

Алгоритм отмены ингаляционных кортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Региональное совещание экспертов

Профессор И.В. Лещенко^{1,2}, к.м.н. В.Н. Антонов³, к.м.н. Е.В. Близнякова⁴, к.м.н. Е.В. Блинова³, профессор И.В. Демко⁵, профессор Г.Л. Игнатова³, к.м.н. И.Р. Криночкина⁴, В.И. Косолапова⁶, профессор Л.М. Куделя⁷, к.м.н. Е.В. Ливерко⁴, к.м.н. О.В. Масалкина⁸, к.м.н. Е.А. Медведский², к.м.н. Н.М. Трифанова², профессор И.Н. Трофименко⁹, к.м.н. Р.Б. Хасанова⁸, профессор Б.А. Черняк⁹, к.м.н. Н.А. Эсаулова²

¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

²ООО МО «Новая больница», Екатеринбург

³ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

⁴ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

⁵ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

⁶ГБУ «КОКБ», Курган

⁷ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

⁸ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь

⁹ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Иркутск

РЕЗЮМЕ

Алгоритм лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) подразумевает, что все пациенты с ХОБЛ должны получать длительнодействующие антихолинергические бронходилататоры (ДДАХ), длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА) либо сочетания этих препаратов в качестве базисной терапии. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) показаны ограниченной группе пациентов с ХОБЛ и имеют ряд противопоказаний. Определены четкие показания к применению ИГКС в качестве двойной терапии в сочетании с ДДБА либо тройной терапии дополнительно в сочетании с ДДАХ. ИГКС в сочетании с ДДБА назначаются больным с ХОБЛ в случаях повторяющихся в течение года неинфекционных обострений на фоне лечения ДДБА при анамнестических указаниях или наличии бронхиальной астмы и/или количестве эозинофилов крови вне обострения >300 кл./мкл. Разработан алгоритм отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ в связи с развитием осложнений в результате длительной терапии ИГКС и наличием доказательств преимущества или равнозначного эффекта ДДБА в сравнении с ИГКС-терапией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительнодействующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды, алгоритм отмены.

Для цитирования: Лещенко И.В., Антонов В.Н., Близнякова Е.В. и др. Алгоритм отмены ингаляционных кортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Региональное совещание экспертов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;9(1):4–8.

ABSTRACT

Algorithm for cancelling inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Regional Meeting of Experts I.V. Leshchenko^{1,2}, V.N. Antonov³, E.V. Bliznyakova⁴, E.V. Blinova³, I.V. Demko⁵, G.L. Ignatova³, I.R. Krinochkina⁴, V.I. Kosolapova⁶, L.M. Kudelya⁷, E.V. Liverko⁴, O.V. Masalkina⁸, E.M. Medvedskiy², N.M. Trifanova², I.N. Trofimenko⁹, R.B. Khasanova⁸, B.A. Chernyak⁹, N.A. Esaulova²

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg

²LLC "New Hospital", Ekaterinburg

³South Ural State Medical University, Chelyabinsk

⁴Tumen State Medical University

⁵Krasnoyarsk State Medical University named after V.F.Voino-Yasenetsky

⁶Kurgan Regional Clinical Hospital

⁷Novosibirsk State Medical University

⁸Perm State Medical University named after E. A. Wagner

⁹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, the branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

A treatment algorithm for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) implies that all patients with COPD should receive long-acting anticholinergic bronchodilators, long-acting β_2 -agonists, or a combination of these drugs as the basic therapy. Inhaled corticosteroids (IHCs) are indicated for a limited group of patients with COPD and have a number of contraindications. Clear indications for the IHCs use as dual therapy in combination with long-acting β_2 -agonists, or as triple therapy in addition to long-acting anticholinergic bronchodilators combination, were determined. IHCs in combination with long-acting bronchodilators are prescribed for patients with COPD in cases of non-

infectious exacerbations recurring during the year in frames of treatment with long-acting bronchodilators with anamnestic indications or the presence of bronchial asthma and/or the eosinophil number in the blood test without exacerbation >300 cells/ μ l. Algorithm for IHC cancellation has been developed for patients with COPD due to several causes: complications development as a result of IHC prolonged treatment; evidence of the benefits or equivalent effects of long-acting bronchodilators compared to inhaled corticosteroid-containing therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting bronchodilators, inhaled corticosteroids, algorithm for cancelling.

For citation: Leshchenko I.V., Antonov V.N., Bliznyakova E.V. et al. Algorithm for cancelling inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Regional Meeting of Experts. RMJ. Medical Review. 2019;9(1):4–8.

Актуальность алгоритма отмены ингаляционных кортикостероидов при хронической обструктивной болезни легких

Алгоритм лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) подразумевает назначение всем пациентам длительнодействующих бронходилататоров (ДДБД) в качестве базисной терапии [1, 2]. В свою очередь, терапия, содержащая ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), показана определенной группе пациентов с ХОБЛ [1, 2]. Согласно современным международным и отечественным рекомендациям по ХОБЛ вопрос о включении ИГКС в терапию ХОБЛ рассматривается при повторных обострениях в течение года, в т. ч. требующих хотя бы одной госпитализации и назначения системных стероидов и/или антибиотиков [1, 2]. В этом случае предпочтение в реальной клинической практике отдается тройной комбинации: ИГКС/длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА) + длительнодействующие антихолинергетики (ДДАХ). Анализ структуры лекарственных средств, применяемых для базисной терапии ХОБЛ, проведенный в Екатеринбурге, показал, что при среднетяжелом течении заболевания ИГКС назначались в 19,6% случаев, а при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ — в 57,9% случаев, причем у больных с постбронходилататорным значением объема форсированного выдоха (ОФВ₁) <50% от должной величины в более чем 90% случаев — в составе тройной комбинации [3].

Необходимость ограничения ИГКС при ХОБЛ связана прежде всего с тем, что при их длительном применении развиваются нежелательные явления (НЯ), в т. ч. серьезные: местные (охриплость голоса, дисфония, орофарингеальный кандидоз) и системные (пневмония, инфекционный обострения ХОБЛ, туберкулез легких, микобактериоз легких нетуберкулезной природы, рецидивирующие язвенные кровотечения, гипергликемия и потеря контроля сахарного диабета).

Влияние длительнодействующих бронходилататоров на активность нейтрофилов при ХОБЛ

Из определения ХОБЛ следует, что характерной особенностью заболевания является прогрессирующее ограничение воздушного потока вследствие хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани, отражением которого служит повышение количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов, в частности CD8⁺-клеток [1]. В этом контексте представляет интерес исследование М. Profita et al., в котором показано влияние ДДБД на активность нейтрофилов у больных ХОБЛ [4]. В этом исследовании представлены доказательства снижения активности нейтрофилов, а именно подавление адгезии, в результате синергического действия фиксированной

комбинации тиотропия бромид/олодате́рола¹ (ТИО/ОЛО) (рис. 1) [4].

Создание алгоритма отмены ИГКС у пациентов, получающих медикаментозную терапию, включающую данную группу препаратов, небезосновательно. В этой связи рассмотрим результаты некоторых исследований, посвященных сравнительной оценке фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА и ИГКС в составе тройных комбинаций по сравнению с ДДБД у больных ХОБЛ.

Сравнительная оценка фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА и ДДБА/ДДАХ

Эффективность ИГКС/ДДБА и ДДБА/ДДАХ по влиянию на развитие обострений ХОБЛ изучена в исследовании FLAME [5]. Показано, что ДДАХ/ДДБА превосходили ИГКС/ДДБА по снижению среднегодовой частоты всех обострений (на 11%) вне зависимости от уровня эозинофилов крови (при использовании 2% границы по уровню эозинофилов), а также значительно увеличивали время до первого обострения (снижение риска на 16%) [5]. Следует подчеркнуть, что подавляющее большинство больных в исследовании FLAME составляли пациенты группы D (74,8% по классификации GOLD 2011) с числом обострений не более одного в год (80,6% больных) [5]. Последующий анализ показал, что эффект ИГКС/ДДБА по влиянию на число обострений не отличался от эффекта ДДБА/ДДАХ у пациентов с высокой эозинофилией ($\geq 3\%$ или ≥ 150 кл./мкл), что заслуживает внимания при решении вопроса о назначении ИГКС [6].

Немаловажно ответить на вопрос, каково влияние легких двойных бронходилататоров и ИГКС/ДДБА на функциональные показатели. В этом отношении приводим положительные результаты исследования ENERGITO, кото-

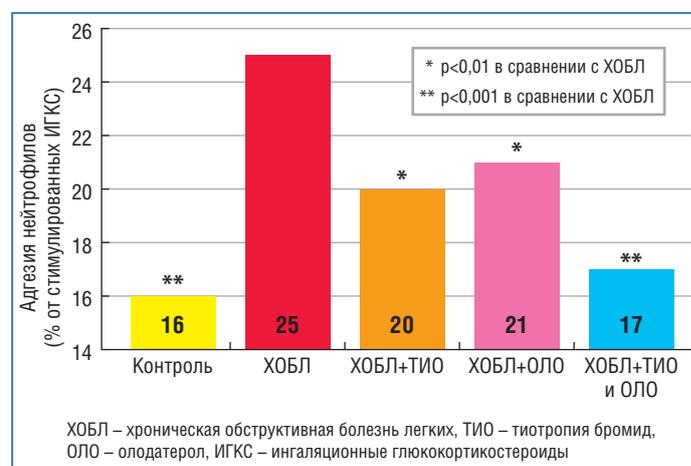


Рис. 1. Синергическое действие тиотропия бромид и олодате́рола, подавляющее адгезию нейтрофилов

¹ «/» — фиксированная комбинация нескольких действующих веществ в одном ингаляторе.

рые показали, что фиксированная комбинация ТИО/ОЛО превзошла по эффективности комбинацию флутиказон/сальметерол (ФЛ/САЛ), независимо от суточной дозы ФЛ (500 мкг/сут или 1000 мкг/сут), вызвав достоверный прирост ОФВ₁ как в первые 12 ч, так и в течение 24 ч, а разница в увеличении изучаемого показателя между ТИО/ОЛО и ФЛ/САЛ превышала минимальную клинически значимую величину [7].

Итак, можно констатировать, что сегодня при выборе терапии пациента с ХОБЛ без бронхиальной астмы (БА) предпочтение отдается комбинации ДДБА/ДДАХ.

Сравнительная оценка ИГКС/ДДБА+ДДАХ и ДДБА/ДДАХ

В клинических многоцентровых исследованиях IMPACT, TRIBUTE, KRONOS установлено, что частота обострений при применении фиксированных тройных комбинаций ИГКС/ДДБА/ДДАХ у больных ХОБЛ наступала реже, чем при применении ДДБА/ДДАХ (табл. 1) [8–10]. Стоит отдельно отметить, что в исследованиях TRIBUTE и IMPACT в качестве критериев включения допускалось наличие БА в анамнезе. Использование ИГКС в терапии БА на сегодняшний день не оспаривается, пациенты с ХОБЛ должны получать препараты данного класса. Возможно, именно этим можно объяснить разницу в результатах исследований IMPACT, TRIBUTE и FLAME.

Детальный анализ исследования TRIBUTE показал что лечение фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА/ДДАХ приводило к значительному снижению частоты обострений от умеренной до тяжелой степени по сравнению с ДДБА/ДДАХ, без увеличения риска пневмонии (рис. 2) [11].

Имеются доказательства не только равнозначной эффективности двойных бронходилататоров по сравнению с фиксированной комбинацией ИГКС/ДДБА/ДДАХ в отношении предотвращения обострений у больных ХОБЛ, но и, при определенном фенотипе, большей эффективности ДДБД.

В этой связи рассмотрим результаты исследования DACCORD (Die ambulante Versorgung mit langwirksamen Bronchodilatoren: COPD-Register in Deutschland). В этом исследовании, продолжавшемся 2 года в реальной клинической практике в Германии, больные, получающие различ-

Таблица 1. Частота обострений при применении фиксированных тройных комбинаций ИГКС/ДДБА/ДДАХ у больных ХОБЛ по сравнению с ДДБА/ДДАХ [8]

Наименование исследования	Препараты сравнения	Продолжительность лечения, лет	Частота обострений	% различий
IMPACT	ФФ/Вил/Умек vs Вил/Умек	3,33	0,91 vs 1,21	25,0
TRIBUTE	БДП/Фор/Гли vs Инд/Гли	11,11	0,50 vs 0,59	15,0
KRONOS	Буд/Фор/Гли vs Фор/Гли	2,04	0,46 vs 0,95	52,0

Примечание. ФФ – флутиказона фуроат, Вил – вилантерол, Умек – умеклидиния бромид, БДП – беклометазона дипропионат, Фор – формотерол, Гли – гликопиррония бромид, Инд – индакатерол, Буд – будесонид.

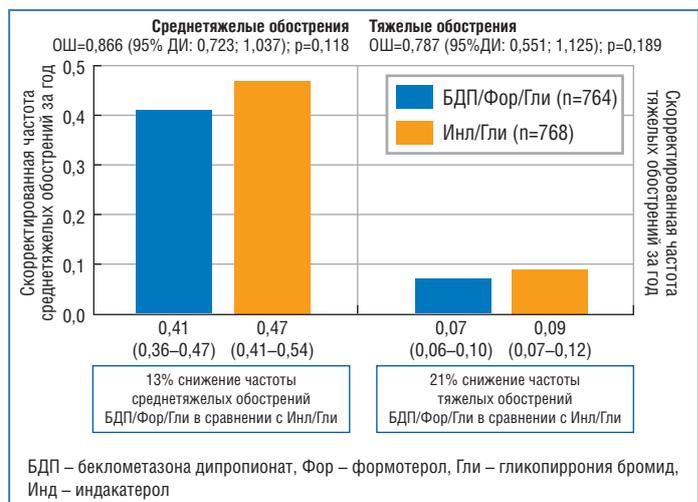


Рис. 2. Скорректированная частота среднетяжелых и тяжелых обострений у больных с ХОБЛ [11]

ную терапию по поводу ХОБЛ, были разделены на 2 группы, каждой из которой рекомендовано лечение ДДБА/ДДАХ и ИГКС/ДДБА+ДДАХ² [12]. Терапия, которую получали пациенты до назначения ДДАХ/ДДБА или ИГКС/ДДБА+ДДАХ, показана на рисунке 3.

К концу исследования было установлено, что ежегодные умеренные и тяжелые обострения ХОБЛ регистрирова-

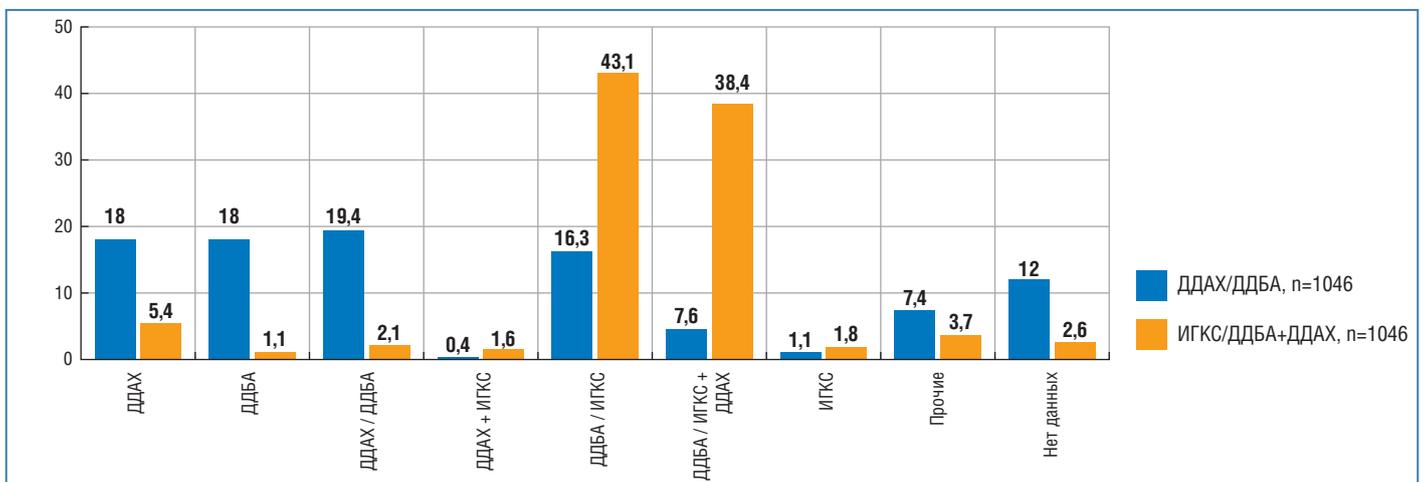


Рис. 3. Терапия, которую получали пациенты до назначения ДДАХ/ДДБА или ИГКС/ДДБА+ДДАХ [12]

² «+» – нефиксированная комбинация (препараты применяются по отдельности).

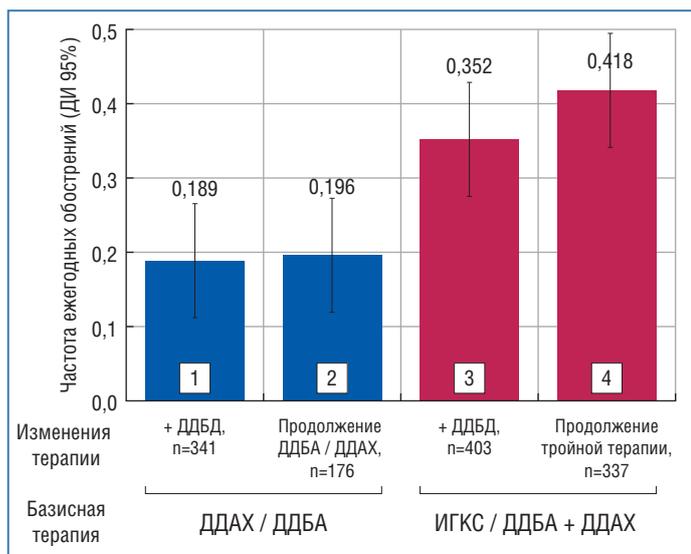


Рис. 4. Частота умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ в зависимости от предшествующей базисной терапии [12]

лась чаще в группе пациентов, которые изначально находились на тройной терапии ИГКС/ДДБА+ДДАХ и продолжали ее получать без изменений (рис. 4) [12].

В результате ряда исследований сделаны выводы об отсутствии преимуществ у комбинации ИГКС/ДДБА или тройных комбинаций с включением ИГКС по сравнению с ДДБА у больных ХОБЛ, за исключением случаев сочетания ХОБЛ и БА, и больных с ХОБЛ и эозинофилией крови >300 кл./мкл, а также с фенотипом частых обострений.

Говоря о выборе стартовой терапии при ХОБЛ, мы подчеркиваем, что согласно программе GOLD 2019 в качестве стартовой терапии больным с ХОБЛ тройная терапия ИГКС/ДДБА + ДДАХ не назначается [2]. Применение ИГКС/ДДБА в качестве стартовой терапии, в соответствии с GOLD 2019, у больных ХОБЛ группы D допускается при эозинофильном типе воспаления (число эозинофилов ≥ 300 кл./мкл при стабильном течении), если больные перенесли ≥ 2 умеренных или ≥ 1 неинфекционного обострения и потребовали госпитализации [2].

Согласно современным международным и национальным рекомендациям по лечению пациентов с ХОБЛ основными препаратами для стартовой терапии являются ДДАХ, ДДБА или их комбинация [1, 2].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям тройные комбинации ИГКС/ДДБА + ДДАХ в качестве стартовой терапии не назначаются и показаны больным с ХОБЛ в следующих случаях [1]:

1. Повторные неинфекционные обострения, а именно ≥ 2 среднетяжелых обострений или 1 тяжелое обострение в течение года, потребовавшие госпитализации на фоне лечения ДДБА/ДДАХ и при наличии указаний на БА и/или количестве эозинофилов крови вне обострения >300 кл./мкл.
2. Недостаточная эффективность при лечении комбинацией ИГКС/ДДБА и при наличии указаний на БА и/или количестве эозинофилов крови вне обострения >300 кл./мкл.

Вопрос о небоснованном применении ИГКС в качестве базисной терапии больных ХОБЛ неоднократно обсуждался в рамках научных дискуссий с участием экспертов Российского респираторного общества (РРО) и на страницах печати.

ОТМЕНА ИГКС У БОЛЬНЫХ ХОБЛ: ПОРТРЕТ БОЛЬНОГО

Обсуждая более детально вопрос о возможной отмене ИГКС при лечении больных ХОБЛ, приводим результаты многоцентрового проспективного 6-месячного исследования OPTIMO (Real-Life study On the aPpropriateness of treatment In MOderate COPD patients), в котором показано, что отмена ИГКС, независимо от химической формулы препарата, возможна и не приводит к увеличению риска обострений у больных ХОБЛ с $ОФВ_1 >50\%$ от должной величины и низким риском обострений [13]. Следовательно, одним из аргументов в пользу отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ являются среднетяжелое течение болезни без значимых обострений в анамнезе в течение года и применение ДДБА/ДДАХ.

Аналогичные результаты наблюдались после замены тройных комбинаций ИКС/ДДБА + ДДАХ на ДДАХ/ДДБА в известном исследовании WISDOM (Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimized Bronchodilator Management), в котором под наблюдением в течение 12 мес. находились пациенты в возрасте ≥ 40 лет, с тяжелой ХОБЛ ($ОФВ_1 \leq 50\%$ от должной величины) и обострениями в анамнезе [14]. Установлено, что отмена ИГКС у больных с тяжелым течением ХОБЛ также не приводит к увеличению частоты обострений при условии продолжения лечения комбинацией ДДБА/ДДАХ. Являются ли данные рекомендации универсальными для всех больных ХОБЛ? В опубликованном post-hoc анализе WISDOM было доказано, что риски обострений, связанные с отменой ИГКС, увеличиваются у больных при количестве эозинофилов $\geq 4\%$ или ≥ 300 кл./мкл (ОШ 1,63; 95%ДИ: 1,19–2,24; $p=0,0025$) [15].

Каков же портрет пациента с ХОБЛ, из терапии которого необходимо исключить ИГКС? Какие лабораторные показатели и особенности течения заболевания следует учитывать, отвечая на поставленный вопрос?

Рандомизированное многоцентровое 26-недельное исследование SUNSET (21 страна, 1053 больных ХОБЛ) показало, что у больных ХОБЛ с $ОФВ_1 40-80\%$ и низким риском обострений (0–1 обострение в течение предыдущего года) замена длительного приема тройной комбинации (ИГКС/ДДБА + ДДАХ) на ДДБА/ДДАХ не привело к увеличению числа обострений независимо от их тяжести (ОР 1,07; $p=0,37$), в т. ч. при умеренных и тяжелых обострениях ХОБЛ (ОР 1,08; $p=0,58$) [16]. Установлено, что обострения в группе больных со стабильно высоким содержанием эозинофилов крови (≥ 300 кл./мкл), получающих тройную комбинацию, наступали позднее по сравнению с пациентами, продолжающими лечение ДДБА/ДДАХ [17]. В этой связи отметим, что эозинофилы крови — признанный предиктор эффективности ИГКС в предотвращении обострений ХОБЛ в дополнение к терапии ДДБА. Порог эозинофилов крови ≥ 300 кл./мкл определяет более высокую вероятность пользы ИГКС-терапии с точки зрения наличия эозинофильного воспаления [18]. Оценка пациента с ХОБЛ должна быть комплексной и всегда включать клиническую оценку риска обострений на фоне назначения комбинированных ДДБА. До настоящего времени нет достаточных данных, чтобы руководствоваться только содержанием эозинофилов крови для принятия решения о назначении ИГКС. Важно повторное определение количества эозинофилов крови, т. к. при более высоком числе эозинофилов наблюдается большая изменчивость их количества в анализе крови, а низкие пороговые значения более стабильны [2].

Итак, возможно ли уменьшение объема тройной терапии у пациентов с ХОБЛ за счет отмены ИГКС? Ответ положительный. Принимая решение об отмене ИГКС, необходимо убедиться в отсутствии сочетания ХОБЛ и БА. Определяя портрет больного ХОБЛ, у которого возможна отмена ИГКС, подчеркнем, что ИГКС могут быть исключены из постоянной терапии независимо от уровня ОФВ₁, т. е. независимо от тяжести заболевания, при низком риске обострений (0–1 в предыдущие 12 мес.) и содержании эозинофилов крови ≤ 300 кл./мкл. Отмена ИГКС осуществляется одновременно с переключением на комбинацию ДДБА/ДДАХ.

Международной экспертной группой, в которую входили эксперты РРО, разработан алгоритм отмены ИГКС при лечении больных ХОБЛ. Прежде всего следует определить, есть ли у пациента БА, и при наличии астмы ИГКС не отменять. После этого определяют наличие обострений в течение предшествующих 3 мес. и уровень эозинофилов крови. Если у пациента не было обострений в предыдущие 3 мес. и уровень эозинофилов ≤ 300 кл./мкл, то ИГКС могут быть отменены одновременно, и пациент переводится на терапию комбинацией ДДАХП/ДДБА. Алгоритм принятия клинического решения о ИГКС-содержащей терапии представлен на рисунке 5 [2].

Выводы

1. Основным классом препаратов в качестве базисной терапии ХОБЛ являются ДДБД или их комбинации.
2. В настоящее время ИГКС-содержащая терапия применяется достаточно широко для лечения больных ХОБЛ. При длительном применении ИГКС возможно развитие системных и местных НЯ, особенно пневмонии и инфекционных обострений заболевания.
3. В качестве стартовой терапии больным с ХОБЛ тройная терапия, содержащая ИГКС, не назначается. Показаниями к назначению ИГКС/ДДБА + ДДАХ являются продолжающиеся обострения (≥ 2 средне-тяжелых неинфекционных обострений в течение года или 1 тяжелое обострение, потребовавшие госпитализации) на фоне применения ДДБА/ДДАХ или ИГКС/ДДБА при наличии БА и/или количестве эозинофилов крови вне обострения >300 кл./мкл.
4. При отсутствии показаний к ИГКС-содержащей терапии данный класс препаратов возможно отменить одновременно, но не ранее, чем через 3 мес. после последнего обострения заболевания. Базисная терапия продолжается в соответствии с учетом фенотипа пациента с ХОБЛ [1, 2].
5. В случаях повторяющихся в течение 3 мес. обострений, анамнестических сведений о пневмонии и/или риске пневмонии и бактериальных обострений у больных с эозинофилией крови >300 кл./мкл необходимо рассмотреть вопрос либо о снижении суточной дозы ИГКС, либо заменить молекулу ИГКС на молекулу с меньшим риском развития НЯ (например, на беклометазона дипропионат или будесонид) [19].

Литература

1. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian Guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:183–187.
2. Avdeev S., Aisanov Z., Arkhipov V. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms *Int. J COPD.* 2019;14:1267–1280.
3. Лещенко И.В. Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2018;5:602–612. [Leshchenko I.V. Possibilities and

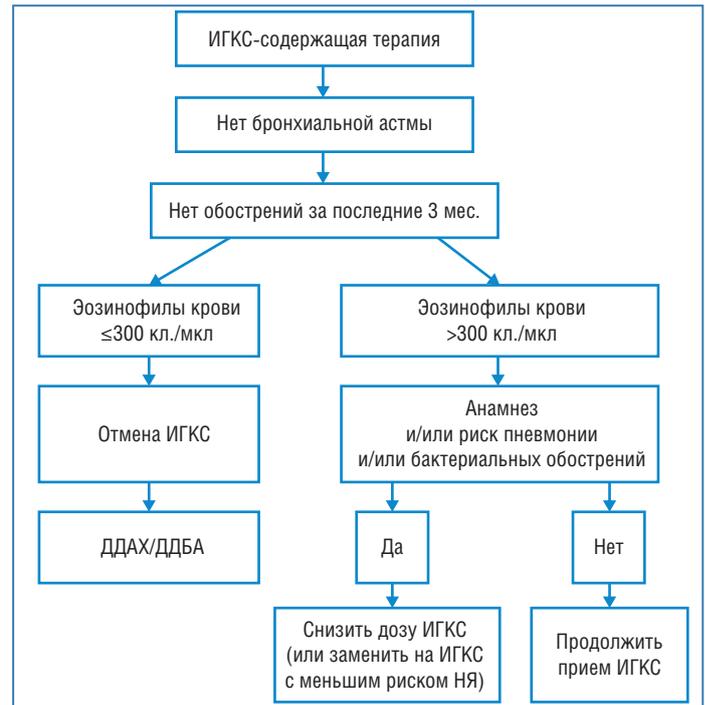


Рис. 5. Алгоритм отмены ИГКС при ХОБЛ [2]

- limitations of the use of inhaled glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology.* 2018;5:602–612 (in Russ.).
4. Profita M., Bonanno A., Montalbano A.-M. et al. β_2 long-acting and anticholinergic drugs control TGF- β_1 -mediated neutrophilic inflammation in COPD. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease.* 2012;1822:1079–1089.
 5. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. Indacaterol —Glycopyrronium versus Salmeterol — Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374:2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
 6. Roche N., Chapman K.R., Vogelmeier C.F. et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1189–1197. DOI:10.1164/rccm.201701-0193OC.
 7. Beeh K.-M., Derom E., Echave-Sustaeta J. et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® (ENERGITO® study). *Int Chron. Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:193–201.
 8. Mantero M., Radovanovic D., Santys P., Blasi F. Management of severe COPD exacerbations: focus on beclomethasone dipropionate/formoterol/glycopyrronium bromide. *Int. J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2319–2333.
 9. David A., Lipson M.D., Frank Barnhart D.V.M. et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378:1671–1680.
 10. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicenter, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6:747–758.
 11. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X pmid:29429593.
 12. Buhl R., Criée C.-P., Kardos P. et al. Dual bronchodilation vs triple therapy in the “real-life” COPD DACCORD study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2557–2568.
 13. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res.* 2014;15:77.
 14. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1285–1294.
 15. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
 16. Chapman K.R., Hurst J.P., Frent S.M. et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am. Respir Crit Care Med.* 2018;198(3):329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
 17. Yun J.H., Lamb A., Chase R. et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy Clin Immunol.* 2018 46:2037–2047.
 18. Singh D., Anzueto A., Barnes P.J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
 19. Lipworth B., Kuo C., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int. J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3003–3009.