Опыт применения двойной бронходилатационной терапии у пациентов с ХОБЛ

И.В. Демко^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8982-5292, e-mail: demko64@mail.ru

Н.В. Гордеева^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0586-8349, e-mail: natagorday@yandex.ru

А.Ю. Крапошина^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6896-877X, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

М.Г. Мамаева^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4632-8960, e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

И.А. Соловьева^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1999-9534, e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодняшний день является одним из социально значимых заболеваний, которое приводит к существенному снижению повседневной активности и производительности труда пациентов, а также к их быстрой инвалидизации, в связи с чем лечение этого заболевания остается важнейшей проблемой медицины. В настоящее время основными целями лечения больных с ХОБЛ являются: облегчение симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение общего состояния здоровья, предотвращение и эффективная терапия осложнений, предотвращение и эффективная терапия обострений, предотвращение прогрессирования заболевания, снижение смертности.

В статье приводится клинический случай из практики пациента с ХОБЛ, который получал олодатерол + тиотропия бромид. Ввиду низкой приверженности пациента к терапии наблюдалось дальнейшее прогрессирование заболевания, приведшее к значительному нарушению проходимости дыхательных путей при проведении спирометрии, снижение толерантности к физической нагрузке. Пациенту был назначен новый представитель комбинированных препаратов с 24-часовым действием вилантерол + умеклидиний 22/55 мкг, с новым способом доставки лекарственного вещества. После 6-месячной терапии препаратом вилантерол + умеклидиний у пациента повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшилась легочная функция, а также качество жизни.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры, длительнодействующий антихолинергический препарат, длительнодействующий β_2 -агонист, вилантерол, умеклидиний, олодатерол, тиотропия бромид

Для цитирования: Демко И.В., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Мамаева М.Г., Соловьева И.А. Опыт применения двойной бронходилатационной терапии у пациентов с ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2020;(21):90–95. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-90-95.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using double bronchodilation therapy in patients with COPD

Irina V. Demko^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8982-5292, e-mail: demko64@mail.ru

Natalia V. Gordeeva^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0586-8349, e-mail: natagorday@yandex.ru

Angelina Yu. Kraposhina^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6896-877X, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Marina G. Mamaeva^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4632-8960, e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Irina A. Soloveva^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1999-9534, e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Regional Clinical Hospital; 3, Partizana Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently one of the most socially significant diseases that leads to a significant decrease in the daily activity and productivity of patients, as well as their rapid invalidization. In this regard, its treatment remains the most important problem of medicine. Currently, the main goals of treatment of patients with COPD are: relief of symptoms, improvement of exercise tolerance, improvement of General health, prevention and effective treatment of complications, prevention and effective treatment of exacerbations, prevention of disease progression, and reduction of mortality.

The article presents a clinical case from the practice of a patient with COPD who received olodaterol + Tiotropium bromide. In view of the patient's low adherence to therapy, further progression of the disease was observed, which led to a significant violation of airway patency during spirometry, and a decrease in exercise tolerance. The patient was assigned a new representative of combined drugs with 24-hour action - Vilanterol + Umeclidinium 22/55 mcg, with a new method of drug delivery. After 6 months of therapy with Vilanterol + Umeclidinium, the patient's exercise tolerance increased, lung function improved, and quality of life improved.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, long acting beta agonists, long acting muscarinic antagonists, Vilanterol, Umeclidinium, olodaterol, Tiotropium bromide

For citation: Demko I.V., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu., Mamaeva M.G., Soloveva I.A. Experience of using double bronchodilation therapy in patients with COPD. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):90–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-90-95.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – неуклонно прогрессирующее заболевание, которое сопровождается хроническим воспалительным процессом и характеризуется появлением обострений [1–3]. По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [4, 5]. В 2016 г. 35% смертей от заболеваний органов дыхания в экономически активном возрасте были обусловлены ХОБЛ. Экономический ущерб здравоохранению от ХОБЛ в РФ за это время составил 18,8% всех затрат на заболевания органов дыхания, при этом в лечении болезни преобладают прямые затраты на стационарную помощь [1].

Задачами современной базисной терапии ХОБЛ является контроль над симптомами заболевания и снижение риска обострений [6]. Таким образом, современные подходы к фармакотерапии ХОБЛ предполагают достижение двух основных целей: а) уменьшение влияния болезни на повседневную деятельность пациента: достижение контроля над симптомами, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни; б) снижение риска развития обострений, прогрессирующего падения легочной функции и смерть больного [7, 8].

Исследования последних лет убедительно демонстрируют преимущества использования двойной бронхолитической терапии ХОБЛ [2, 9–13]. Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергетики (ДДАХ), а также их комбинации, которые показали преимущество перед плацебо и монокомпонентами по влиянию на минимальный ОФВ₁, одышку и качество жизни, не уступая им по безопасности [14–19].

В настоящее время доступны 5 фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ, четыре из которых зарегистрированы в нашей стране, три из них имеют режим дозирования 1 раз в сутки [7, 20].

Первым и одним из наиболее перспективных лекарственных препаратов этой фармакотерапевтической группы является вилантерол + умеклидиния бромид, зарегистрированный в России в 2014 г. [21, 22]. Помимо комбинации вилантерол + умеклидиния бромид, на территории России в 2015 г. зарегистрированы другие комбинации ДДБА + ДДАХ: олодатерол + тиотропия бромид и гликопиррония бромид + индакатерол [23]. И в этой связи возникает закономерный вопрос: являются ли эффекты различных фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ в равной степени характерными для каждого из представителей этого класса лекарственных средств, а если нет, то какое клиническое значение могут иметь существующие между ними различия [3, 7, 24].

Первым подобным опытом прямого сравнения явилось рандомизированное перекрестное открытое исследование G.J. Feldman et al., в ходе которого сравнивались вилантерол/умеклидиний (25/62,5 мкг х 1 р/сут) и олодатерол/тиотропий (5/5 мкг х 1 р/сут) в группе сим-

птоматических больных ХОБЛ (mMRC ≥ 2) 40 лет и старше ($n = 236$) со среднетяжелой бронхиальной обструкцией (70% $\geq$ ОФВ₁ $\geq 50\%$), не получавших ИГКС. В этом исследовании вилантерол/умеклидиний продемонстрировал превосходство в сравнении с олодатеролом/тиотропием в отношении влияния на функцию легких в 8-недельном прямом сравнительном исследовании. Переносимость обеих комбинаций была одинаково хорошей, при этом большее количество пациентов признали более удобным в использовании ингалятор Эллипта [25, 26]. Очевидно, что результаты данного исследования следует принимать с известными оговорками ввиду отсутствия плацебо-контроля, относительно небольшой продолжительности лечебного периода (8 нед.), открытого дизайна исследования и ряда других ограничений, что требуют дальнейших исследований [7]. В 2018 г. на территории РФ А.Г. Толкушин, Н.Л. Погудина провели фармакоэкономический анализ фармакотерапии ХОБЛ, в ходе которого сравнили вилантерол + умеклидиния бромид с другими комбинациями длительно действующих β -агонистов и антихолинергетиков и пришли к следующему выводу: лекарственный препарат вилантерол + умеклидиния бромид является предпочтительным по сравнению с лекарственными препаратами олодатерол + тиотропия бромид и гликопиррония бромид + индакатерол, так как:

- приводит к экономии бюджета, снижению стоимости лекарственной терапии (на 26 и 29% соответственно) и сокращению суммы прямых медицинских затрат (на 23 и 25% соответственно);
- значительно более эффективен по сравнению с олодатеролом + тиотропия бромид и менее значительно по сравнению с гликопиррония бромидом + индакатерол (по показателю ОФВ₁);
- наиболее прост в использовании и обслуживании;
- обладает наиболее благоприятным соотношением «затраты – эффективность» [23].

Совершенно очевидно, что накопленный опыт в реальной клинической практике, дополненный результатами большего числа прямых сравнительных исследований, облегчат врачу выбор «правильного препарата» для «правильного пациента» ХОБЛ [2, 27]. В связи с этим приводим клиническое наблюдение применения двойной бронходилатационной терапии в нашей клинической практике у пациента с ХОБЛ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Клинические данные

Пациент М., 63 года, впервые в 2018 г. был направлен участковым терапевтом на консультацию к врачу-пульмонологу в поликлинику краевой клинической больницы. На приеме предъявлял жалобы на одышку при обычной физической нагрузке (подъем выше 2-го этажа, ходьба по ровной местности более 300 м), кашель с выделением светлой мокроты, преимущественно по утрам.

Из анамнеза известно, что работает слесарем, курит 45 лет, выкуривая 20 сигарет в сутки (ИПЛ 45 пачек/лет).

Перенес правостороннюю нижнедолевую пневмонию в 2010 г., ОРВИ не чаще 1–2 раза в год, от гриппа и пневмококка не прививается. Хронические заболевания отрицает. На протяжении 20 лет беспокоит кашель, преимущественно по утрам. В течение последних 5–7 лет отмечает эпизоды усиления кашля с отделением вязкой мокроты на фоне ОРВИ, по поводу которых самостоятельно принимает флуимуцил с хорошим эффектом. Около 4 лет назад отметил появление одышки при обычной физической нагрузке, стал замечать, что по ровной местности ходит медленнее, чем знакомые того же возраста. Впервые на вышеперечисленные симптомы внимание обратил цеховой терапевт в 2018 г. во время очередного медицинского осмотра.

Диагностическая оценка

Пациент был направлен на спирометрию, в ходе которой были выявлены обструктивные нарушения, в связи с чем направлен на консультацию к пульмонологу в поликлинику краевой клинической больницы. При пульсоксиметрии SpO₂ – 98%. В клиническом и биохимическом анализе крови без патологических отклонений. При проведении спирометрии: ОФВ₁ – 47,4%, после пробы с сальбутамолом ОФВ₁ – 54%. ФЖЕЛ – 78%, после пробы – 80,8%, ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы – 66,8%, тест с бронхолитиком отрицательный +6,6%. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней не выявлено, легочные поля повышенной пневматизации, отмечается низкое стояние куполов диафрагмы. На ЭхоКГ АО 3,8 см, ЛП 3,3 см, ПП 3,6 x 4,7 см, КСР 3,4 см, КДР 5,3 см, ФВ 67%, ТПСЖ 0,47 см, ПЖ 2,2 x 7,5 см, СДЛА 35 мм рт. ст. Расширен корень аорты. Склероз аорты, кальциноз кольца и створок аортального и митрального клапанов 1+. Митральная недостаточность 1–2-й ст. Недостаточность ТК 1-й ст. Начальная гипертрофия стенок ЛЖ. Легочная гипертензия. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по 1-му типу. СФЛЖ в норме. При использовании опросника САТ-тест суммарный ответ составил 12 баллов. Оценка по шкале mMRC = 2.

С учетом анамнеза и данных дополнительного обследования был установлен диагноз: ХОБЛ, среднетяжелое течение, GOLD II, бронхитический фенотип. MRC 2, CAT 12 баллов, класс В. ДН 0. Так как у пациента имелись выраженные симптомы (mMRC ≥ 2 или CAT ≥ 10) было принято решение сразу начать лечение с комбинации ДДАХ/ДДБА. Пациенту были назначены олодатерол + тиотропия бромид (Спиолто респимат) 2,5 мкг + 2,5 мкг/доза по 2 дозы 1 раз в сутки ежедневно, ипратропия бромид/фенотерол (Беродуал) 20/50 мкг по 1 вдоху ситуационно. При беседе с больным стало известно, что на протяжении года препарат принимал нерегулярно, т. к. не чувствовал моментального улучшения состояния после применения олодатерола + тиотропия бромид (Спиолто респимат), и не всегда была возможность приобрести данный препарат в связи с его высокой стоимостью. Чаще пользовался ипратропия бромидом/фенотеролом (Беродуал), отмечая уменьшение одышки.

Наблюдение и исход

На протяжении последнего года стал чаще болеть, за осенне-зимний период отметил обострение до 3 раз, по поводу которых лечился в поликлинике по месту жительства. Также в течение последнего года отметил усиление одышки. В связи с неэффективностью назначенной терапии, прогрессированием одышки в апреле 2019 г. пациент вновь направлен на прием к пульмонологу в поликлинику краевой клинической больницы.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук коробочный. В легких жесткое дыхание, по всем полям сухие гудящие хрипы. Частота дыхания 20 в минуту. Сатурация кислорода в покое 97%. Артериальное давление: 124/80 мм рт. ст., ЧСС: 84 уд/мин, ИМТ 23,8 кг/м².

В анализах крови патологических отклонений не выявлено. По данным спирометрии: ОФВ₁ – 38%, после пробы с Сальбутамолом – 42%. ФЖЕЛ – 76,3%, после пробы – 78,4%, ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы – 53,57. Бронходилатационный тест отрицательный: прирост ОФВ₁ составил +4%. По данным бодиплетизмографии: обструктивный тип изменения механических свойств легких, общая емкость легких повышена, структура ее перестроена за счет значительного повышения ООЛ и легкого снижения жизненной емкости легких. Внутригрудной объем повышен, бронхиальное сопротивление вдоха в норме, выдоха – незначительно повышено. Тест с 6-минутной ходьбой: прошел 402 м, что соответствует выраженному ограничению толерантности к физическим нагрузкам, также выявлена десатурация до 94%, одышка по шкале mMRC 2 балла. Оценка по опроснику САТ-тест составила 22 балла.

В клинической картине заболевания преобладали бронхообструктивный, бронхитический синдромы дыхательной недостаточности. В связи с появлением новых анамнестических и инструментальных данных диагноз пересмотрен: ХОБЛ, тяжелое течение, GOLD III, бронхитический фенотип, MRC 2, CAT 22 балла, класс D. ДН 0.

С учетом пересмотренного диагноза, отсутствия стабильной бронходилатирующей терапии препаратом длительного действия пациенту был рекомендован постоянный прием двойной бронходилатирующей терапии – вилантерол + умеклидиния бромид 22 мкг + 55 мкг/доза (Аноро Эллипта) по 1 вдоху 1 раз в сутки, Ипратропия бромид/фенотерол (Беродуал) 20/50 мкг, по 1 вдоху по требованию. Был рекомендован осмотр в динамике через 6 мес. в поликлинике краевой клинической больницы.

В ноябре 2019 г. пациент пришел на прием для осмотра пульмонологом краевой клинической больницы. Общее состояние пациента удовлетворительное. Пациент субъективно отметил значительное улучшение самочувствия: уменьшилась выраженность одышки, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, также отметил, что практически не пользуется беродуалом. За прошедшие 6 мес. эпизодов ухудшения состояния, потребовавших обращения за медицинской помощью, не было. При обследовании в анализах крови без патологических

отклонений. Спирограмма в динамике: ОФВ₁ – 46%, после пробы с Сальбутамолом – 52%. ФЖЕЛ – 78,6%, после пробы – 79,8%, ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы – 65,16%. Бронходилатационная проба отрицательная: прирост ОФВ₁ составил +6%. При проведении теста с 6-минутной ходьбой прошел 498 м, что составило 84% от индивидуальной нормы, после нагрузки сатурация кислорода 97%. Объективно: состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук коровочный. Дыхание диффузно ослаблено, единичные сухие хрипы. Частота дыхания 18 в минуту. ИМТ 23,8 кг/м². Сатурация кислорода в покое 98%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы в сердце: не выслушиваются. Артериальное давление: 120/70 мм рт. ст., ЧСС: 87 уд/мин. При использовании опросника CAT-тест суммарный ответ составил 10 баллов. Оценка по шкале mMRC 2 балла.

Больному рекомендовано продолжить базисную терапию: вилантерол + умеклидиния бромид (Аноро Эллипта) 55 мкг/22 мкг по 1 вдоху 1 раз в сутки, ипратропия бромид/фенотерол (Беродуал) 20/50 мкг по 1 вдоху по требованию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует, что залогом успешного лечения служит индивидуальный подход к выбору терапии, основанный не только на имеющихся клинических рекомендациях, но и с учетом фармакоэкономических особенностей. Доступная цена, удачная комбинация бронходилатационных препаратов, удобный режим дозирования повысили приверженность пациента к лечению, что позволило врачу добиться основных целей в лечении ХОБЛ: значительно повысить качество жизни пациента, уменьшить количество обострений заболевания и улучшить показатели функции внешнего дыхания (повышение ОФВ₁). Также пациент отметил, что ингаляционное устройство Эллипта оказалось более простым и удобным в использовании по сравнению с ранее применяемыми ингаляторами.

Поступила / Received 25.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2020
Принята в печать / Accepted 14.10.2020

Список литературы

- Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Вероятностная оценка обострений у больных ХОБЛ категории низкого риска на фоне долгосрочного лечения рофлумастилом. *Амурский медицинский журнал*. 2019;(3):19–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41440324>.
- Зырянов С.К., Галатонина Ю.А. Клиническая и фармакоэкономическая оценка применения комбинации тиотропия бромида и олодатерола у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2018;(6):61–65. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-61-65.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin B.V., Manakov L.G., Antonini P. et al. Chronic respiratory pulmonary diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014;9(1):963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
- Демко И.В., Мамаева М.Г., Гордеева Н.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю. Клинический опыт применения двойной бронходилатационной терапии у пациентов с ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2019;(15):7–10. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-7-10.
- Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г., Стырт Е.А. Современные подходы к фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: место фиксированных комбинированных препаратов. *Клиническая медицина*. 2015;93(12):38–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25401657>.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л. и др. Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2017;27(1):108–113. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113.
- Синопальников А.И. Фиксированные комбинации бронходилататоров в лечении больных ХОБЛ: проблема выбора. *Медицинский совет*. 2018;(15):96–100. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-96-1006.
- Riley C.M., Sciruba F.C. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA*. 2019;321(8):786–797. doi: 10.1001/jama.2019.0131.
- Лещенко И.В. Фиксированные комбинации длительно действующих бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких: безопасность, эффективность и сердечно-сосудистая система. *Медицинский совет*. 2018;(15):18–26. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-18-26.
- Calzetta L., Matera, M.G., Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the respiratory tract: optimization of synergy. *Eur J Pharmacol*. 2015;(761):168–173. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.020.
- Ferguson G.T., Flezar M., Korn S., Korducki L., Grönke L., Abrahams R., Buhl R. Efficacy of tiotropium+olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv Ther*. 2015;32(6):523–536. doi: 10.1007/s12325-015-0218-0.
- Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M., Hébert J., Grönke L., Hamilton A. et al. The 24h lung function profile of once daily tiotropium and olodaterol fixed dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;(32):53–59. doi: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Небулайзерная терапия при заболеваниях легких. *Медицинский совет*. 2020;(11):102–106. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-102-106.
- Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257–267. doi: 10.1016/j.pupt.2010.03.003.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Бакунина Е.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2016;(15):6–10. doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-6-10.
- Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016;149(5):1181–1196. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
- Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S., Mehta R., Kalberg C., Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1538–1546. doi: 10.1016/j.rmed.2013.06.001.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. Клинические рекомендации Российского респираторного общества: Алгоритм ведения больных ХОБЛ. *Терапия*. 2017;(4):102–106. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35046>.
- Свидерская Л.Н., Симакова В.М., Демко И.В., Хендогина В.Т., Кудрявцева А.Н., Третьяк Т.В. и др. Сравнительная оценка организации контроля доступности и качества оказания медицинской помощи в условиях краевой консультативной поликлиники. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016;(5):53–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27487911>.
- Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J., Grönke L., Hallmann C., Bennett N. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*. 2015;109(10):1312–1319. doi: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
- Трущенко Н.В., Сопова М.И., Сопова В.И. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких – путь к персонализированной терапии. *Практическая пульмонология*. 2019;(3):32–39. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42211538>.
- Blair H.A., Deeks E.D. Umeclidinium/vilanterol: a review of its use as maintenance therapy in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2015;75(1):61–74. doi: 10.1007/s40265-014-0326-1.
- Feldman G.J., Sousa A.R., Lipson D.A., Tombs L., Barnes N., Riley J.H. et al. Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and

- Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther.* 2017;34(1):2518–2533. doi: 10.1007/s12325-017-0626-4.
24. Calzetta L., Matera M.G., Cazzola M., Rogliani P. Optimizing the Development Strategy of Combination Therapy in Respiratory Medicine: From Isolated Airways to Patients. *Adv Ther.* 2019;36(12):3291–3298. doi: 10.1007/s12325-019-01119-w.
 25. Толкушин А.Г., Погудина Н.Л. Фармакоэкономический анализ лекарственного лечения хронической обструктивной болезни легких: вилантерол + умеклидиния бромид по сравнению с другими комбинациями длительно действующих β -агонистов и антихолинергетиков. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2018;3(3):75–88. doi: 10.31556/2219-0678.2018.33.3.075-088.
 26. Зыков К.А., Овчаренко С.И. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения. *Медицинский совет.* 2015;(17):24–31. doi: 10.21518/2079-701X-2015-17-24-31.
 27. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Максимальная бронходилатация со старта терапии хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания. *Пульмонология.* 2016;26(5):604–609. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-604-609.
-
- ## References
1. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. The probabilistic assessment of exacerbations in patients with COPD of low risk category on the background of prolonged treatment with roflumilast. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal = Amur Medical Journal.* 2019;3(3):19–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41440324>.
 2. Zyryanov S.K., Galatnova Y.A. Clinical and economic evaluation of using fixed dose dual bronchodilator combination tiotropiumolodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2018;(6):61–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-61-65.
 3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin B.V., Manakov L.G., Antonini P. et al. Chronic respiratory pulmonary diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD.* 2014;9(1):963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
 4. Demko I.V., Mamayeva M.G., Gordeyeva N.V., Solovyeva I.A., Kraposhina A. Yu. Clinical experience of using double bronchodilation therapy in patients with COPD. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2019;(15):7–10. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-7-10.
 5. Romanovskikh Anna G., Belotserkovskaya Yu.G., Sturt E.A. Modern approaches to pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: the role of fixed combined medications. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal).* 2015;93(12):38–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25401657>.
 6. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vigel A.A., Zyryanov S.K., Ignatova G.L. et al. New opportunities for prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society Expert Opinion. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2017;27(1):108–113. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113.
 7. Sinopalnikov A.I. Fixed-dose combinations of bronchodilators in the treatment of patients with COPD: problem of choice. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2018;(15):96–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-96-100.
 8. Riley C.M., Sciurba F.C. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA.* 2019;321(8):786–797. doi: 10.1001/jama.2019.0131.
 9. Leshchenko I.V. Fixed dose long-acting bronchodilator combinations in chronic obstructive pulmonary disease: safety, effectiveness and cardiovascular system. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2018;(15):18–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-18-26.
 10. Calzetta L., Matera M.G., Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the respiratory tract: optimization of synergy. *Eur J Pharmacol.* 2015;(761):168–173. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.020.
 11. Ferguson G.T., Flezar M., Korn S., Korducki L., Grönke L., Abrahams R., Buhl R. Efficacy of tiotropium+olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv Ther.* 2015;32(6):523–536. doi: 10.1007/s12325-015-0218-0.
 12. Beeh K.M., Westernman J., Kirsten A.M., Hébert J., Grönke L., Hamilton A. et al. The 24h lung function profile of once daily tiotropium and olodaterol fixed dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;(32):53–59. doi: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
 13. Ignatova G.L., Antonov V.N. Nebulizer therapy for lung diseases. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2020;(11):102–106. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-102-106.
 14. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β 2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(4):257–267. doi: 10.1016/j.pupt.2010.03.003.
 15. Vigel A.A., Vigel I.Y., Bakunina E.A. Chronic obstructive pulmonary disease. modern approaches to therapy. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2016;(15):6–10. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-6-10.
 16. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest.* 2016;149(5):1181–1196. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
 17. Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S., Mehta R., Kalberg C., Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med.* 2013;107(10):1538–1546. doi: 10.1016/j.rmed.2013.06.001.
 18. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. Clinical guidelines of Russian respiratory society: algorithm for the management of patients with COPD. *Terapiya = Therapy.* 2017;(4):102–106. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/35046>.
 19. Sviderskaya L.N., Simakova V.M., Demko I.V., Khendogina V.T., Kudryavtseva A.N., Tretyak T.S. et al. Comparative analysis of organising the control at availability and quality of health care in regional consultative polyclinic. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2016;(5):53–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27487911>.
 20. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J., Grönke L., Hallmann C., Bennett N. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med.* 2015;109(10):1312–1319. doi: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
 21. Trushenko N.V., Sopova M.I., Sopova V.I. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes – the way to personalized therapy. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology.* 2019;(3):32–39. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42211538>.
 22. Blair H.A., Deeks E.D. Umeclidinium/vilanterol: a review of its use as maintenance therapy in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2015;75(1):61–74. doi: 10.1007/s40265-014-0326-1.
 23. Feldman G.J., Sousa A.R., Lipson D.A., Tombs L., Barnes N., Riley J.H. et al. Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther.* 2017;34(1):2518–2533. doi: 10.1007/s12325-017-0626-4.
 24. Calzetta L., Matera M.G., Cazzola M., Rogliani P. Optimizing the Development Strategy of Combination Therapy in Respiratory Medicine: From Isolated Airways to Patients. *Adv Ther.* 2019;36(12):3291–3298. doi: 10.1007/s12325-019-01119-w.
 25. Tolkuшин А. Г., Погудин Н. Л. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронической обструктивной болезни легких: Умеклидиния бромид/Вилантерол по сравнению с другими комбинациями длительно действующих β -агонистов и антихолинергетиков. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2018;3(3):75–88. doi: 10.31556/2219-0678.2018.33.3.075-088.
 26. Зыков К.А., Овчаренко С.И. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения. *Медицинский совет.* 2015;(17):24–31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-17-24-31.
 27. Avdeev S.N., Aisanov Z.R. Maximal bronchodilation with starting therapy of chronic obstructive pulmonary disease: an influence on the course of the disease. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology.* 2016;26(5):604–609. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-604-609.

Информация об авторах:

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочным центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: demko64@mail.ru

Гордеева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: natagorday@yandex.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Мамаева Марина Геннадьевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Соловьева Ирина Анатольевна, д.м.н., проректор по учебной работе, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Information about the authors:

Irina V. Demko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: demko64@mail.ru

Natalia V. Gordeeva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: natagorday@yandex.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Marina G. Mamaeva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Irina A. Solovieva, Dr. of Sci. (Med.), Vice-rector for academic Affairs, Associate Professor of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru