

Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов. Резолюция Совета экспертов

С.Н.Авдеев^{1,2} ✉, З.Р.Айсанов³, В.В.Архипов⁴, А.С.Белевский³, Н.И.Ильина⁵, О.М.Курбачева^{5,6}, Н.М.Ненашева⁴

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 2
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

В последнее время в Российской Федерации зарегистрированы новые препараты для лечения бронхиальной астмы (БА): фиксированные тройные комбинации, в состав которых входят ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), длительно действующие β_2 -агонисты и антихолинэргические препараты (ДДАХП), высокодозные комбинации беклометазона дипропионата (БДП) и формотерола (ФОРМ) в виде экстрамелкодисперсного (ЭМД) дозированного аэрозоля, который позволяет назначать больным 800 мкг ЭМД БДП и 24 мкг ФОРМ в сутки. Целью публикации резолюции Совета экспертов «Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов» явились сравнение возможных путей оптимизации терапии и предложение критериев выбора терапевтических альтернатив, исходя из клинических и фенотипических особенностей конкретного больного. **Заключение.** Если пациентам не удастся достичь контроля над БА (или у них отмечены обострения БА в течение последнего года) при альтернативной терапии на шаге 4, целесообразно перейти на режим поддерживающей терапии и устранения симптомов (*Maintenance And Reliever Therapy – MART*) с фиксированной комбинацией иГКС / ФОРМ и средними дозами иГКС в поддерживающей части режима. При плохом контроле у ряда пациентов, получающих альтернативную терапию средней дозой иГКС, вместо перевода на MART целесообразно рассмотреть увеличение дозы иГКС в составе комбинации иГКС / длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) или в составе тройной комбинации. Переключение на средне- или высокодозную тройную комбинацию особенно полезно для пациентов с фиксированной обструкцией и при сочетании БА с хронической обструктивной болезнью легких. У пациентов, которые нуждаются в высокодозной терапии, целесообразно рассмотреть назначение высоких доз иГКС при помощи ЭМД-комбинации БДП / ФОРМ (по 400 / 12 мкг утром и вечером). Пациенты, у которых использование MART в средней дозе иГКС не предотвращает обострение и не обеспечивает нормальные показатели спирометрии и / или хороший контроль над симптомами БА, на шаге 5 должна применяться MART в сочетании с антихолинэргическим препаратом. При недостаточной эффективности тройной терапии или высоких доз иГКС / ДДБА следует рассмотреть вопрос о подключении биологической терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фиксированные тройные комбинации, экстрамелкодисперсный аэрозоль.

Конфликт интересов: Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Совет экспертов проводился при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Къези Фармасьютикалс».

© Авдеев С.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Ненашева Н.М. Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов. Резолюция Совета экспертов. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 746–755. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-746-755

Choice of therapy for patients who do not achieve control over bronchial asthma on basic therapy with medium doses of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β_2 -agonists. Resolution of the Expert Council

Sergey N. Avdeev^{1,2} ✉, Zaurbek R. Aisanov³, Vladimir V. Arkhipov⁴, Andrey S. Belevskiy³, Natalya I. Ilyina⁵, Oksana M. Kurbacheva^{5,6}, Natalya M. Nenasheva⁴

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

² Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

⁵ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, Moscow, 115522, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

Abstract

Recently, new drugs for the treatment of bronchial asthma (BA) have been registered in the Russian Federation: fixed triple combinations, which include inhaled corticosteroids (ICS), long-acting β_2 -agonists (LABA) and anticholinergics, high-dose combinations of beclomethasone dipropionate (BDP) and formoterol (FORM) in the form of an extrafine metered-dose aerosol, which allows prescribing 800 mcg of extrafine BDP and 24 mcg of FORM per day. **The aim** of publishing the resolution of the Expert Council "Choice of therapy for patients who do not achieve control over bronchial asthma on basic therapy with medium doses of inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists" was to compare possible ways of therapy optimization and propose criteria for choosing therapeutic alternatives based on the individual clinical and phenotypic characteristics. **Conclusion.** If a patient does not achieve asthma control (or had asthma exacerbations over the past year) with alternative therapy at step 4, it is advisable to switch to a maintenance and relief therapy (MART) regimen with fixed combination of inhaled corticosteroids/formoterol and with medium doses of ICS in the maintenance part of the regimen. In patients with poor control on alternative therapy with a medium dose of ICS, it is advisable to consider increasing the dose of ICS as part of an ICS/LABA combination or as part of a triple combination instead of switching to MART. Switching to a medium- or high-dose triple combination is especially useful for patients with fixed obstruction and when bronchial asthma is combined with chronic obstructive pulmonary disease. In patients who require high-dose therapy, it is advisable to consider prescribing high doses of ICS using an extrafine combination of BDP/FORM (400/12 mcg in the morning and evening). If MART with a medium dose of ICS does not prevent exacerbations, provide normal spirometry results and/or good control of symptoms, MART in combination with an anticholinergic drug should be used at step 5. If triple therapy or high doses of ICS/LABA are insufficiently effective, biological therapy should be considered.

Key words: bronchial asthma, fixed triple combinations, extra fine aerosol.

Conflict of interest: The authors have not declared any conflict of interest.

Funding. The Expert Council was carried out with the support of Chiesi Pharmaceuticals Limited Liability Company.

© Avdeev S.N. et al., 2024

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Nenasheva N.M. Choice of therapy for patients who do not achieve control over bronchial asthma on basic therapy with medium doses of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β_2 -agonists. Resolution of the Expert Council. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 746–755 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-746-755

Примерно 80 % российских пациентов с бронхиальной астмой (БА) получают современные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) [1]. Несмотря на это, у значительной части пациентов не удается достичь приемлемого уровня контроля. Например, по результатам дополнительного анализа данных участников исследования НИКА-2 ($n = 922$) [2], получавших комбинированное лечение иГКС / ДДБА при средней дозе иГКС, показано, что у 55 % пациентов контроля над БА не достигнуто, еще у 22 % отмечен лишь частичный контроль. Таким образом, у 347 тыс. российских пациентов отсутствует контроль

над БА [3], они нуждаются в оптимизации терапии, т. к. недостаточный контроль над БА оборачивается чрезмерным использованием короткодействующих бронхолитических препаратов (37 % пациентов, принимавших участие в исследовании [1]), увеличением рисков госпитализаций и неблагоприятных исходов.

В последнее время в Российской Федерации зарегистрированы новые перспективные препараты, при применении которых следует ожидать оптимизации терапии БА:

- фиксированные тройные комбинации, в состав которых входят иГКС, ДДБА и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП)

и

- высокодозная комбинация беклометазона дипропионата (БДП) и формотерола (ФОРМ) в виде экстрамелкодисперсного (ЭМД) дозированного аэрозоля, который позволяет назначить больным 800 мкг ЭМД БДП и 24 мкг ФОРМ в сутки.

С точки зрения действующих федеральных клинических рекомендаций «Бронхиальная астма» [4] у пациентов с неконтролируемой БА применяется комбинация иГКС / ДДБА, при этом существуют 3 пути оптимизации терапии (до назначения биологической терапии):

- перевод пациентов на предпочтительную терапию фиксированной комбинацией иГКС / ФОРМ для поддерживающей терапии и устранения симптомов (MART – *Maintenance And Reliever Therapy*) в режиме единого ингалятора;
- увеличение дозы иГКС в составе комбинации иГКС / ДДБА (возможно в сочетании с назначением MART);
- переключение больного на прием тройной комбинации: иГКС / ДДБА + ДДАХП.

Целью публикации резолюции Совета экспертов «Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов» явились сравнение возможных путей оптимизации терапии и предложение критериев выбора терапевтических альтернатив, исходя из клинических и фенотипических особенностей конкретного больного.

Предпочтительная терапия (MART) и увеличение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов

Назначение фиксированной комбинации иГКС / ФОРМ в качестве препарата для устранения симптомов является преимущественным путем для достижения контроля над БА как с точки зрения международных рекомендаций (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention* [5], начиная с редакции 2019 г.), так и с точки зрения экспертов Российского Респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. Терапия иГКС / ФОРМ опирается на сильную доказательную базу, включая результаты нескольких метаанализов

более чем 20 исследований [6, 7]. Специалисты – аллергологи и пульмонологи – имеют большой опыт назначения иГКС / ФОРМ в качестве средства для устранения симптомов, но врачи общей практики несколько хуже информированы о современных стандартах терапии БА и реже используют MART в своей практике.

Первоначально в рамках режима MART применялись 2 оригинальных препарата, один из которых содержал будесонид (БУД), другой – БДП. Затем на рынке появился ряд воспроизведенных препаратов. Однако ни один из существующих сейчас препаратов не дает возможности назначать иГКС / ФОРМ в высокой дозе для базисной терапии (табл. 1). Единственным препаратом, содержащим ФОРМ, который может быть назначен в высокой дозе, является недавно одобренный в Российской Федерации ЭМД БДП / ФОРМ 200 / 6 мкг, однако применение такой дозы ограничено только базисным режимом с добавлением короткодействующего бронхолитического препарата для купирования симптомов.

Сложилась парадоксальная ситуация, при которой согласно международным и национальным рекомендациям на шаге 5 следует рассмотреть назначение иГКС / ФОРМ в высокой дозе в качестве поддерживающей терапии и низкой дозы иГКС / ФОРМ – для облегчения симптомов. Однако выполнить такую рекомендацию с применением набора одобренных препаратов невозможно, тем более что существует обоснованный запрет на одновременное назначение иГКС / ФОРМ по потребности с отличными от ФОРМ ДДБА в качестве базисной терапии [4, 5].

Сказанное также относится к рекомендациям по **сложной для терапии и тяжелой БА** согласно критериям Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (GINA – *Global INitiative for Asthma*. Box 3.26) [5], которые предусматривают переключение пациентов, получавших высокие дозы иГКС / ДДБА, на прием иГКС / ФОРМ для устранения симптомов без учета доступных для этого препаратов.

Применение тройной комбинации (в состав которой входит средняя доза иГКС и ФОРМ) в сочетании с низкой дозой иГКС / ФОРМ для облегчения симптомов ни теоретически, ни формально не противоречит имеющимся рекомендациям [4, 5], но при этом нельзя сослаться на клинические исследования,

Таблица 1
Дозы препаратов, содержащих ингаляционные глюкокортикостероиды / формотерол (Федеральные клинические рекомендации [4])

Table 1
Fixed-dose combinations of inhaled corticosteroids / formoterol (Federal Clinical Guidelines [4])

Параметр	Низкие дозы иГКС	Средние дозы иГКС	Высокие дозы иГКС	Примечание
БУД / ФОРМ (ПИ)	160 / 4.5 мкг утром и вечером + PRN	320 / 9 мкг утром и вечером + PRN	Нет	Общее число всех ингаляций не должно превышать 12 вдохов в сутки
БДП / ФОРМ (ЭМД ДАИ)	100 / 6 мкг утром и вечером + PRN	200 / 12 мкг утром и вечером + PRN	400 / 12 мкг утром и вечером	Максимальное число ингаляций по потребности – 6 вдохов в день

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БУД – будесонид; ПИ – порошковый ингалятор; ЭМД – экстрамелкодисперсный; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; БДП – беклометазона дипропионат; PRN (*pro re nata*) – по потребности, для облегчения симптомов.

по результатам которых изучалась бы эффективность такого сочетания препаратов. Также отсутствуют исследования, позволяющие сопоставить эффективность MART и эффективность тройной терапии в сочетании с короткодействующим бронхолитическим препаратом.

Таким образом, Советом экспертов констатируется, что на шагах 3–4 назначение MART является преимущественным путем для достижения контроля над БА. При этом в случае переключения больного на MART отмечаются лучшие результаты по профилактике обострений БА по сравнению с удвоением дозы иГКС в составе комбинации иГКС / ДДБА. По данным метаанализа основных исследований показано, что переключение больного на режим MART (без увеличения поддерживающей дозы иГКС) позволяет снизить число обострений на 32 % [6].

На шаге 5 MART может быть продолжена в средней дозе (поддерживающая терапия 640 мкг БУД или 400 мкг ЭМД БДП в сутки). Но эскалация дозы иГКС / ФОРМ до высокой, как это рекомендуется экспертами GINA на шаге 5, технически невозможна.

По данным исследований по использованию режима MART комбинация иГКС / ФОРМ никогда не назначалась в высокой поддерживающей дозе. Из множества исследований по применению MART только в одном (АНЕАД) сравнивалась эффективность БУД / ФОРМ в средней дозе + низкая доза по потребности с высокой дозой салметерола / флутиказона пропионата + тербуталин по потребности у пациентов ($n = 2\,304$) с тяжелой БА [7]. Продолжительность наблюдения составила 6 мес.

По результатам исследования АНЕАД не получено доказательств того, что при назначении MART увеличивается время до первого тяжелого обострения БА по сравнению с высокой дозой комбинированного препарата (первичная конечная точка). Между

группами в этом исследовании не отмечено различий в показателях функции легких или по количеству симптомов БА. Единственными преимуществами MART в этом исследовании оказались несколько меньшее число госпитализаций и относительно меньшая (на 21 %) нагрузка ГКС. Таким образом, при решении вопроса о преимуществе MART по сравнению с высокодозной комбинированной терапией на шаге 5 требуются дополнительные исследования.

С другой стороны, традиционные фиксированные комбинации доставляют в дыхательные пути ≤ 15 –20 % номинальной дозы иГКС [8–10]. Между тем переключение больного на иГКС в виде ЭМД аэрозоля позволяет увеличить активность препарата в 2,5 раза, но не за счет увеличения дозы, а за счет увеличения периферической депозиции [11]. Конечно, увеличение легочной депозиции в 1,5–2 раза приводит к некоторому увеличению системного действия ГКС, но этот эффект выражен значительно меньше по сравнению с увеличением системной экспозиции ГКС после удвоения дозы при переходе на следующий шаг терапии [12].

Наконец, далеко не всем больным с недостаточным контролем над БА может быть полезно увеличение дозы иГКС. По результатам дополнительного анализа исследования CAPTAIN [8] показано, что удвоение дозы иГКС (в составе комбинации с ДДБА) позволяет снизить число обострений и оказывает небольшое положительное влияние на функцию только у пациентов с относительно высоким уровнем эозинофилов в крови (рис. 1). По-видимому, увеличение дозы иГКС до высокой эффективно и оправдано с точки зрения польза / риск [13] только у пациентов с выраженными маркерами Т2-воспаления [14] в следующих случаях:

- эозинофилы крови > 150 кл. / мкл или $> 2\%$ – в мокроте;

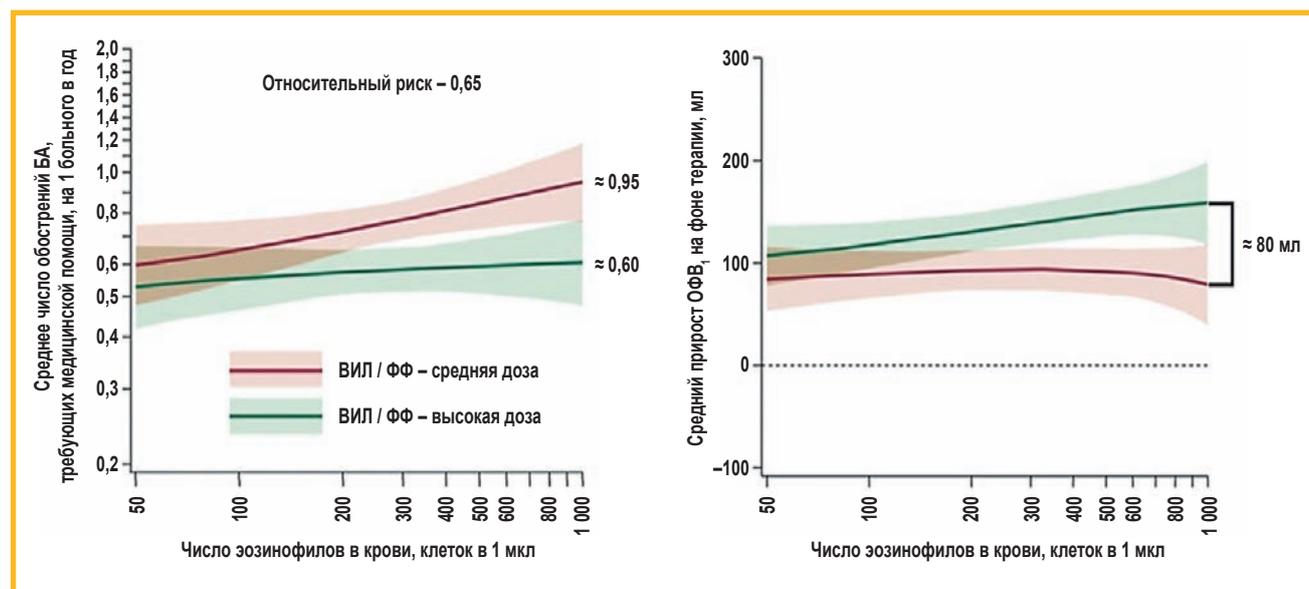


Рис. 1. Высокая доза ингаляционных глюкокортикостероидов обеспечивает терапевтические преимущества по сравнению со средней дозой только у пациентов с уровнем эозинофилов > 200 кл. / мкл [15]

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ВИЛ – вилантерол; ФФ – флутиказона фураат.

Figure 1. High dose inhaled corticosteroids provide therapeutic benefits over medium dose only in patients with eosinophil levels > 200 cells / μ l [15]

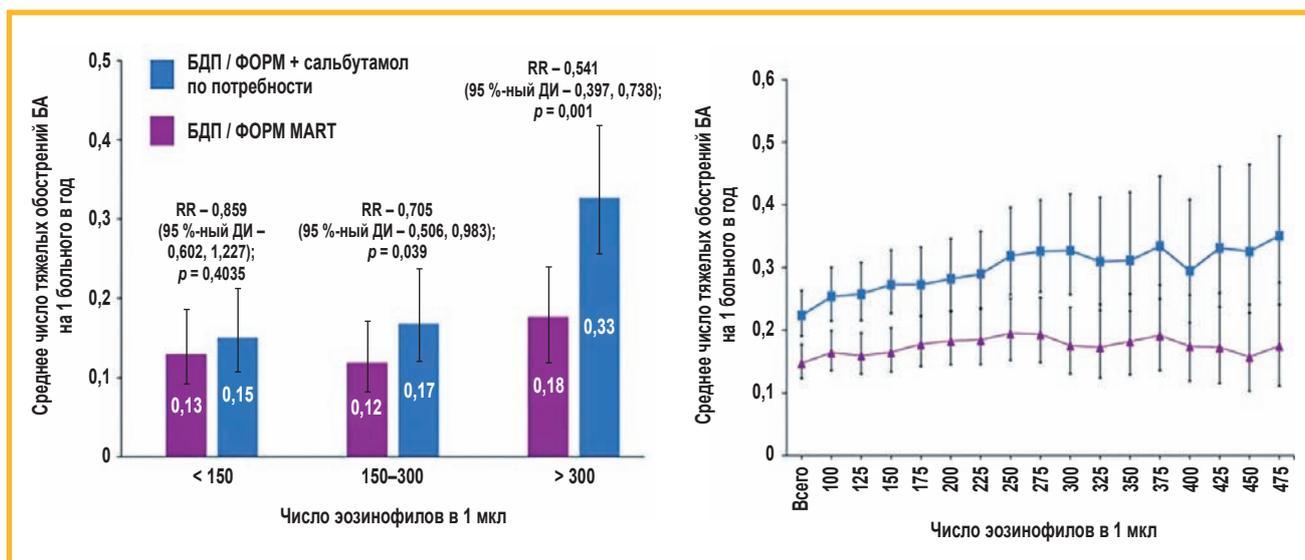


Рис. 2. Дополнительный эффект поддерживающей терапии и купирования симптомов по сравнению с обычной терапией ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующими β_2 -агонистами увеличивается по мере увеличения числа эозинофилов (исследование с участием пациентов с бронхиальной астмой ($n = 1\ 714$) с обострениями заболевания в анамнезе, несмотря на прием комбинированной терапии в дозе ≥ 500 мкг в сутки в пересчете на беклометазона дипропионат) [16]

Примечание: БА – бронхиальная астма; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; MART (Maintenance And Reliever Therapy) – назначение фиксированной комбинации ингаляционные глюкокортикостероиды / формотерол для поддерживающей терапии и устранения симптомов; ДИ – доверительный интервал; RR – снижение риска.

Figure 2. The additional maintenance and symptom relief benefit compared with conventional inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist therapy grows with increasing eosinophil counts (study of asthma patients ($n = 1\ 714$) with a history of exacerbations despite receiving combination therapy ≥ 500 mcg/day as beclomethasone dipropionate) [16]

- фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) ≥ 25 ppb;
- \pm высокий уровень общего иммуноглобулина (Ig) E.

Вероятно, уровень эозинофилов в периферической крови $> 150\text{--}200$ кл. / мкл и атопический фенотип являются простыми и точными симптомами Т2-БА, которые можно использовать при принятии решения о переключении больного на высокие дозы иГКС [15].

С другой стороны, у пациентов, получающих низкие или средние дозы комбинированных препаратов, при использовании MART обеспечивается существенное снижение числа обострений по сравнению с альтернативным режимом [6], причем по мере уве-

личения числа эозинофилов профилактическое влияние MART на риск обострений только усиливается (рис. 2).

Добавление антихолинергического препарата – перевод на тройную терапию

В настоящее время в Российской Федерации одобрены 3 препарата для терапии БА с помощью тройной комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП: 2 препарата – в виде порошковых ингаляторов (ПИ), 1 – в виде ЭМД дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) (табл. 2). Все эти препараты, согласно отечественным клиническим рекомендациям, относятся к шагу 5 те-

Таблица 2
Тройные комбинации, одобренные в Российской Федерации для терапии пациентов с бронхиальной астмой (по материалам, изложенным в инструкциях по медицинскому применению)

Table 2
Triple combinations approved in the Russian Federation for the treatment of patients with asthma (based on materials presented in the instructions for medical use)

Препарат	БДП / ГЛИ / ФОРМ	ВИЛ / УМЕ / ФФ	ГЛИ / ИНД / МФ
Дозы компонентов, мкг	100–10–6	25–62,5–100 / 200	50–150–80 / 160
Суточная доза иГКС [5]	Средняя (средняя / высокая)	100 мкг – низкая / средняя доза; 200 мкг (высокая доза)	80 мкг – средняя доза, 160 мкг – высокая доза
Режим назначения	По 2 ингаляции 2 раза в день	1 раз в день	1 раз в день
Показания по инструкции	Отсутствие контроля на средней дозе иГКС / ДДБА + ≥ 1 обострения за год	Поддерживающая терапия БА у лиц 18 лет и старше	Отсутствие контроля на средней или высокой дозах иГКС / ДДБА + ≥ 1 обострения за год
Устройство доставки	ДАИ (ЭМД аэрозоль)	ПИ Эллипта	ПИ Бризхалер

Примечание: БДП – беклометазона дипропионат; ГЛИ – гликопирроний; ФОРМ – формотерол; ВИЛ – вилантерол; УМЕ – умеклидиний; ФФ – флутиказона фураат; ИНД – индакатерол; МФ – мометазона фураат; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ЭМД – экстрамелкодисперсный; ПИ – порошковый ингалятор.

рапии БА. По данным клинических рекомендаций не отмечено решительного предпочтения фиксированных тройных комбинаций в одном ингаляторе по сравнению с назначением иГКС / ДДБА в сочетании с ДДАХП, хотя в пользу фиксированных комбинаций свидетельствуют результаты клинических исследований [14]. Кроме того, применение одного ингалятора вместо двух более удобно для пациентов [17].

Преимущества тройной терапии были хорошо изучены по данным 20 клинических исследований у взрослых и детей. По результатам метаанализа [18] показано, что при добавлении ДДАХП к терапии иГКС / ДДБА снижается риск тяжелых обострений (относительный риск – 0,83; 95%-ный доверительный интервал – 0,77–0,90) и в среднем на 80 мл увеличивается объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (табл. 3).

Однако влияние тройной терапии на уровень контроля над БА оказалось вне поля зрения всех крупных исследований, которые были сосредоточены на спирометрии и риске обострений. По имеющимся данным показано скромное и недостоверное влияние тройной терапии на уровень контроля над БА. Также тройная терапия, по-видимому, не оказывает влияния на риск летальных исходов или это влияние не удалось определить из-за относительной редкости фатальных событий по данным 7 рандомизированных клинических исследований.

Тройная терапия хорошо переносится больными, при этом не отмечено увеличения числа серьезных

нежелательных явлений, но выявлено 65%-ное повышение числа жалоб на ощущение сухости во рту [20].

В противоположность увеличению дозы иГКС и режиму MART отмечено, что клинический эффект добавления ДДАХП практически не зависит от уровня эозинофилов (рис. 3).

Согласно положениям федеральных рекомендаций по БА, тройная терапия указана в качестве терапии шага 5 как для **предпочтительного**, так и для **альтернативного** путей [4]. Наряду с тремя фиксированными тройными комбинациями в федеральных рекомендациях фигурирует свободная комбинация иГКС / ДДБА + тиотропия бромид в жидкостном ингаляторе Респимат (в разделе «**Предпочтительная терапия**»).

Согласно GINA, тройную терапию следует рассмотреть в случаях, когда БА не контролируется средними или высокими дозами иГКС / ДДБА, прежде чем перейти к биологической терапии или назначению ГКС внутрь. Причем у пациентов с обострениями, получающих низкие дозы иГКС / ДДБА, следует в первую очередь увеличить дозу иГКС как минимум до средней и только затем рассмотреть перевод на тройную терапию [4].

GINA не исключается применение тройной терапии в качестве базисной и в дополнение к этой терапии – комбинации иГКС / ФОРМ для устранения симптомов, но при этом в состав тройной комбинации в качестве ДДБА должен входить ФОРМ, а иГКС должен быть одним и тем же в составе обеих комбинаций. Таким образом, назначение комбинации

Таблица 3

Результаты исследований использования терапии тройными комбинациями у пациентов с бронхиальной астмой [19]

Table 3

Results of studies of triple combination therapy in patients with asthma [19]

Параметр	БДП / ГЛИ / ФОРМ	ВИЛ / УМЕ / ФФ	ГЛИ / ИНД / МФ
Число основных исследований с участием пациентов с БА	2	1	2
Исследование (число пациентов)	TRIMARAN (n = 1 155), TRIGGER (n = 1 437)	CAPTAIN (n = 2 439)	ARGON (n = 1 426), IRIDIUM (n = 3 292)
Главная(-ые) конечные точки	ОФВ ₁ и число обострений, тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА	ОФВ ₁ , тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА	ОФВ ₁ , тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА; качество жизни (пол- inferiority) фиксированная тройная комбинация vs САЛМ / ФП + ТИО
Спирометрия:			
• тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА	Достоверно более высокий уровень ОФВ ₁ , мл: +57–73	+92–110	+66–119
• тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА + ТИО	Не изучалось	Не изучалось	Достоверно более высокий уровень пиковой скорости выдоха (p = 0,006)
Обострения БА:			
• тройная терапия vs иГКС / ФОРМ / ДДБА	0,85 (p = 0,033)	Нет отличий	На 21 % меньше обострений (p = 0,016)
• тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА + ТИО	Нет отличий	Не изучались	На 49 % меньше тяжелых обострений (p = 0,042)
Симптомы БА	Меньше в группе тройной терапии	Не изучались	Не изучались
Качество жизни	Не изучалось	Нет отличий (тройная терапия vs иГКС / ФОРМ / ДДБА)	Нет отличий (фиксированная vs свободная тройная терапия)

Примечание: БДП – беклометазона дипропионат; ГЛИ – гликопирроний; ФОРМ – формотерол; ВИЛ – вилантерол; УМЕ – умеклидиний; ФФ – флутиказона фураат; ИНД – индакатерол; МФ – мометазона фураат; САЛМ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат; ТИО – тиотропия бромид; БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ПИ – порошковый ингалятор; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты.

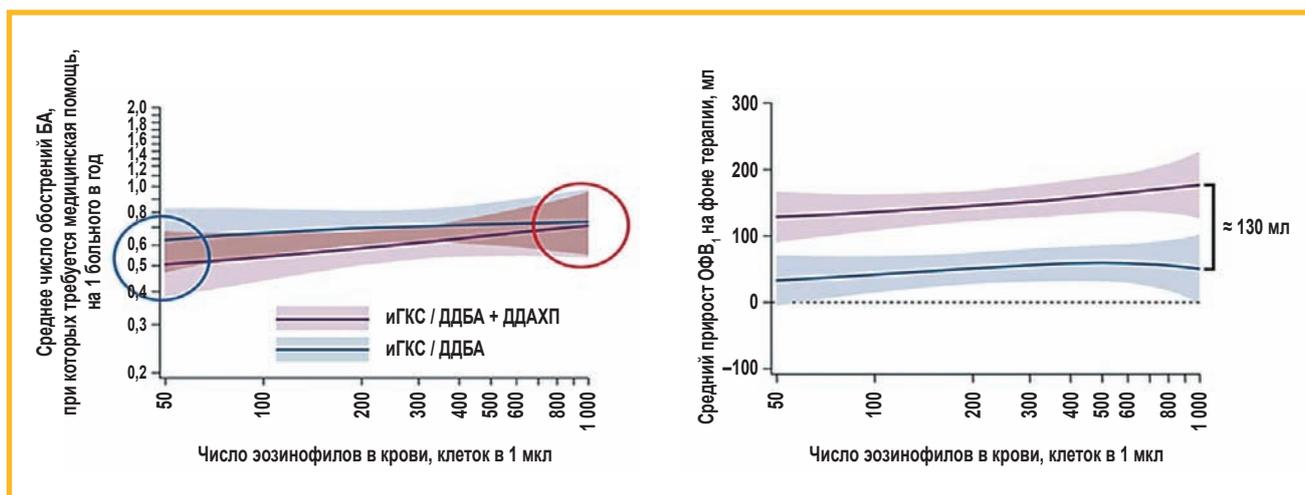


Рис. 3. Эффект добавления длительно действующего антихолинергического препарата к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующими β_2 -агонистами не зависит от уровня эозинофилов [21]
 Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты.

Figure 3. The effect of adding an anticholinergic drug to inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist therapy is independent of eosinophil levels [21]

БДП / ГЛИ / ФОРМ (ЭМД дозированный аэрозоль) по 200 / 20 / 12 мг 2 раза в сутки можно комбинировать с применением БДП / ФОРМ (100 / 6 мкг) в виде ЭМД ДАИ для облегчения симптомов.

Помимо рекомендаций GINA, предложено несколько публикаций, отражающих точку зрения известных экспертов на назначение тройных комбинаций. Например, *A. Agusti et al.* в систематическом обзоре подчеркивается, что в случае отсутствия у больного выраженных маркеров Т2-воспаления перевод на среднедозовую по иГКС тройную комбинацию будет более эффективен и безопасен по сравнению с увеличением дозы иГКС. Также отмечено, что на тройную комбинацию целесообразно переводить пациентов, у которых контроль над БА достигался на высоких дозах иГКС / ДДБА с целью снижения дозы иГКС и риска, связанного с их длительным приемом [22].

Также существует точка зрения, согласно которой выбор тройных комбинаций может осуществляться на основании т. н. *treatable traits* (у этого термина пока нет общепринятого перевода на русский язык, очень приблизительно этот термин можно обозначить как черты заболевания, на которые можно воздействовать терапией (подающиеся лечению черты) [23]) – отдельные симптомы или лабораторные показатели, которые позволяют предсказать хороший ответ на определенную терапию, например, высокий уровень эозинофилов является предиктором хорошего ответа на ГКС. В 2022 г. *M. Cazzola et al.* предложен следующий перечень *treatable traits* для тройных комбинаций:

- ограничение воздушного потока (показатель соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких < 0,7);
- гиперсекреция слизи;
- нейтрофильное воспаление дыхательных путей (не-Т2-БА);
- поражение мелких дыхательных путей;
- ожирение.

Перечисленные черты указывают на высокую потенциальную эффективность тройных комбинаций. При этом перечень *treatable traits* остается открытым и может быть дополнен новыми исследованиями. Авторами концепции подчеркивается, что она подходит ко всему спектру БА, а не ограничена только тяжелыми случаями на шаге 5 терапии.

Заключение Совета экспертов

Обсудив ситуацию, связанную с недостаточным контролем над БА и трудностями при назначении оптимальной фармакотерапии на шагах 4–5 GINA, члены Совета пришли к следующим заключениям (рис. 4):

- больных, получающих альтернативную терапию на шаге 4 и не достигших контроля над БА (либо с историей обострений БА за последний год), целесообразно перевести на режим MART средней дозой иГКС в поддерживающей части режима, поскольку это снизит риск обострений и позволит избежать чрезмерного применения короткодействующих бронхолитических препаратов;
- у ряда пациентов с плохим контролем над БА (неудачный опыт MART, трудности, связанные с изменением режима терапии, эозинофилия > 300 кл. / мкл), получающих альтернативную терапию со средней дозой иГКС, вместо перевода на MART целесообразно рассмотреть увеличение дозы иГКС в составе комбинации иГКС / ДДБА или
- в составе тройной комбинации. Переключение на средне- или высокодозовую тройную комбинацию особенно показано для пациентов с фиксированной обструкцией и при сочетании БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (возможность MART у пациентов с ХОБЛ не доказана в ходе клинических исследований);
- у пациентов, которые нуждаются в высокодозной терапии, целесообразно рассмотреть назначение

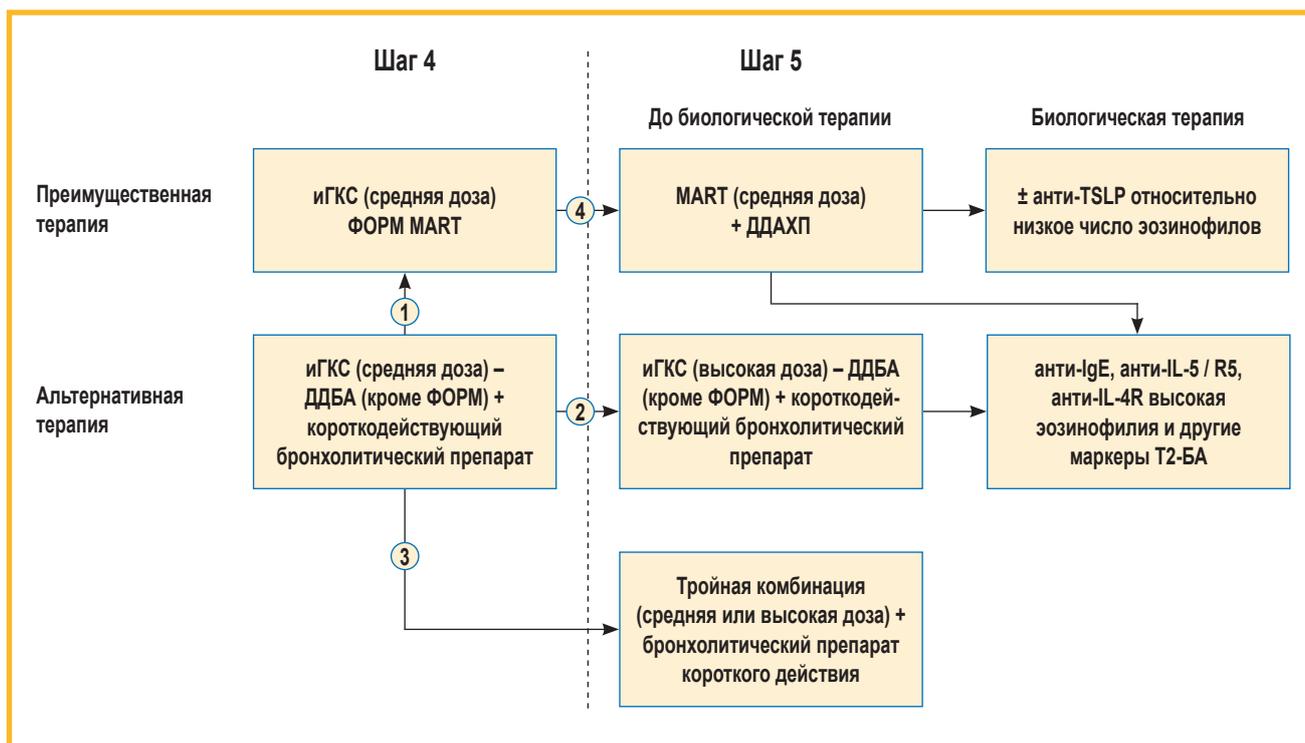


Рис. 4. Заключение Совета экспертов

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ФОРМ – формотерол; MART (*Maintenance and Reliever Therapy*) – режим поддерживающей терапии и купирования симптомов; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

Figure 4. Conclusion of the Expert Council

высоких доз иГКС при помощи ЭМД комбинации БДП / ФОРМ (по 400 / 12 мкг утром и вечером). В этом случае высокая легочная депозиция позволяет в 2–2,5 раза снизить дозы иГКС без ущерба для клинической эффективности;

- у тех больных, у которых использование MART в средней дозе иГКС не предотвращает обострения, не обеспечивает нормальный уровень спирографии и / или хороший контроль над симптомами, на шаге 5 следует использовать MART в сочетании с антихолинергическим препаратом (фиксированная тройная комбинация БДП / ГЛИ / ФОРМ + БДП / ФОРМ для облегчения терапии или MART + тиотропия бромид в жидкостном ингаляторе Респимат);
- при недостаточной эффективности тройной терапии или высоких доз иГКС / ДДБА следует рассмотреть вопрос о подключении биологической терапии (см. рис. 4).

иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИНД – индакатерол

МФ – мометазона фураат

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПИ – порошковый ингалятор

САЛМ – салметерол

ТИО – тиотропия бромид

УМЕ – умеклидиний

ФОРМ – формотерол

ФП – флутиказона пропионат

ФФ – флутиказона фураат

ЭМД – экстрамелкодисперсный

MART (*Maintenance And Reliever Therapy*) – назначение фиксированной комбинации ингаляционные глюкокортикостероиды / формотерол для поддерживающей терапии и устранения симптомов

PRN (*pro re nata*) – по потребности, для облегчения симптомов

RR – снижение риска

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

БДП – беклометазона дипропионат

БУД – будесонид

ВИЛ – вилантерол

ГЛИ – гликопирроний

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

ДДАХП – длительно действующий антихолинергический препарат

ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты

Литература

1. Avdeev S., Voznesenskiy N., Boldina M. et al. SABA overuse in Russia – burden and possible causes: an analysis of the Russian population in the SABINA III (SABA use IN Asthma) study. *J. Asthma Allergy*. 2022; 15: 371–379. DOI: 10.2147/jaa.s350393.
2. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β -агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626.

3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 551–561. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561.
4. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма (проект). 2024. Доступно на: raaci.ru/education/clinic_recomendations/1065.html [Дата обращения: 11.04.24].
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: April 11, 2024].
6. Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E. et al. Association of Inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018; 319 (14): 1485–1496. DOI: 10.1001/jama.2018.2769.
7. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J. et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir. Med.* 2007; 101 (12): 2437–2446. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.07.014.
8. Watz H., Barile S., Guastalla D. et al. Targeting the small airways with Inhaled corticosteroid/long-acting beta agonist dry powder inhalers: a functional respiratory imaging study. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2021; 34 (5): 280–292. DOI: 10.1089/jamp.2020.1618.
9. Iwanaga T., Kozuka T., Nakanishi J. et al. Aerosol deposition of inhaled corticosteroids/long-acting β 2-agonists in the peripheral airways of patients with asthma using functional respiratory imaging, a novel imaging technology. *Pulm. Ther.* 2017; 3 (1): 219–231. DOI: 10.1007/s41030-017-0036-4.
10. Leach C.L., Kuehl P.J., Chand R. et al. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (3): 195–200. DOI: 10.1016/j.anai.2012.01.010.
11. Busse W.W., Brazinsky S., Jacobson K. et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (6): 1215–1222. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70016-3.
12. Thorsson L. Influence of inhaler systems on systemic availability, with focus on inhaled corticosteroids. *J. Aerosol. Med.* 1995; 8 (Suppl. 3): S29–36. DOI: 10.1089/jam.1995.8.suppl_3.s-29.
13. Beasley R., Harper J., Bird G. et al. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (12): 1471–1477. DOI: 10.1164/rccm.201810-1868ci.
14. Ray A., Oriss T.B., Wenzel S.E. Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308 (2): L130–140. DOI: 10.1152/ajplung.00070.2014.
15. Lee L.A., Bailes Z., Barnes N. et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (1): 69–84. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30389-1.
16. Brusselle G., Nicolini G., Santoro L. et al. BDP/formoterol MART asthma exacerbation benefit increases with blood eosinophil level. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (1): 2004098. DOI: 10.1183/13993003.040982020.
17. Jauernig J., Fiebich K., Singh D. et al. Dose delivery characteristics and lung deposition of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate (IND/GLY/MF) and IND/MF via Breezhaler® device: An Alberta Idealised Throat (AIT) evaluation. *Eur. Respir. J.* 2022; 60: 2074. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.2074.
18. Price D., Chrystyn H., Kaplan A. et al. Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2012; 4 (4): 184–191. DOI: 10.4168/aaair.2012.4.4.184.
19. Wechsler M.E., Oppenheimer J.J. Open-inhaler versus single-inhaler triple therapy (long-acting muscarinic antagonist, inhaled corticosteroid, and long-acting β 2-agonist) in asthma patients: a narrative review. *J. Asthma*. 2023; 60 (9): 1633–1645. DOI: 10.1080/02770903.2023.2188556.
20. Kim L.H.Y., Saleh C., Whalen-Browne A. et al. Triple vs dual Inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021; 325 (24): 2466–2479. DOI: 10.1001/jama.2021.7872.
21. Agusti A., Fabbri L., Lahousse L. et al. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy*. 2022; 77 (4): 1105–1113. DOI: 10.1111/all.15076.
22. Papi A., Fano R., Pavord I. et al. From treatable traits to GETomics in airway disease: moving towards clinical practice. *Eur. Respir. Rev.* 2024; 33 (171): 230143. DOI: 10.1183/16000617.0143-2023.
23. Cazzola M., Braido F., Calzetta L. et al. The 5T approach in asthma: Triple Therapy Targeting Treatable Traits. *Respir. Med.* 2022; 200: 106915. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106915.

Поступила: 09.09.24
Принята к печати: 27.09.24

References

1. Avdeev S., Voznesenskiy N., Boldina M. et al. SABA overuse in Russia – burden and possible causes: an analysis of the Russian population in the SABINA III (SABA use IN Asthma) study. *J. Asthma Allergy*. 2022; 15: 371–379. DOI: 10.2147/jaa.s350393.
2. Arkhipov V.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. [Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626 (in Russian).
3. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015 – 2019)]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 551–561. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561 (in Russian).
4. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. [Clinical guidelines: Bronchial asthma (draft)]. 2024. Available at: raaci.ru/education/clinic_recomendations/1065.html [Accessed: April 11, 2024] (in Russian).
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: April 11, 2024].
6. Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E. et al. Association of Inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018; 319 (14): 1485–1496. DOI: 10.1001/jama.2018.2769.
7. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J. et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir. Med.* 2007; 101 (12): 2437–2446. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.07.014.
8. Watz H., Barile S., Guastalla D. et al. Targeting the small airways with Inhaled corticosteroid/long-acting beta agonist dry powder inhalers: a functional respiratory imaging study. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2021; 34 (5): 280–292. DOI: 10.1089/jamp.2020.1618.
9. Iwanaga T., Kozuka T., Nakanishi J. et al. Aerosol deposition of inhaled corticosteroids/long-acting β 2-agonists in the peripheral airways of patients with asthma using functional respiratory imaging, a novel imaging technology. *Pulm. Ther.* 2017; 3 (1): 219–231. DOI: 10.1007/s41030-017-0036-4.
10. Leach C.L., Kuehl P.J., Chand R. et al. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (3): 195–200. DOI: 10.1016/j.anai.2012.01.010.
11. Busse W.W., Brazinsky S., Jacobson K. et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (6): 1215–1222. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70016-3.
12. Thorsson L. Influence of inhaler systems on systemic availability, with focus on inhaled corticosteroids. *J. Aerosol. Med.* 1995; 8 (Suppl. 3): S29–36. DOI: 10.1089/jam.1995.8.suppl_3.s-29.
13. Beasley R., Harper J., Bird G. et al. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (12): 1471–1477. DOI: 10.1164/rccm.201810-1868ci.
14. Ray A., Oriss T.B., Wenzel S.E. Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308 (2): L130–140. DOI: 10.1152/ajplung.00070.2014.
15. Lee L.A., Bailes Z., Barnes N. et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients

- with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (1): 69–84. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30389-1.
16. Brusselle G., Nicolini G., Santoro L. et al. BDP/formoterol MART asthma exacerbation benefit increases with blood eosinophil level. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (1): 2004098. DOI: 10.1183/13993003.040982020.
 17. Jauernig J., Fiebich K., Singh D. et al. Dose delivery characteristics and lung deposition of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate (IND/GLY/MF) and IND/MF via Breezhaler® device: An Alberta Idealised Throat (AIT) evaluation. *Eur. Respir. J.* 2022; 60: 2074. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.2074.
 18. Price D., Chrystyn H., Kaplan A. et al. Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2012; 4 (4): 184–191. DOI: 10.4168/aaair.2012.4.4.184.
 19. Wechsler M.E., Oppenheimer J.J. Open-inhaler versus single-inhaler triple therapy (long-acting muscarinic antagonist, inhaled corticosteroid, and long-acting β_2 -agonist) in asthma patients: a narrative review. *J. Asthma.* 2023; 60 (9): 1633–1645. DOI: 10.1080/02770903.2023.2188556.
 20. Kim L.H.Y., Saleh C., Whalen-Browne A. et al. Triple vs dual Inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2021; 325 (24): 2466–2479. DOI: 10.1001/jama.2021.7872.
 21. Agusti A., Fabbri L., Lahousse L. et al. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy.* 2022; 77 (4): 1105–1113. DOI: 10.1111/all.15076.
 22. Papi A., Faner R., Pavord I. et al. From treatable traits to GETomics in airway disease: moving towards clinical practice. *Eur. Respir. Rev.* 2024; 33 (171): 230143. DOI: 10.1183/16000617.0143-2023.
 23. Cazzola M., Braido F., Calzetta L. et al. The 5T approach in asthma: Triple Therapy Targeting Treatable Traits. *Respir. Med.* 2022; 200: 106915. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106915.

Received: September 09, 2024

Accepted for publication: September 27, 2024

Информация об авторах / Authors Information

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

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

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-code: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-code: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

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

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arkipov@gmx.us (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образова-

тельного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-код: 7313-8885, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University”, of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN: 7313-8885, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Ильина Наталья Ивановна — д. м. н., профессор, заместитель директора по клинической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 617-08-00; e-mail: instimmun@yandex.ru (SPIN-code: 6715-5650; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>)

Natalya I. Ilyina, Doctor of Medicine, Professor, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 617-08-00; e-mail: instimmun@yandex.ru (SPIN-code: 6715-5650; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>)

Курбачева Оксана Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства; доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, Federal state budgetary educational institution of higher education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Ненасшева Наталия Михайловна — д. м. н., заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>)

Natalya M. Nenashcheva, Doctor of Medicine, Head of the Department of Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>)

Участие авторов

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ненасшева Н.М. — концепция и дизайн статьи
Авдеев С.Н., Архипов В.В. — написание текста
Белевский А.С., Ильина Н.И., Курбачева О.М. — утверждение окончательного варианта статьи

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Nenashcheva N.M. — concept and design of the article
Avdeev S.N., Arkhipov V.V. — text writing
Belevskiy A.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M. — approval of the final version of the article.

All authors made significant contributions to the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.