

# Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup> ✉, И.В. Лещенко<sup>3-5</sup>, З.Р.Айсанов<sup>6</sup>

от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по хронической обструктивной болезни легких

- 1 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- 2 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- 3 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- 4 Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50
- 5 Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- 6 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Резюме

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой и одной из ведущих причин смерти в мире. При терапии ХОБЛ используются фармакологические и нефармакологические подходы, позволяющие существенно уменьшить клинические симптомы и снизить частоту обострений заболевания. **Методы.** Обновления рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ, как ожидается, окажут значительное влияние на клиническую практику лечения пациентов с ХОБЛ. Упрощение алгоритмов лечения и включение тройной терапии в эти алгоритмы помогут клиницистам обеспечить адекватное и своевременное лечение пациентов с ХОБЛ с акцентом на снижение риска будущих обострений. Признание снижения смертности в качестве цели лечения ХОБЛ поддерживает более широкое использование тройной терапии – единственного фармакологического вмешательства, при котором улучшается выживаемость пациентов с ХОБЛ. **Заключение.** Хотя в некоторых случаях, например, при использовании подсчета эозинофилов в крови, для принятия решений о лечении и реализации протоколов лечения после госпитализации необходимы дополнительные рекомендации и разъяснения, недавние обновления рекомендаций помогут клиницистам в устранении существующих пробелов в уходе за пациентами.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), клинические рекомендации, клиническая практика, руководство, алгоритм.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594

# New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup> ✉, Igor V. Leshchenko<sup>3-5</sup>, Zaurbek R. Aisanov<sup>6</sup>

on behalf of the chronic obstructive pulmonary disease Federal guideline development and revision working group

- 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 Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- 4 Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts’ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- 5 Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia
- 6 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

## Abstract

Currently, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a global problem and one of the leading causes of death worldwide. COPD therapy includes pharmacological and non-pharmacological approaches that can significantly reduce clinical symptoms and decrease the frequency of exacerbations of the disease. **Methods.** The updates of guidelines for the diagnosis and treatment of COPD is expected to have a significant impact on patients with COPD in clinical practice. Simplification of the treatment algorithms and inclusion of triple therapy will help clinicians provide appropriate and timely treatment to patients with COPD with a focus on reducing the risk of future exacerbations. Recognition of mortality reduction as a treatment goal in COPD supports the increased use of triple therapy, the only pharmacologic intervention shown to improve survival in patients with COPD. **Conclusion.** Although further guidance and clarification are needed in some areas, such as the use of blood eosinophil count in treatment decisions and the implementation of post-hospitalization treatment protocols, the recent guideline updates will help clinicians address current gaps in patient care.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), clinical practice, guidance, algorithm.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The authors received no funding.

© Avdeev S.N. et al., 2023

For citation: Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R., on behalf of the chronic obstructive pulmonary disease Federal guideline development and revision working group. New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 587–594 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — гетерогенное состояние, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1]. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину [1].

На сайте Российского респираторного общества недавно опубликован проект новых рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ [2], при разработке которых Советом экспертов важно было учесть изменения парадигмы ведения этого заболевания, произошедшие за последние 2 года и основанные на результатах крупных исследований [3, 4]. Были учтены масштабы, значимость и применимость этих результатов для пациентов в реальной клинической практике. При оценке доказательности принимались наиболее широко принятые критерии (GRADE), применяемые в руководствах международных и ведущих национальных респираторных сообществ (категории доказательств и сила рекомендаций).

Важнейшим разделом в новых рекомендациях является итоговый суммарный алгоритмический подход к ведению пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ (см. рисунок). При его разработке важно было учесть опыт предшествующего внедрения дифференцированной терапии и вновь появившиеся данные об эффективности различных терапевтических подходов: эскалации и деэскалации ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), возросшей роли тройных фиксированных комбинаций, включающих иГКС, длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) адrenoрецепторов и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП).

### Общие подходы к ведению пациентов (блок 1)

Приоритетом при разработке алгоритма являлось соблюдение баланса между детализацией и простотой графического представления дифференцированных

подходов. Подобная задача могла быть решена за счет использования отдельного компонента алгоритма, в который могли бы быть включены общие подходы, которые могут быть рассмотрены к применению у больных ХОБЛ всех категорий [5–7]:

- модификация факторов риска, позволяющая прежде всего снизить риск обострения (отказ от курения, вакцинация от респираторных инфекций, уменьшение экспозиции к внешним и домашним поллютантам);
- применение немедикаментозных методов, при которых существенно улучшается прогноз течения заболевания (респираторная реабилитация, физическая активность, нутритивная поддержка и т. п.);
- лечение сопутствующих заболеваний;
- обучение технике ингаляции и основам самоконтроля;
- прием короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов адrenoрецепторов по потребности.

Рассматривая стартовую медикаментозную терапию, прежде всего следует отметить, что всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначение комбинации ДДАХП + ДДБА или одного из этих препаратов в режиме монотерапии [1]. В алгоритме подчеркивается важность 2 основных составляющих, определяющих дифференцированный подход к медикаментозной терапии **независимо друг от друга**, — выраженности симптомов заболевания и частоты обострений.

### Стартовая монотерапия (блок 2)

При невыраженной симптоматике в качестве стартовой терапии рекомендуются длительно действующие бронходилататоры. Стартовая монотерапия одним бронходилататором длительного действия ДДАХП или ДДБА рекомендуется пациентам с невыраженными симптомами:

- < 2 баллов по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale* — mMRC) или

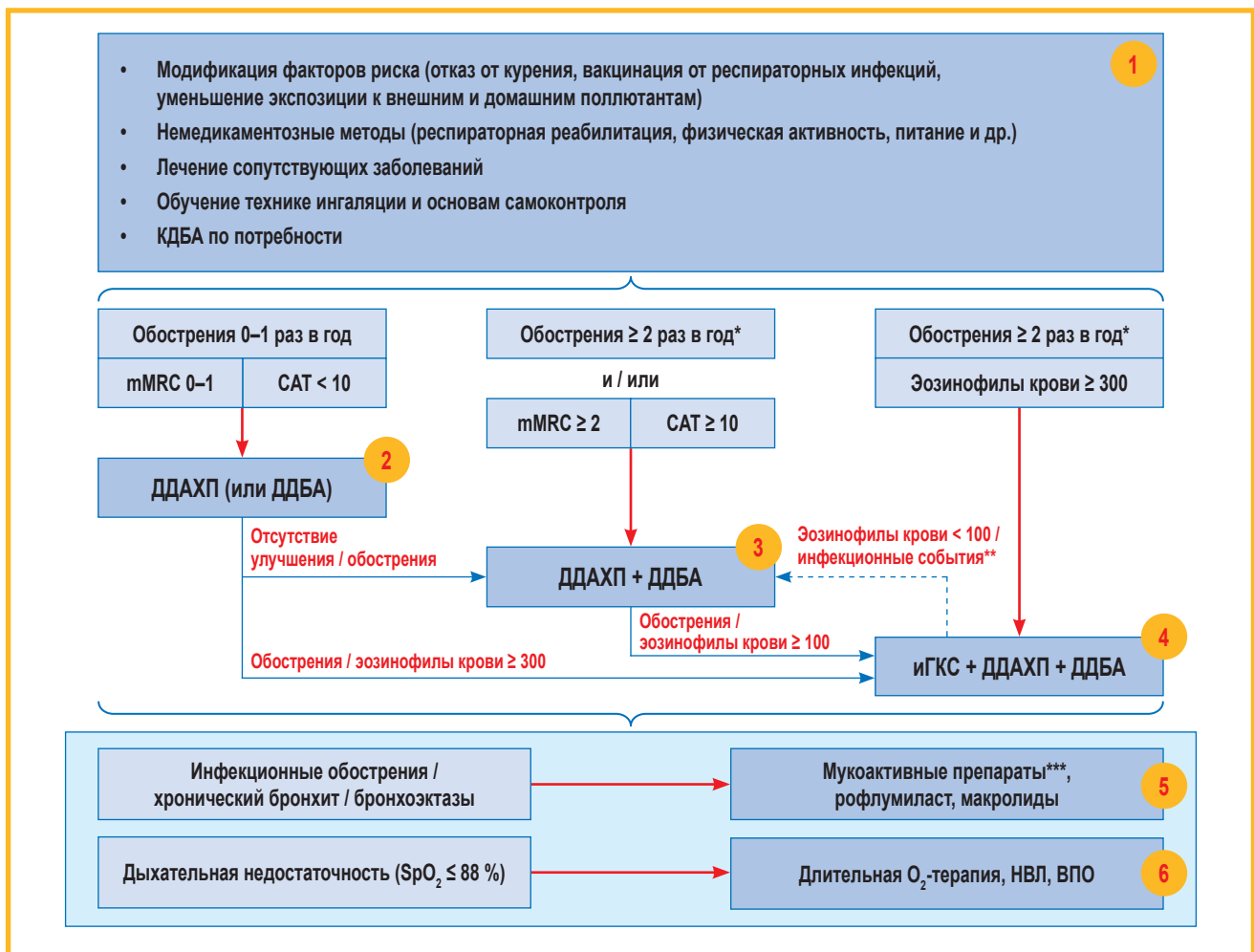


Рисунок. Алгоритм терапии больных хронической обструктивной болезнью легких

Примечание: КДБА – короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты аденорецепторов; mMRC (*modified Medical Research Council dyspnea scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты аденорецепторов; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест хронической обструктивной болезни легких; НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ВПО – высокопоточная оксигенотерапия; \* – или 1 обострение, при котором потребовалась госпитализация; \*\* – инфекционные обострения, повторные пневмонии, микобактериозы и т. п.; \*\*\* – N-ацетилцистеин, эрдостеин, карбоцистеин.

Figure. Treatment algorithms for chronic obstructive pulmonary disease patients

Note: \*, or 1 exacerbation, which required hospitalization; \*\*, infectious exacerbations, repeated pneumonia, mycobacteriosis, etc.; \*\*\*, N-acetylcysteine, erdosteine, carbocysteine.

- < 10 баллов по шкале оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – CAT), при отсутствии или развитии  $\leq 1$  обострения без госпитализации в течение предшествующего года, а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации [1].

Преимущество ДДАХП в качестве монотерапии заключается в более выраженном влиянии на риск обострений [8].

### Комбинированная бронходилатационная терапия (блок 3)

Пациентам с выраженными симптомами (mMRC  $\geq 2$  или CAT  $\geq 10$  баллов) необходима стартовая терапия с применением комбинации бронхолитических препаратов ДДАХП + ДДБА независимо от анамнестических сведений об обострениях в течение предшествующего года сразу после установления диагно-

за ХОБЛ, либо при сохранении симптомов (одышки и снижении переносимости физических нагрузок) на фоне монотерапии одним длительно действующим бронходилататором [9, 10].

Большинство пациентов с ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами – одышкой и снижением толерантности к физическим нагрузкам. Назначение комбинации ДДАХП + ДДБА благодаря максимальной бронходилатации позволяет в большей степени облегчить одышку, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни пациентов по сравнению с монотерапией.

Объем бронходилатационной терапии (ДДАХП + ДДБА) не рекомендуется уменьшать (при отсутствии нежелательных явлений (НЯ)) даже в случае максимального облегчения симптомов [1]. Это связано с тем, что ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, поэтому полная нормализация функциональных показателей легких невозможна.

## Тройная терапия (блок 4)

Комбинированная терапия, включающая в себя иГКС (ДДБА + ДДАХП + иГКС), может быть назначена пациентам следующих категорий [1, 11–13]:

- в качестве стартовой терапии – больным с  $\geq 2$  умеренными обострениями или  $\geq 1$  тяжелым обострением (госпитализациями), если количество эозинофилов в периферической крови составляет  $\geq 300$  кл. / мкл;
- пациентам с обострениями на фоне монотерапии ДДАХП или ДДБА, если количество эозинофилов в периферической крови составляет  $\geq 300$  кл. / мкл;
- пациентам с  $\geq 2$  умеренными обострениями или  $\geq 1$  тяжелым обострением на фоне лечения ДДАХП + ДДБА, если количество эозинофилов в периферической крови составляет  $\geq 100$  кл. / мкл;
- при сочетании ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА).

Наиболее удобным вариантом тройной терапии является применение лекарственного препарата, содержащего все 3 компонента в одном ингаляционном устройстве (средстве доставки), или т. н. тройных фиксированных комбинаций. При использовании одного ингаляционного устройства облегчается обучение пациентов правильному ингаляционному маневру, повышается приверженность лечению и уменьшается вероятность критических ошибок в технике ингаляции [13].

Обоснованием расширения показаний к назначению тройных комбинаций при лечении больных ХОБЛ явились результаты целого ряда крупных международных рандомизированных клинических исследований. При применении фиксированной комбинации флутиказона фураат + умеклидиния бромид + вилантерол по сравнению с комбинацией ДДАХП + ДДБА (умеклидиния бромид + вилантерол) наблюдается снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений в год на 25 % [14], а по сравнению с комбинацией иГКС + ДДБА (будесонид + формотерол) – на 15 % [11]. Среднегодовая частота обострений ХОБЛ в результате терапии комбинацией в едином ингаляторе будесонид + гликопиррония бромид + формотерол уменьшилась по сравнению с лечением комбинацией гликопиррония бромид + формотерол на 52 %, а по сравнению с лечением комбинацией будесонид + формотерол – на 13 % [15]; при лечении фиксированной комбинацией беклометазон + гликопиррония бромид + формотерол по сравнению с комбинацией индакатерол + гликопиррония бромид – на 15 % [16], а по сравнению с беклометазоном + формотерол – на 23 % [17].

Согласно международным рекомендациям по лечению ХОБЛ, пороговым значением, определяющим чувствительность к иГКС, является содержание эозинофилов периферической крови 100 кл. / мкл.

При значениях эозинофилии крови в пределах 100–300 кл. / мкл назначение иГКС возможно, а при содержании эозинофилов  $> 300$  кл. / мкл – рекомендовано [1]. Отмечается тесная взаимосвязь между уровнями эозинофилов в крови и эффективностью иГКС. Отсутствие или незначительные эффекты на-

блюдаются при более низких значениях эозинофилов и усилении эффектов при более высоких значениях. Пациенты с инфекционными обострениями и / или при содержании эозинофилов  $< 100$  кл. / мкл возвращаются к терапии ДДАХП + ДДБА. У таких больных рассматривается вопрос о назначении муколитических препаратов, рофлумиласта, азитромицина. При повторяющихся обострениях и / или содержании эозинофилов  $\geq 100$  кл. / мкл рекомендуется продолжить терапию иГКС + ДДАХП + ДДБА.

Пересмотр базисной терапии необходимо проводить не реже 1 раза в год, подтверждая ее обоснование. При этом количество эозинофилов в крови нельзя использовать в качестве самостоятельного биомаркера без учета риска обострения заболевания и побочных эффектов иГКС [11].

## Фенотип-специфическая терапия (блок 5)

В случае возникновения повторных обострений при терапии комбинацией ДДАХП + ДДБА у пациента без эозинофилии ( $< 100$  кл. / мкл) и / или БА в анамнезе, или при рецидиве обострений на тройной терапии (иГКС + ДДАХП + ДДБА), рекомендуется уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, N-ацетилцистеин, эрдостеин, карбоцистеин, азитромицин) [18–24].

При назначении рофлумиласта уменьшается частота среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с показателями объема форсированного выдоха в 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ )  $< 50\%$ <sup>долж.</sup>, бронхитическим фенотипом и частыми обострениями, несмотря на применение бронхитических препаратов длительного действия [18].

В группу мукоактивных препаратов включены несколько веществ с разными механизмами действия. Регулярное использование муколитических препаратов при ХОБЛ изучалось по результатам нескольких исследований, однако были получены противоречивые результаты [22]. Назначение N-ацетилцистеина 600–1 200 мг в сутки, эрдостеина 600 мг в сутки и карбоцистеина 1 500 мг в сутки рекомендуется пациентам с ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия иГКС [21–24]. N-ацетилцистеин, эрдостеин и карбоцистеин также обладают антиоксидантными свойствами, при их назначении может уменьшиться число обострений, однако обычно улучшения легочной функции у пациентов с ХОБЛ не наблюдаются [21–24].

Назначение макролидов (азитромицина в режиме длительной терапии по 250 мг в сутки или 500 мг 3 раза в неделю) рекомендуется пациентам с ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями [19, 20]. По данным исследования продолжительностью 3–12 мес. показано, что при терапии макролидами частота обострений ХОБЛ снижалась в среднем на 37 % по сравнению с плацебо [19]. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность) [20].

## Деэскалация терапии

Деэскалация терапии возможна только у больных ХОБЛ, получающих комбинированную терапию, включающую иГКС + ДДАХП + ДДБА [25–28]:

- при уровне эозинофилов  $< 100$  кл. / мкл рекомендуется постепенная отмена иГКС со ступенчатым уменьшением суточной дозы в течение 3 мес. до полной отмены иГКС при условии назначения ДДАХП + ДДБА;
- при возникновении НЯ (пневмония, инфекционные обострения, микобактериальные инфекции и др.), связанных с иГКС, рекомендуется постепенная отмена иГКС.

Если по мнению врача пациент не нуждается в продолжении лечения иГКС или возникли НЯ от такой терапии, то иГКС могут быть отменены [26]. При сохранении симптомов на фоне отсутствия обострений ХОБЛ в течение предшествующего года рекомендуется перевод на терапию ДДАХП + ДДБА [7].

Значение  $ОФВ_1 < 50\%$  ранее считалось фактором риска частых обострений ХОБЛ и рассматривалось как показание к назначению комбинации иГКС + ДДБА или иГКС + ДДАХП + ДДБА. В настоящее время такой подход не рекомендуется, поскольку он приводит к развитию НЯ и неоправданным затратам [25].

## Лечение дыхательной недостаточности (блок 6)

Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ, развивающихся на поздних (терминальных) стадиях, является хроническая дыхательная недостаточность, основным признаком которой является развитие гипоксемии, т. е. снижение содержания кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ).

Длительная кислородотерапия (ДКТ) на сегодняшний день является одним из немногих методов терапии, при которых наблюдается снижение летальности у пациентов с ХОБЛ. При гипоксемии не только сокращается жизнь пациентов с ХОБЛ, но и наблюдаются другие существенные неблагоприятные последствия: ухудшение качества жизни, развитие полицитемии, повышение риска сердечных аритмий во время сна, развитие и прогрессирование легочной гипертензии. ДКТ позволяет уменьшить или устранить все эти негативные эффекты гипоксемии [7, 29].

Параметры газообмена, на которых основаны показания к ДКТ, рекомендуется оценивать только во время стабильного состояния пациентов, т. е. не ранее чем через 3–4 нед. после обострения ХОБЛ [30–32].

При назначении кислородотерапии рекомендуется стремиться к достижению значений  $PaO_2 > 60$  мм рт. ст., периферической сатурации кислородом  $> 90\%$  [33].

ДКТ не рекомендуется проводить пациентам с ХОБЛ, продолжающим курить; не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль над течением ХОБЛ (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных

путей, иГКС и т. д.); недостаточно мотивированным для данного вида терапии [33, 34].

Длительную домашнюю вентиляцию легких рекомендуется назначать при наличии у больных ХОБЛ симптомов гиповентиляции и по крайней мере одного из следующих признаков [34]:

- хроническая дневная гиперкапния ( $PaCO_2 \geq 50$  мм рт. ст.);
- ночная гиперкапния ( $PaCO_2 \geq 55$  мм рт. ст.);
- дневная гиперкапния ( $PaCO_2 46–50$  мм рт. ст.) и увеличение парциального давления углекислого газа, определенного транскутанным методом ( $PtcCO_2 \geq 10$  мм рт. ст. во время сна);
- стойкая гиперкапния ( $PaCO_2 > 53$  мм рт. ст.) по крайней мере через 14 дней после завершения искусственной вентиляции легких по поводу острого респираторного ацидоза.

Как правило, при проведении длительной домашней вентиляции легких пациенты используют респираторы в ночное время и, возможно, несколько часов — в дневное время. Параметры вентиляции обычно подбираются в условиях стационара, а затем проводится регулярное наблюдение за пациентами и обслуживание аппаратуры специалистами на дому [34].

У пациентов с ХОБЛ без гиперкапнии или с умеренной гиперкапнией ( $PaCO_2 = 45–55$  мм рт. ст.) в домашних условиях также возможно использование высокопоточной оксигенотерапии (метод кислородной терапии, при использовании которого доставка подогретой и увлажненной кислородовоздушной смеси осуществляется через носовые канюли при высоких скоростях потока — до 60 л / мин) [35].

## Заключение

Представлен алгоритм, согласно которому в доступной форме систематизированы современные взгляды на индивидуализированные подходы к лечению пациентов с ХОБЛ. Появление новых результатов по эффективности и безопасности создаваемых классов препаратов, комбинаций и средств доставки — непрекращающийся процесс, который, несомненно, окажет влияние на будущие клинические руководства в ближайшее время и откроет новые перспективы для более эффективной и адресной терапии ХОБЛ.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. Доступно на: [https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL\\_2023\\_draft.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf)
3. 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.
4. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/copd.s153770.

5. Sestini P., Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (4): CD001495. DOI: 10.1002/14651858.cd001495.
6. Schermer T., Smeenk F., van Weel C. Referral and consultation in asthma and COPD: an exploration of pulmonologists' views. *Neth. J. Med.* 2003; 61 (3): 71–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12765227/>
7. Karner C., Cates C.J. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4 (4): CD008989. DOI: 10.1002/14651858.cd008989.pub2.
8. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centered outcomes. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
9. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
10. Singh D., Agusti A., Martinez F.J. et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (1): 17–24. DOI: 10.1164/rccm.202201-0209pp.
11. Calzetta L., Ritondo B.L., de Marco P. et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (1): 143–152. DOI: 10.1080/17476348.2020.1816830.
12. Cazzola M., Rogliani P., Laitano R. et al. Beyond dual bronchodilation – triple therapy, when and why. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 165–180. DOI: 10.2147/copd.s345263.
13. Yu A.P., Guérin A., Ponce de Leon D. et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J. Med. Econ.* 2011; 14 (4): 486–496. DOI: 10.3111/13696998.2011.594123
14. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/nejmoa1713901.
15. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Resp. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30327-8.
16. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30206-x.
17. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31354-x.
18. Chong J., Poole P., Leung B., Black P.N. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD002309. DOI: 10.1002/14651858.cd002309.pub3.
19. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1385–1392. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.004.
20. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 689–698. DOI: 10.1056/nejmoa1104623.
21. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
22. Poole P., Black P.N., Cates C.J. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (8): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.cd001287.pub4.
23. Zeng Z., Yang D., Huang X., Xiao Z. Effect of carbocisteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2277–2283. DOI: 10.2147/COPD.S140603.
24. Dal Negro R., Wedzicha J., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017
25. White P., Thorntoh H., Pinnock H. et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e75221. DOI: 10.1371/journal.pone.0075221.
26. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. OPTIMO/AIPO Study Group. 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 (1): 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
27. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/nejmoa1407154.
28. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405oc.
29. Stoller J.K., Panos R.J., Krachman S. et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest.* 2010; 138 (1): 179–187. DOI: 10.1378/chest.09-2555.
30. Sculley J.A., Corbridge S.J., Prieto-Centurion V. et al. Home oxygen therapy for patients with COPD: time for a reboot. *Respir. Care.* 2019; 64 (12): 1574–1585. DOI: 10.4187/respcare.07135.
31. Ergan B., Nava S. Long-term oxygen therapy in COPD patients who do not meet the actual recommendations. *COPD.* 2017; 14 (3): 351–366. DOI: 10.1080/15412555.2017.1319918.
32. Jacobs S.S., Krishnan J.A., Lederer D.J. et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (10): e121–141. DOI: 10.1164/rccm.202009-3608st.
33. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
34. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология.* 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249.
35. Nagata K., Horie T., Chohnabayashi N. et al. Home high-flow nasal cannula oxygen therapy for stable hypercapnic COPD: a randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (11): 1326–1335. DOI: 10.1164/rccm.202201-0199OC.

Поступила: 06.07.23  
Принята к печати: 27.07.23

## References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Ministry of Health of the Russian Federation [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines]. Available at: [https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL\\_2023\\_draft.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf) (in Russian).
3. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
4. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/copd.s153770.

5. Sestini P., Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (4): CD001495. DOI: 10.1002/14651858.cd001495.
6. Schermer T., Smeenk F., van Weel C. Referral and consultation in asthma and COPD: an exploration of pulmonologists' views. *Neth. J. Med.* 2003; 61 (3): 71–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12765227/>
7. Karner C., Cates C.J. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4 (4): CD008989. DOI: 10.1002/14651858.cd008989.pub2.
8. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centered outcomes. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
9. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
10. Singh D., Agusti A., Martinez F.J. et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (1): 17–24. DOI: 10.1164/rccm.202201-0209pp.
11. Calzetta L., Ritondo B.L., de Marco P. et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (1): 143–152. DOI: 10.1080/17476348.2020.1816830.
12. Cazzola M., Rogliani P., Laitano R. et al. Beyond dual bronchodilation – triple therapy, when and why. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 165–180. DOI: 10.2147/copd.s345263.
13. Yu A.P., Guérin A., Ponce de Leon D. et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J. Med. Econ.* 2011; 14 (4): 486–496. DOI: 10.3111/13696998.2011.594123
14. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/nejmoa1713901.
15. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Resp. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30327-8.
16. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30206-x.
17. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31354-x.
18. Chong J., Poole P., Leung B., Black P.N. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD002309. DOI: 10.1002/14651858.cd002309.pub3.
19. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1385–1392. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.004.
20. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 689–698. DOI: 10.1056/nejmoa1104623.
21. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
22. Poole P., Black P.N., Cates C.J. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (8): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.cd001287.pub4.
23. Zeng Z., Yang D., Huang X., Xiao Z. Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2277–2283. DOI: 10.2147/COPD.S140603.
24. Dal Negro R., Wedzicha J., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017
25. White P., Thorntoh H., Pinnock H. et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e75221. DOI: 10.1371/journal.pone.0075221.
26. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. OPTIMO/AIPO Study Group. 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 (1): 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
27. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/nejmoa1407154.
28. Chapman K.R., Hurst J.R., Frenst S.M. et al. Long-term triple therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405oc.
29. Stoller J.K., Panos R.J., Krachman S. et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest.* 2010; 138 (1): 179–187. DOI: 10.1378/chest.09-2555.
30. Sculley J.A., Corbridge S.J., Prieto-Centurion V. et al. Home oxygen therapy for patients with COPD: time for a reboot. *Respir. Care.* 2019; 64 (12): 1574–1585. DOI: 10.4187/respcare.07135.
31. Ergon B., Nava S. Long-term oxygen therapy in COPD patients who do not meet the actual recommendations. *COPD.* 2017; 14 (3): 351–366. DOI: 10.1080/15412555.2017.1319918.
32. Jacobs S.S., Krishnan J.A., Lederer D.J. et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (10): e121–141. DOI: 10.1164/rccm.202009-3608st.
33. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
34. Avdeev S.N. [Non invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249 (in Russian).
35. Nagata K., Horie T., Chohnabayashi N. et al. Home high-flow nasal cannula oxygen therapy for stable hypercapnic COPD: a randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (11): 1326–1335. DOI: 10.1164/rccm.202201-0199OC.

Received: July 06, 2023

Accepted for publication: July 27, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

Авлеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Москов-

ский 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;

директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пулмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; 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, Vice-Rector for Research and Innovation, 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; Director, National Medical Research Center for the profile “Pulmonology”, Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Лещенко Игорь Викторович** – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» главный

внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

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

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор, 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>

#### Участие авторов

**Авдеев С.Н.** – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

**Лещенко И.В.** – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

**Айсанов З.Р.** – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

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

#### Authors Contribution

**Avdeev S.N.** – collection and processing of the material, writing, editing

**Leshenko I.V.** – collection and processing of the material, writing, editing

**Aisanov Z.R.** – collection and processing of the material, writing, editing

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.