- отсутствие отягощенного аллергологического анамнеза и наследственности по аллергологической патологии;
- отсутствие депрессии и тревоги;
- наличие сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия I–III стадии, ишемическая болезнь сердца).

В соответствии с терапией, назначенной в период отказа от ТК в условиях реальной амбулаторной практики, участники исследования были разделены на 3 группы: лица, составившие 1-ю группу ($n = 19$), в качестве комплексной базисной терапии ХОБЛ получали индакатерол; пациенты 2-й группы ($n = 2$) – формотерол; 3-ю группу (сравнения) составили лица ($n = 10$) с исходно низкой мотивацией к отказу от ТК и низкой приверженностью лечению, которые не отказались от ТК и в качестве комплексной базисной терапии ХОБЛ получали формотерол. Завершил исследование согласно протоколу 41 пациент.

Клинико-демографическая характеристика пациентов в целом и по группам представлена в табл. 1.

Всем больным в рамках открытого сравнительного наблюдательного исследования в параллельных группах проводились следующие клинические и инструментальные обследования:

- анкетирование для определения статуса курения, никотиновой зависимости и мотивации к отказу от курения по разработанным опросникам;
- оценка статуса здоровья при помощи оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT);
- клинический и биохимический анализы крови на холестерин и С-реактивный белок (количествен-

- ным методом) в конце стабилизационного периода (через 3 мес. от начала исследования);
 - спирографическое исследование (*Spirovit SP-1 Shiller*, Швейцария), включающее определение показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после бронхолитического теста с 400 мкг сальбутамола и индекса ОФВ₁ / ФЖЕЛ;
 - электрокардиография.
- Дизайном исследования предполагались 3 периода наблюдения:
- вводный (2–4 нед.) – определение респираторного и кардиального статуса, беседы, направленные на усиление мотивации отказа от ТК;
 - 2-й (3 мес.) – установление партнерских отношений, обучение пациентов в школе по отказу от ТК, стабилизация респираторного статуса пациента (назначение тройной терапии: ДДБА + ДДАХП + иГКС), стабилизация гемодинамических показателей (коррекция гипотензивной терапии, соблюдение режима приема препаратов);
 - 3-й (6 мес.) – отказ от ТК с использованием варениклина на фоне адекватной физической активности, рационального питания и минимизация терапии ХОБЛ.

При оптимизации фармакотерапии ХОБЛ применялись рекомендации GOLD. Отмена иГКС проводилась в 2 режимах в зависимости от исходного респираторного статуса пациента, исходной дозы иГКС и / или наличия побочных эффектов действия иГКС (одномоментная или быстрая (7–10 дней), либо постепенное снижение иГКС на 50 % через 4–6 нед.).

Наблюдение осуществлялось в течение 12–15 консультаций (консультации, обследования – 3 визита, консультации по договоренности с пациентом для контроля над терапией – от 6 до 8 визитов, консультации по телефону – 3–4 раза). Интенсивность амбулаторного наблюдения за весь период исследо-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов (M ± m)
Table 1
Clinical and demographic data of patients (M ± m)

| Показатель | Все обследуемые | Отказ от ТК | | | Без отказа от ТК | | | Различия между группами | | |
|--------------------------------|-----------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------|-----------|-----------|-------------------------|--|--|
| | | 1-я группа (получавшие индакатерол) | 2-я группа (получавшие формотерол) | 3-я группа (сравнения) | p_{1-2} | p_{1-3} | p_{2-3} | | | |
| | | $n = 19$ | $n = 12$ | $n = 10$ | | | | | | |
| Пол, n (%): | | | | | | | | | | |
| • мужчины | 27 (66) | 15 (79) | 7 (58) | 5 (50) | – | – | – | | | |
| • женщины | 14 (34) | 4 (21) | 5 (42) | 5 (50) | – | – | – | | | |
| Возраст, годы | 57,1 ± 8,2 | 61,2 ± 8,4 | 52,7 ± 5,9 | 54,5 ± 6,7 | 0,003 | 0,029 | 0,530 | | | |
| Длительность заболевания, годы | 9,2 ± 4,2 | 11,0 ± 4,5 | 7,6 ± 3,6 | 7,8 ± 3,1 | 0,027 | 0,032 | 0,880 | | | |
| ИМТ, кг / м ² | 27,1 ± 3,9 | 27,2 ± 4,3 | 26,2 ± 3,3 | 27,8 ± 3,8 | 0,487 | 0,697 | 0,314 | | | |
| САД, мм рт. ст. | 162,1 ± 10,0 | 161,5 ± 10,0 | 162,5 ± 10,5 | 163,0 ± 10,3 | 0,809 | 0,722 | 0,912 | | | |
| ДАД, мм рт. ст. | 96,3 ± 15,0 | 98,4 ± 6,6 | 97,9 ± 5,8 | 90,5 ± 28,7 | 0,826 | 0,256 | 0,391 | | | |
| ОФВ _{1исх.} , л | 1,75 ± 0,53 | 1,32 ± 0,55 | 2,10 ± 0,58 | 1,82 ± 0,45 | 0,001 | 0,021 | 0,032 | | | |
| Исходная доза иГКС | 604,8 ± 142,4 | 821,0 ± 88,1 | 466,6 ± 155,6 | 520,0 ± 193,2 | 0,01 | 0,01 | 0,49 | | | |

Примечание: ТК – табакокурение; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Таблица 2
Оценка статуса курения у пациентов по группам ($M \pm m$)
Table 2
Smoking status of patients ($M \pm m$)

| Показатель | Все обследуемые | Отказ от ТК | | Без отказа от ТК | Различия между группами | | |
|---|-----------------|---|--|---------------------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | 1-я группа (получавшие индакатерол) | 2-я группа (получавшие формотерол) | 3-я группа (сравнения) | p_{1-2} | p_{1-3} | p_{2-3} |
| | | $n = 19$ | $n = 12$ | $n = 10$ | | | |
| Число выкуриваемых сигарет в день | $18,4 \pm 5,0$ | $19,6 \pm 3,9$ | $17,0 \pm 7,2$ | $17,3 \pm 3,4$ | 0,2630 | 0,2060 | 0,7370 |
| ИК, пачко-лет | $34,8 \pm 11,2$ | $41,0 \pm 10,7$ | $25,9 \pm 8,0$ | $33,6 \pm 8,0$ | 0,0001 | 0,0490 | 0,0380 |
| Никотиновая зависимость, баллы | $5,9 \pm 0,8$ | $5,8 \pm 0,6$ | $5,75 \pm 0,9$ | $6,1 \pm 0,7$ | 0,7880 | 0,4030 | 0,3470 |
| Степень мотивации к отказу от курения (первоначальная), баллы | $6,1 \pm 0,8$ | $6,3 \pm 0,5$ | $6,5 \pm 0,6$ | $5,1 \pm 0,7$ | 0,7800 | 0,0001 | 0,0001 |

Примечание: ТК – табакокурение; ИК – индекс курения.

вания (9 мес.) зависела от клинической необходимости.

Пациенты 2-й и 3-й групп были сопоставимы по возрасту, степени обструкции ХОБЛ и другим клиническим показателям, достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$); 1-ю группу исходно составили лица более старшего возраста с большим стажем ТК, однако у них отмечено более тяжелое течение заболевания, а используемая исходная доза иГКС была достоверно выше, чем в 2 других группах (см. табл. 1).

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартных пакетов прикладного профессионального статистического анализа данных (*SPSS 19 for Windows*). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы p (об отсутствии различий и влияний) принимался равным 0,05. Описательная статистика проводилась методом оценки среднего арифметического (M) и средней ошибки среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий применялись следующие методы: при сравнении 2 групп t -критерий Стьюдента и ранговый U -критерий Уилкоксона–Манна–Уитни; для сравнения парных (сопряженных) выборок (наблюдение больных в динамике) использовался парный t_d -критерий Стьюдента и парный U_d -критерий Уилкоксона.

У всех пациентов выявлена никотиновая зависимость > 5 баллов ($5,9 \pm 0,8$), при этом при отказе от ТК потребовалась медикаментозная коррекция (табл. 2) [5]. Стаж курения определялся числом лет ТК и выкуриваемых в день сигарет, затем проводился расчет ИК. Отобрать этих пациентов на участие в антисмокинг-программах позволила первоначальная мотивация к отказу от ТК. Оценка степени мотивации к отказу от ТК проводилась с помощью 2 простых вопросов; степень мотивации определялась суммой баллов по этим вопросам [5, 6].

Результаты и обсуждение

Согласно дизайну исследования, подготовительный период с целью стабилизации респираторного статус

са пациентов продолжался 3 мес. Для удобства оценки изменения терапии рекомендованные для лечения препараты принимались раздельно. Больным предписывалось проводить ежедневный мониторинг пиковой скорости выдоха при помощи пикфлоуметрии, а также изменение артериального давления и пульса.

Необходимым условием уменьшения дозы и отмены иГКС являлось отсутствие отрицательной динамики в состоянии пациента (оценивались выраженность одышки, наличие и характер кашля, мокроты). Режимы снижения и отмены иГКС зависели от выраженности обструктивного синдрома, клинической симптоматики, исходной дозы иГКС.

Частота применения препаратов в схемах лечения пациентов 1-й группы ($n = 19$) в период наблюдения приведена на рис. 1.

На рис. 1 продемонстрировано, что исходно все пациенты 1-й группы ($n = 19$) получали терапию

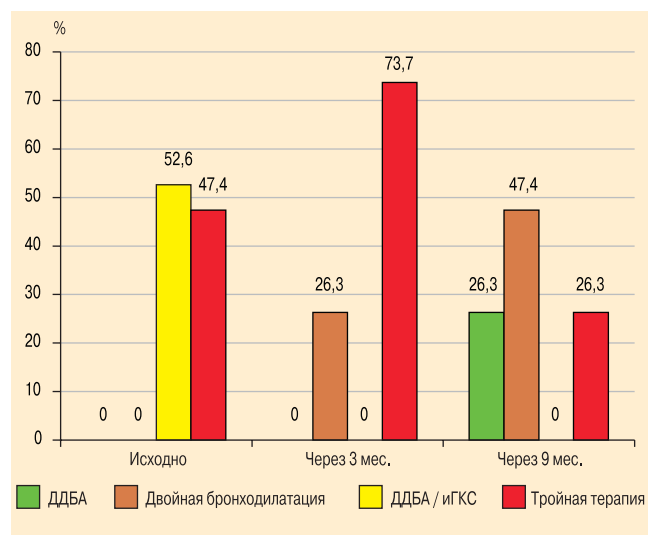


Рис. 1. Частота применения препаратов в схемах лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (1-я группа – лица, получавшие индакатерол)

Примечание: ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 1. Inhaled therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with indacaterol

ДДБА и иГКС – будесонид в средней дозе $667,5 \pm 195,3$ мкг в сутки и формотерол $20,4 \pm 6,2$ мкг в сутки ($n = 16$) или флутиказон в дозе 1 000 мкг в сутки и салметерол в дозе 100 мкг в сутки ($n = 3$).

Дополнительно к этой комбинации больные ($n = 9$) принимали ДДАХП (тиотропия бромид 18 мкг в сутки или гликопиррония бромид 50 мкг в сутки).

В начале подготовительного 3-месячного периода все участники исследования были переведены на тройную терапию (получавшим иГКС + ДДБА добавлен тиотропия бромид или гликопиррония бромид). Через 3 мес. тройной терапии пациенты этой группы были переведены на терапию индакатеролом, доза которого зависела от степени нарушения бронхиальной проходимости – при тяжелой и крайне тяжелой степени обструкции и постоянной ежедневной потребности в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА) она составляла > 4 вдохов в сутки; индакатерол назначался в дозе 300 мкг в сутки ($n = 5$); в остальных случаях ($n = 14$) – 150 мкг в сутки.

Все пациенты были переведены на мометазон в эквивалентных дозах, учитывая преимущество однократного применения данного иГКС в реальной клинической практике.

При динамическом наблюдении показано следующее:

- больным ХОБЛ 1-й группы ($n = 5$), показатель $ОФВ_1$ у которых составлял $> 50\%$ долж., возможно было отменить иГКС в течение 1-й недели наблюдения. Вместо лечения иГКС назначалась двойная бронходилатационная терапия – ДДБА ультрадлительного действия (индакатерол 150 мкг) и ДДАХП (гликопиррония бромид 50 мкг в сутки);
- на тройной терапии (ДДБА, ДДАХП, иГКС) остались 14 пациентов.

Через 6 мес. (к концу периода отказа от ТК) в базисную терапию ХОБЛ оказалось возможным внести следующие изменения:

- отмена иГКС ($n = 9$) – больные стали получать двойную бронходилатационную терапию ДДБА и ДДАХП (индакатерол 150 мкг в сутки и гликопиррония бромид 50 мкг в сутки);
- переход на монотерапию ДДБА (индакатерол в дозе 150 мкг в сутки) ($n = 5$);

- продолжение тройной терапии у лиц с тяжелой и крайне тяжелой степенью обструкции ($ОФВ_1 < 50\%$) и частыми обострениями ХОБЛ в анамнезе ($n = 5$), при этом доза иГКС была снижена в 2 раза с 1 600 мкг до 800 мкг по будесониду ($n = 2$) либо оставалась неизменной (800 мкг по будесониду) ($n = 3$); доза ДДБА (индакатерол 300 мкг в сутки) осталась прежней в 5 случаях.

Лечение, которое получали пациенты 2-й группы ($n = 12$) в период наблюдения, проиллюстрировано на рис. 2.

Первоначально пациенты 2-й группы получали ДДБА + иГКС (будесонид в средней дозе $466,6 \pm 155,6$ мкг в сутки и формотерол в средней дозе $18,0 \pm 0,6$ мкг в сутки). Дополнительно ($n = 4$) назначался ДДАХП (тиотропия бромид 18 мкг в сутки).

В подготовительный период все пациенты получали тройную терапию ДДБА, ДДАХП, иГКС. Дозы иГКС и ДДБА оставались прежними. В качестве ДДАХП назначался тиотропия бромид или гликопиррония бромид.

В отсутствие влияния табачного дыма на состояние больных ХОБЛ и при стабилизации респираторного статуса в конце 9-месячного периода из 12 пациентов оказалось возможным отменить иГКС у 10. При этом:

- доза иГКС снижена в 2 раза и составила 200 и 400 мкг будесонида в сутки соответственно у лиц, продолжающих принимать тройную терапию ($n = 2$);
- 2 пациента переведены на двойную бронхолитическую терапию ДДБА и ДДАХП (формотерол 12 мкг в сутки) и ДДАХП (тиотропия бромид 18 мкг в сутки);
- в 6 случаях стал возможен переход на монотерапию ДДАХП (тиотропия бромид 18 мкг в сутки или гликопиррония бромид 50 мкг в сутки);
- на ситуационный прием КДБА перешли больные ($n = 2$), показатель $ОФВ_1$ у которых составил $\geq 80\%$.

Лечение, которое в период наблюдения получали пациенты 3-й группы ($n = 10$), показано на рис. 3.

В начале исследования 100 % пациентов 3-й группы, не отказавшиеся от ТК, получали ДДБА + иГКС (будесонид в средней дозе $520,0 \pm 193,2$ мкг в сутки и формотерол в средней дозе $16,8 \pm 6,1$ мкг в сутки),

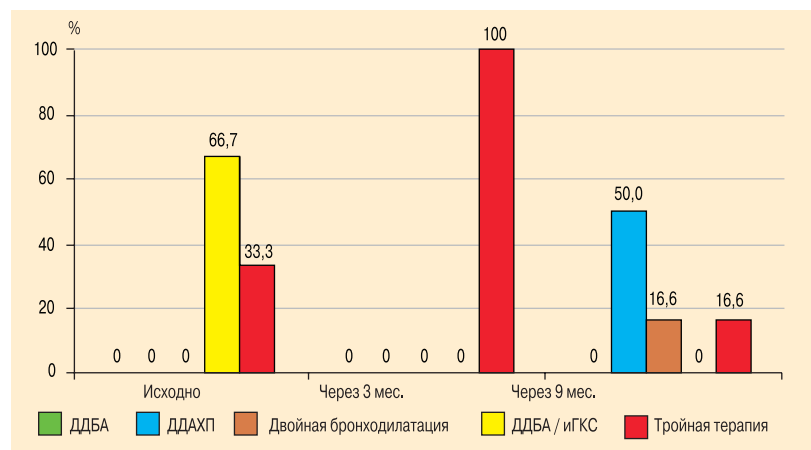


Рис. 2. Частота применяемых схем лечения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (2-я группа – лица, получавшие формотерол)

Примечание: ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 2. Inhaled therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with formoterol

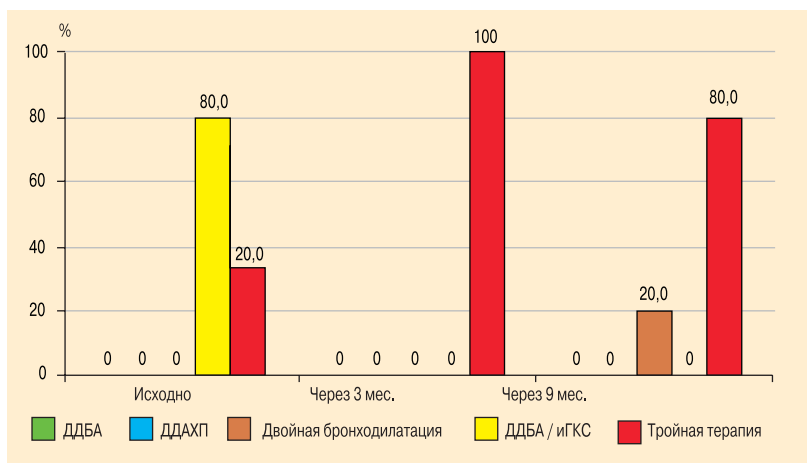


Рис. 3. Частота применяемых схем лечения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, не отказавшихся от табакокурения (3-я группа)
Примечание: ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.
Figure 3. Inhaled therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease continuing smoking

из них 2 больных – тройную терапию (дополнительно ДДАХП).

В подготовительный период наблюдения больным 3-й группы назначалась тройная терапия (добавлялся ДДАХП), доза ДДБА (формотерол) у всех пациентов доведена до 24 мкг в сутки. Доза иГКС осталась прежней. При этом снижение возможности уменьшения объема терапии у лиц данной группы было обусловлено наличием таких факторов, как продолжение ТК, снижение чувствительности к иГКС, низкая приверженность лечению.

Отменить иГКС в конце наблюдения (через 9 мес.) удалось только у 2 пациентов, при этом у 4 больных доза иГКС снизилась в 2–4 раза, что составило 200 мкг в сутки по будесониду, в 4 случаях доза иГКС осталась прежней.

Во всех 3 группах отмечена положительная динамика клинико-функциональных показателей различной степени выраженности. Проанализированные изменения схем терапии в разных клинических группах интегрально проиллюстрированы в табл. 3.

Важно отметить, что в 1-й группе (принимавшие индакатерол) используемая исходная доза иГКС была достоверно выше, чем в 2 других группах, что говорит о тяжести течения ХОБЛ. Однако по данным анализа полученных результатов в группе индакатерола показано устойчивое и более быстрое достоверное снижение дозы иГКС (см. табл. 3; рис. 4).

Задачей базисной терапии ХОБЛ является также снижение потребности в препаратах скорой помо-

щи (КДБА). При анализе ежедневной потребности в КДБА установлено, что в 1-й группе она составила $3,94 \pm 2,06$, во 2-й – $2,17 \pm 1,19$, в 3-й – $2,20 \pm 1,14$ дозы в сутки. Через 3 мес. стабилизационного периода во 2-й и 3-й группах потребность в КДБА была ситуационной. Достоверное снижение ($p < 0,05$) потребности в препаратах скорой помощи по сравнению с исходным показателем в 1-й группе продемонстрировано на рис. 5.

При динамическом наблюдении в 1-й группе отмечено снижение потребности в препаратах скорой помощи, хотя эту группу исходно составляли пациенты с более тяжелым течением заболевания (см. рис. 5).

Основные индикативные показатели состояния респираторной системы по САТ у больных ХОБЛ (ОФВ₁, частота обострений ХОБЛ) позволяют подтвердить эффективность проводимого лечения. До и после начала терапии в исследовании был рассчитан и проанализирован прогностический оценочный балл САТ.

У больных 1-й группы после отказа от ТК через 9 мес. от начала исследования наблюдалась достоверная положительная динамика САТ, но сохранялось высокое и среднее влияние болезни на статус здоровья, что требовало постоянного мониторинга состояния с целью профилактики обострений ХОБЛ.

В конце наблюдения после периода отказа от ТК (через 9 мес.) низкий показатель САТ отмечен толь-

Таблица 3
Динамика снижения доз ингаляционных глюкокортикостероидов в схемах терапии пациентов разных клинических групп; мкг* ($M \pm m$)

Table 3
Reduction in inhaled corticosteroid doses (μg^*) in patients ($M \pm m$)

| Период наблюдения | Отказ от ТК | | Без отказа от ТК | Различия между группами | | | |
|-------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 1-я группа (получавшие индакатерол) | 2-я группа (получавшие формотерол) | | 3-я группа (сравнения) | p_{1-2} | p_{1-3} | p_{2-3} |
| | $n = 19$ | $n = 12$ | | | | | |
| Исходно | $821,0 \pm 88,1$ | $466,6 \pm 155,6$ | $520,0 \pm 193,2$ | 0,01 | 0,01 | 0,49 | |
| Через 3 мес. | $610,5 \pm 487,5$ | $466,6 \pm 155,6$ | $520,0 \pm 193,2$ | 0,24 | 0,48 | 0,49 | |
| Через 9 мес. | $231,5 \pm 360,6$ | $50,0 \pm 124,3$ | $280,0 \pm 234,7$ | 0,05 | 0,43 | 0,02 | |

Примечание: * – по будесониду.
Note. *, equivalent to budesonide.

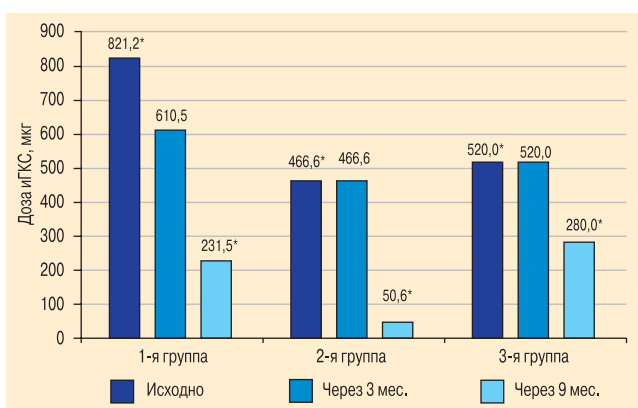


Рис. 4. Динамика приема ингаляционных глюкокортикостероидов в процессе наблюдения

Примечание: * – достоверное различие между группами ($p < 0,05$).

Figure 4. Stepping down the dose of inhaled steroids during the study. Note. *, the between-group difference is statistically significant ($p < 0.05$).

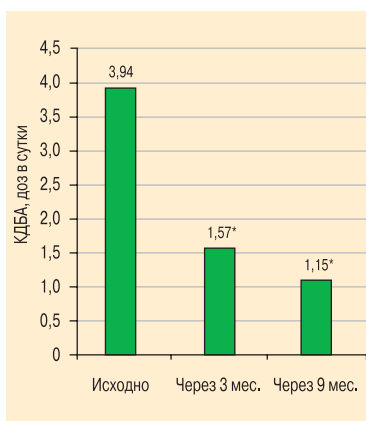


Рис. 5. Снижение потребности в препаратах скорой помощи у больных 1-й группы (отказавшихся от табакокурения и получавших индакатерол)

Примечание: * – достоверное различие по сравнению с исходным показателем ($p < 0,05$).

Figure 5. Reduction in use of rescue bronchodilators in COPD patients quitting smoking and treated with indacaterol

Note. *, the difference from the baseline is statistically significant ($p < 0.05$).

ко во 2-й группе (лица, принимавшие формотерол) при ХОБЛ среднетяжелого течения и исходно менее тяжелом течении заболевания, поэтому проводилась терапия минимальными дозами препаратов, которая назначалась на основе клинического обследования, при этом прогноз заболевания был благоприятным.

В 3-й группе (сравнения) достоверных различий между показателями САТ через 3 и 9 мес. в конце наблюдения не отмечено, сохранялись средняя степень влияния заболевания на статус здоровья и средняя вероятность развития обострения.

Основные результаты оценки динамики состояния пациентов с ХОБЛ по САТ представлены в табл. 4, при этом во всех группах наблюдения от-

мечается статистически и клинически (> 2 баллов) значимое уменьшение индикативных показателей состояния респираторной системы по САТ через 9 мес. наблюдения, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

При исследовании показателей ОФВ₁ в динамике между пациентами исследуемых групп выявлены существенные различия (см. табл. 5). В 1-й группе (получавшие индакатерол) исходно отмечены достоверно более низкие показатели функции внешнего дыхания (ФВД) по сравнению с таковыми во 2-й и 3-й группах (получавшие формотерол), что отражает большую тяжесть течения ХОБЛ у больных 1-й группы (исходно у некоторых пациентов ($n = 10$) данной группы отмечен ОФВ₁ $< 50\%$ долж.).

Через 3 мес. после периода оптимизации лечения и стабилизации функционального состояния пациентов с ХОБЛ и через 9 мес. от начала наблюдения после периода отказа от ТК в 1-й и 2-й группах наблюдался достоверный прирост показателей ОФВ₁ %_{долж.}, причем через 9 мес. после отказа от ТК показатели ОФВ₁ во 2-й группе возросли, а в 3-й группе (без отказа от ТК) – практически не изменились.

Полученные данные подтверждают положительное влияние отказа от ТК и назначения адекватной терапии на показатели ФВД (табл. 6), при этом у некоторых пациентов степень тяжести обструкции понизилась по спирометрической классификации GOLD [1].

При анализе прогноза риска обострений в исследовании учитывались только среднетяжелые и тяжелые обострения (по GOLD).

До начала исследования у 7 пациентов 1-й группы (получавшие индакатерол) отмечены обострения, при которых потребовалась госпитализация. У всех госпитализированных с обострением ХОБЛ наблюдалось тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания. Обострения характеризовались дестабилизацией респираторного и сердечно-сосудистого статуса. Через 9 мес. наблюдения число обострений, при которых потребовалась госпитализация, уменьшилось более чем в 2 раза ($n = 3$).

Исходно в случае обострения ХОБЛ госпитализация в стационар потребовалась 2 пациентам 2-й группы (получавшие формотерол), в 3-й группе –

Таблица 4
Динамика оценки состояния пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по САТ в период отказа от табакокурения; баллы ($M \pm \sigma$)

Table 4
Cat score in patients with chronic obstructive pulmonary disease quitting smoking ($M \pm \sigma$)

| Период наблюдения | Отказ от ТК | | Без отказа от ТК | Различия между группами | | |
|-------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | 1-я группа (получавшие индакатерол) | 2-я группа (получавшие формотерол) | | p_{1-2} | p_{1-3} | p_{2-3} |
| | $n = 19$ | $n = 12$ | $n = 10$ | | | |
| Исходно | 23,47 ± 5,95 | 21,75 ± 2,70 | 20,80 ± 2,14 | 0,283 | 0,184 | 0,379 |
| Через 3 мес. | 21,00 ± 6,54 | 11,50 ± 2,71 | 11,90 ± 1,59 | 0,001 | 0,001 | 0,686 |
| Через 9 мес. | 18,78 ± 6,84 | 6,50 ± 1,93 | 10,80 ± 1,31 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |

Примечание: CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; σ – среднее квадратическое отклонение.

Таблица 5

Динамика изменения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в процессе исследования ($M \pm \sigma$)

Table 5

Change in forced expiratory volume for 1 s in patients with chronic obstructive pulmonary disease during the study ($M \pm \sigma$)

| Показатель ОФВ ₁ | Отказ от ТК | | Без отказа от ТК | Различия между группами | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | 1-я группа (получавшие индакатерол) | 2-я группа (получавшие формотерол) | | 3-я группа (сравнения) | p_{1-2} | p_{1-3} |
| | $n = 19$ | $n = 12$ | $n = 10$ | | | |
| Исходно, л | 1,32 ± 0,55 | 2,10 ± 0,58 | 1,82 ± 0,45 | 0,001 | 0,021 | 0,032 |
| Исходно, % | 46,41 ± 14,27 | 62,83 ± 4,78 | 61,20 ± 2,82 | 0,001 | 0,003 | 0,035 |
| Через 3 мес., л | 1,62 ± 0,65 | 2,38 ± 0,61 | 2,15 ± 0,55 | 0,003 | 0,039 | 0,384 |
| Через 3 мес., % | 53,94 ± 14,28 | 73,08 ± 7,47 | 71,80 ± 3,67 | 0,001 | 0,001 | 0,006 |
| Через 9 мес., л | 1,66 ± 0,68 | 2,44 ± 0,62 | 2,04 ± 0,51 | 0,003 | 0,014 | 0,012 |
| Через 9 мес., % | 56,31 ± 15,29 | 75,50 ± 7,15 | 68,50 ± 5,27 | 0,001 | 0,022 | 0,019 |

Примечание: ТК – табакокурение; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; σ – среднее квадратическое отклонение.

3 больным. В течение периода наблюдения в обеих группах тяжелых обострений с необходимостью госпитализации не наблюдалось. Среднее значение числа случаев документированных амбулаторных среднетяжелых обострений в исследуемых группах представлено на рис. 6, их динамика достоверно отличается от исходных значений ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов 1-й группы ($n = 19$), несмотря на более тяжелое течение ХОБЛ и исходно более выраженные нарушения бронхиальной проходимости, при которых показатели ОФВ₁ составили $< 50\%$ долж., у $> 50\%$ больных отмечена более выраженная положительная динамика улучшения статуса здоровья и показателей спирометрии, при этом оказалась возможной более быстрая отмена иГКС по сравнению с обследуемыми 2-й группы ($n = 12$), в которую исходно были включены лица со среднетяжелой обструкцией. Быстрая отмена иГКС позволила большинству пациентов этой группы перейти на базисную терапию длительно действующими брон-

ходилататорами, из них почти 50 % пациентов стали получать комбинированную бронхолитическую терапию ДДБА / ДДАХП (индакатерол и гликопирроний). В 3-й группе ($n = 10$) значимая эффективность терапии наблюдалась только в самом начале клинического наблюдения, в период стабилизации; в дальнейшем у этих лиц наблюдалась сниженная клинико-функциональная положительная динамика.

Заключение

По результатам проведенного исследования подтверждена высокая эффективность монотерапии ДДБА (индакатерол) и двойной комбинации ДДАХП (гликопирроний или тиотропий) и ДДБА (индакатерол) в качестве основы базисной терапии ХОБЛ в период отказа от ТК.

Показано преимущество применения ультра-ДДБА индакатерола в период отказа от ТК по сравнению с формотеролом, что еще раз подтверждает возможность более быстрого достоверного снижения дозы иГКС при приеме индакатерола.

Сделаны также следующие выводы:

- у отдельных больных ХОБЛ с обструкцией среднетяжелой степени при условии отказа от ТК и соблюдения рекомендаций по ведению здорового образа жизни существует возможность перевода на базисную терапию одним бронходилататором длительного действия;
- положительная динамика по САТ и уменьшение числа обострений при отказе от ТК на фоне рекомендованной адекватной базисной терапии подтверждает эффективность проводимого лечения с целью улучшения прогноза ХОБЛ.

Конфликт интересов

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма», авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами. Статья под-

Таблица 6
Динамика изменения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в процессе наблюдения по группам; %

Table 6
Forced expiratory volume for 1 s in different groups of patients with chronic obstructive pulmonary disease, %

| Группа | Через 3 мес. vs исходно | | Через 9 мес. vs 3 мес. | |
|--------|-------------------------|--------|------------------------|--------|
| | $M \pm t$ | p | $M \pm t$ | p |
| 1-я | 7,52 ± 4,99 | 0,0001 | 2,36 ± 2,49 | 0,001 |
| 2-я | 10,25 ± 6,55 | | 2,41 ± 1,56 | 0,0001 |
| 3-я | 10,60 ± 2,54 | | -3,30 ± 6,03 | 0,118 |

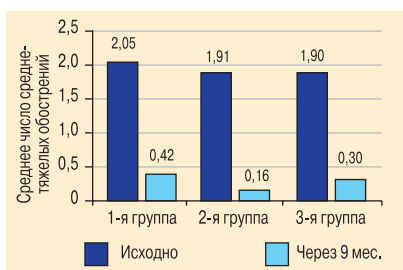


Рис. 6. Динамика случаев документированных амбулаторных среднетяжелых обострений через 9 мес. по группам
Figure 6. Number of moderate exacerbations of COPD not required hospitalization over 9 months

лежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

915222/HEOR/A4/03.18/2000

Conflict of interest

The article was published under the order and with the financial support of Novartis Pharma LLC (Russia) in accordance with the internal policies of Novartis Pharma LLC and the current legislation of the Russian Federation. The authors of the article should not have any agreements or financial support relating to this article with any third parties according to the concert with Novartis Pharma LLC. The article was to be written without any help from any third parties.

915222/HEOR/A4/03.18/2000

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. 2019. Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2019. Available at: www.goldcopd.org/ [Accessed January 25, 2019].
- World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Available at: http://www.who.int/gho/countries/rus/country_profiles/en/ [Accessed January 25, 2019].
- Гамбарян М.Г. Хронические респираторные заболевания и потребление табака. *Медицинский совет*. 2016; 17: 144–152. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-144-152.
- Juusela M., Pallasaho P., Ronmark E. et al. Dose-dependent association of smoking and bronchial hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1503–1512. DOI: 10.1183/09031936.00073712.
- Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. и др. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации. *Наркология*. 2018; 17 (3): 3–21.
- Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Андреева С.А. Гиперреактивность бронхов у курящих людей и ее коррекция с помощью форадила во время отказа от курения. *Пульмонология*. 2006; (5): 49–55.
- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
- Визель А.А. Индакатерол – новый бронхолитик с 24-часовым действием при ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2011; 4: 65–71.
- Moen M.D. Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2010; 70 (17): 2269–2280. DOI: 10.2165/11203960-000000000-00000.
- Donohue J.F., Betts K.A., Du E.X. et al. Comparative efficacy of long-acting β_2 -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 367–381. DOI: 10.2147/COPD.S119908.
- Tashkin D.P., Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2587–2601. DOI: 10.2147/COPD.S172240.
- Белевский А.С., Айсанов З.Р. Безопасная отмена ингаляционной глюкокортикостероидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2018; 1: 98–104.
- Miravittles M., Cosío B.G., Arnedillo A. et al. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2017; 18 (1):198. DOI: 10.1186/s12931-017-0682-y.
- Ye W., Guo X., Yang T., Han F. Systematic review of inhaled corticosteroid withdrawal effects in chronic obstructive pulmonary disease, and comparison with two “real-life” studies. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (7): 4565–4573. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.151.

Поступила 28.02.19

References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. 2019 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2019. Available at: www.goldcopd.org/ [Accessed January 25, 2019].
- World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Available at: http://www.who.int/gho/countries/rus/country_profiles/en/ [Accessed January 25, 2019].
- Gambaryan M.G. [Chronic respiratory disease and tobacco consumption]. *Meditsinskiy sovet*. 2016; 17: 144–152. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-144-152 (in Russian).
- Juusela M., Pallasaho P., Ronmark E. et al. Dose-dependent association of smoking and bronchial hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1503–1512. DOI: 10.1183/09031936.00073712.
- Chuchalin A.G., Sakharova G.M., Antonov N.S. [Nicotine dependence and nicotine withdrawal syndrome in adults. Clinical guidelines]. *Narkologiya*. 2018; 17 (3): 3–21 (in Russian).
- Chuchalin A.G., Antonov N.S., Sakharova G.M., Andreyeva S.A. [Bronchial hyperreactivity in smokers and treatment with Foradyl after quitting smoking]. *Pul'monologiya*. 2006; (5): 49–55 (in Russian).
- Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease” an Algorithm for Making a Clinical Decision]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
- Vizel' A.A. [Indacaterol is a novel 24-h acting bronchodilator for treatment of COPD] *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2011; 4: 65–71 (in Russian).
- Moen M.D. Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2010; 70 (17): 2269–2280. DOI: 10.2165/11203960-000000000-00000.
- Donohue J.F., Betts K.A., Du E.X. et al. Comparative efficacy of long-acting β_2 -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 367–381. DOI: 10.2147/COPD.S119908.
- Tashkin D.P., Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2587–2601. DOI: 10.2147/COPD.S172240.
- Belevskiy A.S., Aisanov Z.R. [Safe withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; 1: 98–104 (in Russian).
- Miravittles M., Cosío B.G., Arnedillo A. et al. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2017; 18 (1):198. DOI: 10.1186/s12931-017-0682-y.
- Ye W., Guo X., Yang T., Han F. Systematic review of inhaled corticosteroid withdrawal effects in chronic obstructive pulmonary disease, and comparison with two “real-life” studies. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (7): 4565–4573. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.151.

Received February 28, 2019