

Клинический опыт применения будесонида/формотерола у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

И.В. Демко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

М.Г. Мамаева^{1,2}✉, <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>, marinamamaeva101@rambler.ru

Е.А. Собко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

А.Ю. Крапошина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

Н.В. Гордеева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>, natagorday@yandex.ru

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

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

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких на сегодняшний день остается одной из важнейших проблем современной медицины. Социальная значимость этого заболевания определяется ежегодными затратами здравоохранения на лечение пациентов с обострением ХОБЛ, а также по-прежнему высоким уровнем смертности и инвалидизации во всем мире. Основными целями лечения ХОБЛ являются замедление темпов прогрессирования заболевания, контроль над симптомами, уменьшение частоты обострений и госпитализаций, а также снижение рисков обострения в будущем.

В настоящее время основными группами препаратов для базисной терапии ХОБЛ являются ингаляционные пролонгированные бронходилататоры из групп β₂-адреномиметиков и М-холиноблокаторов, а также их комбинации. У пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, а также у пациентов с ХОБЛ с повышенным уровнем эозинофилов и частыми обострениями используются ингаляционные глюкокортикостероиды. Доказано, что добавление ИГКС к ДДБА у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения и частыми обострениями более эффективно влияет на легочную функцию и количество обострений. В клинических исследованиях показана взаимосвязь между уровнем эозинофилии крови и клиническими эффектами по предотвращению будущих обострений при использовании ИГКС в комбинации с ДДБА.

В нашем клиническом наблюдении у пациента со среднетяжелым течением ХОБЛ и эозинофилией крови > 300 кл/мкл при назначении монотерапии длительно действующими агонистами отмечались частые обострения заболевания. Добавление ИГКС к монотерапии длительно действующим агонистом позволило повлиять на частоту обострений и снизить уровень эозинофилов в крови.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, эозинофилы крови, длительно действующие β₂-агонисты, ингаляционные кортикостероиды, будесонид/формотерол

Для цитирования: Демко И.В., Мамаева М.Г., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Клинический опыт применения будесонида/формотерола у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2021;(16):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-26-31>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical experience of using formoterol/budesonid in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Irina V. Demko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

Marina G. Mamaeva^{1,2}✉, <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>, marinamamaeva101@rambler.ru

Elena A. Sobko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

Angelina Yu. Kraposhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

Natalia V. Gordeeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>, natagorday@yandex.ru

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

² Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) today remains one of the most important problems of modern medicine. The social significance of this disease is determined by the annual health care costs for treating patients with exacerbated COPD, as well as the still high mortality and disability rates worldwide. The main goals of COPD treatment are to slow the rate of disease progression, control the symptoms, reduce the frequency of exacerbations and hospitalizations, and reduce the risk of future exacerbations.

Currently, the main groups of drugs for basic therapy of COPD are inhaled prolonged bronchodilators from the groups of β_2 -adrenergic agonists and M-anticholinergics, as well as their combinations. Patients with COPD and bronchial asthma, as well as patients with COPD with elevated levels of eosinophils and frequent exacerbations, inhaled glucocorticosteroids (ICS) are used. It has been proven that the addition of corticosteroids to LABA in patients with moderate to severe COPD and frequent exacerbations has a more effective influence on pulmonary function and the number of exacerbations. Clinical studies have shown the relationship between the level of blood eosinophilia and the clinical effects of preventing future exacerbations when using ICS in combination with LABA.

In our clinical observation, in patient with moderate COPD and blood eosinophilia > 300 cells/ μ L, when prescribing monotherapy with long-acting agonists, frequent exacerbations of the disease were noted. The addition of corticosteroids to monotherapy with a long-acting agonist made it possible to influence the frequency of exacerbations and reduce the level of eosinophils in the blood.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, blood eosinophils, long-acting bronchodilators, inhaled corticosteroids, budesonide/formoterol

For citation: Demko I.V., Mamaeva M.G., Sobko E.A., Kraposhina A.Y., Gordeeva N.V. Clinical experience of using formoterol/budesonid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-26-31>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, на сегодняшний день остается одной из важнейших проблем современной медицины. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является четвертой ведущей причиной смерти во всем мире¹ [1]. По данным эпидемиологического исследования в рамках программы GARD, проведенного при участии 12 исследовательских центров Российской Федерации, распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а среди лиц общей популяции – 15,3% [2]. Социальная значимость этого заболевания определяется ежегодными затратами здравоохранения на лечение пациентов с обострением ХОБЛ, а также по-прежнему высоким уровнем смертности и инвалидизации во всем мире [3].

Как сказано в определении ХОБЛ, это заболевание, которое можно предотвратить и лечить. Основными целями лечения ХОБЛ являются замедление темпов прогрессирования заболевания, контроль над симптомами, уменьшение частоты обострений и госпитализаций, а также снижение рисков обострения в будущем [4, 5]. На протяжении длительного периода происходит эволюция подходов к лечению ХОБЛ исходя из имеющихся фенотипов, гетерогенности популяции пациентов, страдающих ХОБЛ. Фенотип ХОБЛ – это комбинация таких признаков, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ и связаны с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания, смерть) [6, 7]. Пациенты с ХОБЛ, относящиеся к тому или иному фенотипу, имеют свои особенности течения заболевания, и, следовательно, к ним должны применяться разные терапевтические подходы [8, 9].

Современные принципы диагностики ХОБЛ основаны на комплексном подходе. Для клинической оценки пациентов с ХОБЛ, кроме рутинного сбора анамнеза, оценки факторов риска и респираторных симптомов, обязательно проведение спирометрии для выявления нарушений проходимости дыхательных путей, а также использование международных стандартизированных опросников для количественной оценки одышки: шкалы mMRC и CAT-теста – 8-пунктового вопросника для оценки влияния заболевания на качество жизни, использующихся для распределения пациентов в группы A-B-C-D [5, 10, 11]. Не менее важным моментом при обследовании больного с ХОБЛ является оценка количества и степени тяжести обострений в течение года. Частые обострения на фоне бронхолегочных инфекций усугубляют течение заболевания, снижают качество жизни, а также негативно влияют на функцию легких [5, 12]. Основными опросниками, разработанными для выявления обострений ХОБЛ и определения риска летальности при обострении ХОБЛ, используемыми в клинических исследованиях, являются: 14-пунктовый электронный дневник EXACT-PRO, DECAF (оценка риска летальности при обострении ХОБЛ), прогностическая шкала риска госпитальной летальности при обострении ХОБЛ SCOPEX (A score to predict short-term (6-month) risk of COPD exacerbations), BCSS (Breathlessness, Cough, Sputum Scale) [12].

Несмотря на появление новых препаратов для лечения ХОБЛ, остаются проблемы, связанные с несвоевременной диагностикой заболевания, уже на поздней стадии, с выраженными обструктивными нарушениями, высоким риском обострений, побочными действиями лекарственных средств и низкой приверженностью пациентов к лечению [11, 13].

В настоящее время основными группами препаратов для базисной терапии ХОБЛ являются ингаляционные пролонгированные бронходилататоры, относящиеся к группам β_2 -адреномиметиков и М-холиноблокаторов [4, 5, 9, 14]. Однако результаты проведенных исследований доказали

¹ Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report updated 2018. 80 p. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. p. 16.

связь локального и системного воспаления с обострениями, скоростью снижения функции легких, потерей массы тела и кардиоваскулярным риском, что является основанием для использования ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в лечении больных с ХОБЛ [15–17]. Доказано, что добавление ИГКС к ДДБА у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения и частыми обострениями более эффективно влияет на легочную функцию и количество обострений. Большинство исследований доказали положительный эффект фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА в сравнении с монотерапией ДДБА, снижающей количество обострений. В проведенных исследованиях показано уменьшение количества обострений на 8,4% при ХОБЛ среднетяжелого течения и снижение баллов при заполнении вопросника САТ, в то время как не было обнаружено различий в количестве госпитальных инфекций и пневмоний у исследованных групп больных [18–21]. Однако по мере длительности применения высоких доз ИГКС было отмечено учащение случаев заболевания пневмонией у больных ХОБЛ. В настоящее время накоплена доказательная база по использованию ингаляционных ГКС при ХОБЛ, оценены риски развития пневмонии [22, 23].

Часть текущих исследований показала взаимосвязь между уровнем эозинофилии крови и клиническими эффектами по предотвращению будущих обострений при использовании ИГКС в комбинации с ДДБА. Подсчет уровня эозинофилов крови может использоваться как индикатор ответа на применение ИГКС. Модели пациентов показали, что при низком уровне эозинофилов < 100 кл/мкл следует ожидать плохой ответ на лечение ИГКС, в то время как эозинофилия крови > 300 кл/мкл ассоциируется с хорошим эффектом при применении ИГКС. Поэтому подсчет эозинофилов крови может помочь в клинической оценке вероятности пользы добавления ИГКС к стандартной бронходилатационной терапии и может использоваться в качестве биомаркера в клинической оценке при принятии решения относительно использования ИГКС [24–26].

Предупреждение о риске развития пневмонии при применении ИГКС и их сочетаний с β_2 -адреномиметиками длительного действия вошло в документы GOLD и федеральные клинические рекомендации. Согласно этим документам, медицинскими показаниями для добавления ИГКС к бронходилатационной терапии являются сочетание ХОБЛ и БА, а также эозинофилия крови (>300 клеток в 1 мкл) у пациентов с повторными обострениями [1, 4].

Таким образом, с учетом полученных данных основой базисной терапии в группе больных с частыми обострениями являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и их сочетания с длительно действующими бета-агонистами (ДДБА). Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что фиксированная комбинация «будесонид/формотерол» обладает рядом преимуществ при использовании у пациентов с тяжело и крайне тяжело протекающей ХОБЛ при наличии частых обострений, повышенном уровне эозинофилов крови, синдроме

перекреста БА и ХОБЛ [27–29]. В исследовании 2017 г. RISE показано, что будесонид/формотерол по сравнению с одним формотеролом достоверно снижают количество обострений ХОБЛ в течение года без увеличения частоты побочных эффектов [30].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К. 54 лет, работает водителем КамАЗа. Курильщик со стажем 44 года – 30 сигарет в день, ИК 66 пачек/лет. Семейный анамнез по бронхиальной астме неотягощен. Хронические заболевания отрицает. В течение 15 лет отмечает утренний кашель с отделением мокроты серого цвета. Одышка при быстрой ходьбе, подъеме в гору появилась 4 года назад. Ежегодно переносит ОРВИ, во время которой отмечает усиление кашля и увеличение количества отделяемой мокроты. В течение последних 1,5 года одышка значительно усилилась. Перестал делать тяжелую работу по дому. После первичного обращения к терапевту по месту жительства был направлен на обследование в поликлинику к пульмонологу краевой клинической больницы.

При осмотре состояние удовлетворительное. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторный звук легочный. В легких жесткое дыхание, над нижними отделами сухие свистящие хрипы. Частота дыхания 17 в минуту. Сатурация кислорода в покое 98%. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст., ЧСС 78 уд/мин, ИМТ 23,4 кг/м².

При заполнении вопросника «САТ-тест» набрано 12 баллов, по шкале mMRC – 2 балла. Пульсоксиметрия показала сатурацию 98%. При проведении спирометрии выявлены следующие обструктивные нарушения: ФЖЕЛ 79–85%, ЖЕЛ 80–88%, ОФВ₁ 56–61%, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ 0,48, бронходилатационный тест отрицательный – прирост ОФВ₁ 8%. При проведении бодиплетизмографии выявлен обструктивный вариант нарушения механических свойств легких по обструктивному типу с увеличением ОЕЛ за счет умеренного снижения ЖЕЛ и значительного повышения ООЛ. Внутригрудной объем повышен, бронхиальное сопротивление вдоха в норме, выдоха – незначительно повышено.

При проведении р-графии легких органы грудной клетки без патологических изменений. При ЭхоКГ АО 3,3 см, ЛП 3,2 см, ПП 3,2 x 4,5 см, КСР 3,2 см, КДР 5,1 см, ФВ 67%, ТПСЖ 0,45 см, ПЖ 2,2 x 7,5 см, СДЛА 31 мм рт. ст. Аорта не расширена. Склероз аорты, кальциноз кольца и створок аортального и митрального клапанов 1+. Митральная недостаточность 1-й ст. Недостаточность ТК 1-й ст. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по первому типу. СФЛЖ в норме. В общем анализе крови на момент обследования Hb 156 г/л, E_r 4,51 x 10¹²/л, Le 6,1 x 10⁹/л, Tr 328 x 10⁹/л, п/я 2%, с/я 60%, мон. 10%, лим. 22%, эоз. 5%, СОЭ 11 мм/ч. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 305 кл/мкл. При выполнении теста с 6-минутной ходьбой прошел 450 м, сатурация на фоне нагрузки 95%. С учетом исследований больному был установлен диагноз «ХОБЛ, среднетяжелое течение, GOLD II, бронхитический фенотип, группа В (низкий риск,

много симптомов, САТ-тест 12 баллов, mMRC 2 балла). ДН 0». Пациенту был назначен препарат из группы длительно действующих β_2 -агонистов — формотерол 12 мкг по две дозы 2 раза в день ежедневно.

На фоне регулярной бронходилатационной терапии пациент отмечал субъективно улучшение состояния в виде повышения переносимости физических нагрузок. Однако в течение года дважды проходил амбулаторное лечение по поводу обострения заболевания. Пациенту для купирования обострения назначались таблетированные антибактериальные препараты и однократно курс пероральных кортикостероидов.


В связи с неэффективностью назначенной терапии через 12 мес. пациент вновь направлен на прием к пульмонологу в поликлинику краевой клинической больницы. При осмотре состояние удовлетворительное. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторный звук легочный. В легких жесткое дыхание, над нижними отделами сухие свистящие хрипы. Частота дыхания 18 в минуту. Сатурация кислорода в покое 97%. Артериальное давление 124/80 мм рт. ст., ЧСС 84 уд/мин, ИМТ 23,12 кг/м².

При повторной консультации в поликлинике краевой клинической больницы пациенту была проведена спирометрия. ФЖЕЛ 74–82%, ЖЕЛ 78–85%, ОФВ₁ 50–55%, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ 0,43, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 6%. Таким образом, было зафиксировано снижение бронхиальной проходимости в течение года. При оценке по опроснику «САТ-тест» пациентом набрано 14 баллов. В развернутом анализе крови Hb 155 г/л, Eг 4,56 × 10¹²/л, Le 6,3 × 10⁹/л, Tr 338 × 10⁹/л, п/я 2%, с/я 60%, мон. 8%, лим. 22%, эоз. 8%, СОЭ 11 мм/ч. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 504 кл/мкл. Таким образом, у пациента количество обострений в течение года 2, а также имеется повышение уровня эозинофилов выше 300 кл/мкл. Врачом-пульмонологом было принято решение о пересмотре базисной терапии. Пациенту согласно федеральным клиническим рекомендациям Российского респираторного общества был назначен препарат будесонид/формотерол ДПИ в дозе 160/4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день. Даны рекомендации по ежеднев-

ному приему препарата, а также назначена дата следующего осмотра – через 6 мес.

При очередной консультации пульмонолога через 6 мес. в условиях поликлиники пациент отметил субъективно улучшение состояния — повышение переносимости физических нагрузок. За прошедшие 6 мес. обострений заболевания не отмечал. При проведении спирометрии ФЖЕЛ 78–84%, ЖЕЛ 75–82%, ОФВ₁ 58–62%, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ 0,44, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 5%. В развернутом анализе крови Hb 154 г/л, Eг 4,53 × 10¹²/л, Le 5,3 × 10⁹/л, Tr 331 × 10⁹/л, п/я 1%, с/я 60%, мон. 10%, лим. 25%, эоз. 4%, СОЭ 8 мм/ч. При подсчете уровня эозинофилов регистрировалось 212 кл/мкл. Пациенту было рекомендовано продолжить базисную терапию в прежнем объеме с оценкой эффективности через 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность фиксированной комбинации «будесонид/формотерол ДПИ» в дозе 160/4,5 мкг в качестве базисной терапии у пациента со среднетяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями и повышением уровня эозинофилии в крови. Тщательный отбор групп пациентов при назначении комбинированной терапии препаратами групп «иГКС/ДДБА» позволил снизить частоту обострений, влияя на риск обострений в будущем, а также воздействовать на выраженность симптомов (интенсивность одышки), снизить количество баллов по шкале «САТ-тест» и количество эозинофилов в 1 мкл. В то же время пациентом не отмечено побочных эффектов приема фиксированной комбинации «иГКС/ДДБА». Таким образом, тщательная всесторонняя клиническая оценка и персонифицированный подход к пациенту с ХОБЛ позволяют влиять не только на выраженность симптомов, но и на более долгосрочные цели в виде снижения риска обострений в будущем. 

Поступила / Received 15.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2021

Принята в печать / Accepted 15.09.2021

Список литературы

1. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13–20. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
2. Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
3. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*. 2019;29(2):159–166. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166>.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;3(3):15–54. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54>.
5. Авдеев С.Н. Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016;26(5):591–603. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603>.
6. Lange P., Halpin D.M., O'Donnell D.E., MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV₁. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11(Spec Iss):3–12. <https://doi.org/10.2147/COPD.S85976>.
7. Burge P.R. Des définitions aux phénotypes de BPCO. From COPD definitions to COPD phenotypes. *Presse Med*. 2014;43(12):1337–1343. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.004>.
8. Albert P., Agustí A., Edwards L., Tal-Singer R., Yates J., Bakke P. et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(8):701–708. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201458>.
9. Визель А.А., Визель И.Ю., Бакунина Е.А. Хроническая обструктивная болезнь легких. Современные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2016;(15):6–10. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-6-10>.
10. Овакимян К.В., Пахазникова М.А., Андреева Е.А., Кузнецова О.Ю., Плавинский С.Л. Диагностический алгоритм для выявления хронической обструктивной болезни легких на этапе оказания первичной медицинской помощи. *Вестник Северо-Западного государственного*

- медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018;10(2):44–51. <https://doi.org/10.17816/mechnikov.201810244-51>.
11. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), перемены как повод для обсуждения. *Вестник современной клинической медицины*. 2015;8(1):62–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22933612>.
 12. Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С., Жестков А.В., Постникова Л.Б. и др. Актуальность применения опросников для врачей и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с целью раннего выявления обострений (заключение совета экспертов Приволжского, Центрального и Южного федеральных округов России). *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(5):79–89. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(5\):79-89](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(5):79-89).
 13. Сви́дерская Л.Н., СимакOVA В.М., Демко И.В., Хендогоина 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(5):53–64. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/1629_53.pdf.
 14. 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-90-95>.
 15. Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I., MacNee W., Tal-Singer R., Miller B.E. et al. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>.
 16. King P. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med*. 2015;4(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40169-015-0068-z>.
 17. Емельянов А.В., Лешенкова Е.Б., Сергеева Г.Р. Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни легких: дискуссия продолжается. *Фарматека*. 2019;26(5):10–16. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.10-16>.
 18. Latorre M., Novelli F., Vagaggini B., Braidò F., Papi A., Sanduzzi A. et al. Differences in the efficacy and safety among inhaled corticosteroids (ICS)/long-acting beta2-agonists (LABA) combinations in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Role of ICS. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;30:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.10.006>.
 19. Зыков К.А., Овчаренко С.И. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения. *Медицинский совет*. 2015;(17):24–31. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/422>.
 20. Nannini L.J., Poole P., Milan S.J., Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD006826. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006826>.
 21. Spencer S., Evans D.J., Karner C., Cates C.J. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD007033. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007033>.
 22. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68(11):1029–1036. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202872>.
 23. Suissa S., Coulombe J., Ernst P. Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. *Chest*. 2015;148(5):1177–1183. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0627>.
 24. Brusselle G., Pavord I.D., Landis S., Pascoe S., Lettis S., Morjaria N. et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018;138:21–31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.016>.
 25. Calverley P.M.A. A Light in the Darkness? The FLAME Trial, Blood Eosinophils, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1125–1127. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0560ED>.
 26. Yilmaz I., Turk M. What Should Be the Cutoff Value of Blood Eosinophilia as a Predictor of Inhaled Corticosteroid Responsiveness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1229–1230. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0892LE>.
 27. Sharafkhaneh A., Southard J.G., Goldman M., Uryniak T., Martin U.J. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med*. 2012;106(2):257–268. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.020>.
 28. Scott L.J. Budesonide/formoterol Turbuhaler®: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2012;72(3):395–414. <https://doi.org/10.2165/11208460-000000000-00000>.
 29. Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С., Загидуллин Ш.З., Куцаев В.И. и др. Место фиксированной комбинации будесонид/формотерол в лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Заключение Совета экспертов Приволжского федерального округа Российской Федерации. *Пульмонология*. 2017;27(1):114–121. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121>.
 30. Ferguson G.T., Tashkin D.P., Skärby T., Jorup C., Sandin K., Greenwood M. et al. Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on exacerbations versus formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: The 6-month, randomized RISE (Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD) study. *Respir Med*. 2017;132:31–41. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.09.002>.

References

1. Ajsanov Z.R., Avdeev S.N., Arhipov V.V., Belevskij A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2017;27(1):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
2. Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
3. Koncevaya A.V., Mukaneeva D.K., Balanova Yu.A., Hudyakov M.B., Drapkina O.M. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2019;29(2):159–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166>.
4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Ajsanov Z.R., Belevskij A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N. et al. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2014;(3):15–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54>.
5. Avdeev S.N. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2016;26(5):591–603. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603>.
6. Lange P., Halpin D.M., O'Donnell D.E., MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV₁. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11(Spec Iss):3–12. <https://doi.org/10.2147/COPD.S85976>.
7. Burge P.R. Des définitions aux phénotypes de BPCO. From COPD definitions to COPD phenotypes. *Presse Med*. 2014;43(12):1337–1343. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.004>.
8. Albert P., Agusti A., Edwards L., Tal-Singer R., Yates J., Bakke P. et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(8):701–708. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201458>.
9. Vigel A.A., Vigel I.Yu., Bakunina E.A. Chronic obstructive pulmonary disease. Modern approaches to therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(15):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-6-10>.
10. Ovakimyan K.V., Pahaznikova M.A., Andreeva E.A., Kuznecova O.Yu., Plavinskij S.L. Diagnostic algorithm for detecting chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named I.I. Mechnikov*. 2018;10(2):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov.201810244-51>.
11. Vigel A.A., Vigel I.Yu., Amirov N.B. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Change as a cause for discussion. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2015;8(1):62–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22933612>.
12. Ovcharenko S.I., Vigel A.A., Gamova I.V., Dobrotina I.S., Zhestkov A.V., Postnikova L.B. et al. The relevance of the use of questionnaires for doctors and patients with chronic obstructive pulmonary disease for the purpose of early detection of exacerbations (conclusion of the Council of Experts of the Volga, Central and Southern Federal Districts of Russia). *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(5):79–89. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(5\):79-89](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(5):79-89).
13. Sviderskaya L.N., Simakova V.M., Demko I.V., Hendogina V.T., Kudryavceva A.N., Tret'yak T.V. et al. Comparative analysis of organising the control at availability and quality of health care in regional consultative polyclinic. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2016;5(5):53–64. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1629_53.pdf.
14. Demko I.V., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu., Mamaeva M.G., Solov'eva I.A. Experience of using double bronchodilation therapy in patients with COPD. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):90–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-90-95>.
15. Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I., MacNee W., Tal-Singer R., Miller B.E. et al. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>.
16. King P. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med*. 2015;4(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40169-015-0068-z>.
17. Emel'yanov A.V., Leshchenko E.V., Sergeeva G.R. Inhaled glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease:

- the debate continues. *Farmateka*. 2019;26(5):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2019.5.10-16>.
18. Latorre M., Novelli F., Vagaggini B., Braido F., Papi A., Sanduzzi A. et al. Differences in the efficacy and safety among inhaled corticosteroids (ICS)/long-acting beta2-agonists (LABA) combinations in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Role of ICS. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;30:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.10.006>.
 19. Zykov K.A., Ovcharenko S.I. Approaches to drug therapy in patients with stable COPD: suggested treatment algorithm. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(17):24–31. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/422>.
 20. Nannini L.J., Poole P., Milan S.J., Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD006826. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006826>.
 21. Spencer S., Evans D.J., Karner C., Cates C.J. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD007033. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007033>.
 22. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68(11):1029–1036. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202872>.
 23. Suissa S., Coulombe J., Ernst P. Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. *Chest*. 2015;148(5):1177–1185. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0627>.
 24. Brussels G., Pavord I.D., Landis S., Pascoe S., Lettis S., Morjaria N. et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018;138:21–31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.016>.
 25. Calverley P.M.A. A Light in the Darkness? The FLAME Trial, Blood Eosinophils, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1125–1127. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0560ED>.
 26. Yilmaz I., Turk M. What Should Be the Cutoff Value of Blood Eosinophilia as a Predictor of Inhaled Corticosteroid Responsiveness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1229–1230. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0892LE>.
 27. Sharafkhaneh A., Southard J.G., Goldman M., Uryniak T., Martin U.J. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med*. 2012;106(2):257–268. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.020>.
 28. Scott L.J. Budesonide/formoterol Turbuhaler®: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2012;72(3):395–414. <https://doi.org/10.2165/11208460-000000000-00000>.
 29. Ovcharenko S.I., Vigel A.A., Gamova I.V., Dobrotina I.S., Zagidullin Sh.Z., Kupaev V.I. et al. A role of budesonide/formoterol fixed combination in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of the Expert Council of the Volga Federal district of Russia. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2017;27(1):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121>.
 30. Ferguson G.T., Tashkin D.P., Skärby T., Jorup C., Sandin K., Greenwood M. et al. Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on exacerbations versus formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: The 6-month, randomized RISE (Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD) study. *Respir Med*. 2017;132:31–41. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.09.002>.

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 легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; demko64@mail.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 отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; marinamamaeva101@rambler.ru

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор 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; заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; sobko29@mail.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 легочно-аллергологического центра, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; angelina-maria@inbox.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 легочно-аллергологического центра, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; natagorday@yandex.ru

Information about the authors:

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

Marina G. Mamaeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; marinamamaeva101@rambler.ru

Elena A. Sobko, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Department of Allergology, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sobko29@mail.ru

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

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