

Опыт применения тройной фиксированной комбинации 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 (ХОБЛ) – одна из важнейших проблем современной медицины, связанная с высоким уровнем смертности, большими затратами на лечение и купирование обострений. Основными целями лечения ХОБЛ являются контроль над симптомами, уменьшение частоты обострений и госпитализаций, а также снижение рисков обострения в будущем. В рекомендациях инициативы GOLD предложен подход к лечению, базирующийся на оценке частоты обострений, показателей функции внешнего дыхания (спирометрическая классификация GOLD), выраженности симптомов, оцененных по шкале CAT-теста и mMRC. При выборе терапии врач в первую очередь должен учитывать эффективность, безопасность препарата, приверженность лечению для достижения терапевтических целей лечения пациентов с ХОБЛ. Изменение терапевтических подходов в лечении ХОБЛ связано с накоплением знаний в области физиологии, клинической фармакологии, а также с выделением новых клинических фенотипов ХОБЛ. В настоящее время основными классами препаратов для лечения ХОБЛ являются длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ) и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Эволюция терапевтических подходов в лечении ХОБЛ привела к созданию новых фиксированных ингаляционных комбинаций основных групп препаратов для лечения ХОБЛ. Рекомендованные GOLD и российскими клиническими рекомендациями терапевтические стратегии определяют долгосрочные цели лечения ХОБЛ – влияние на риск обострений в будущем. Представленное клиническое наблюдение пациента с ХОБЛ тяжелого течения демонстрирует эффективность тройной фиксированной комбинации вилантерола / умеклидиния бромида / флутиказона фуората 55/22/92 мкг в качестве базисной терапии. Выбранная стратегия лечения не только уменьшает выраженность симптомов заболевания, но снижает риск обострений в будущем.

Ключевые слова: обострения ХОБЛ, эозинофилы крови, длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды

Для цитирования: Демко И.В., Мамаева М.Г., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Опыт применения тройной фиксированной комбинации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):80–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-80-85>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with the triple fixed combination 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 Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

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

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most important problems of modern medicine associated with a high mortality rate, high costs of treatment and relief of exacerbations of COPD. The main objectives of COPD treatment are symptom control, reduce the frequency of exacerbations and hospitalizations, and reduced risk of exacerbation in the future. The recommendations of the GOLD initiative propose a treatment approach based on the assessment of exacerbation rates external respi-

ratory function indicators (spirometric classification of GOLD), the severity of symptoms assessed on the CAT test and mMRC. When choosing therapy, the physician must first of all take into account the effectiveness, safety of the drug, adherence to treatment in order to achieve the therapeutic goals of treating patients with COPD. The change in therapeutic approaches in COPD treatment is associated with the accumulation of knowledge in physiology, clinical pharmacology, and the isolation of new clinical phenotypes of COPD. Currently, the main classes of drugs for the treatment of COPD are long-acting beta-agonists (LABA), long-acting anticholinergics (LAMA), and inhaled glucocorticosteroids (ICS). The evolution of therapeutic approaches in COPD treatment has led to the creation of new fixed inhalation combinations of the main groups of drugs for COPD treatment. The therapeutic strategies recommended by GOLD and the Russian Federal Guidelines determine the long-term goals of COPD treatment – the impact on the risk of exacerbations in the future. The presented clinical observation of a patient with severe COPD demonstrates the effectiveness of a triple fixed combination vilanterol/umeclidinium/fluticasone furoate 55/22/92 µg as a basic therapy. The chosen treatment strategy not only reduces the severity of the symptoms of the disease, but also reduces the risk of exacerbations in the future.

Keywords: COPD exacerbation, blood eosinophils, long-acting beta-agonists, long-acting anticholinergics, inhaled glucocorticosteroids

For citation: Demko I.V., Mamaeva M.G., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V. Experience with the triple fixed combination in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):80–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-80-85>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из важнейших проблем современной медицины. Высокий уровень смертности, затраты на лечение и купирование обострений ложатся значительным бременем на систему здравоохранения во всем мире. По данным эпидемиологического исследования в рамках программы GARD (The Genetic and Rare Diseases Information Center), 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% [1].

Основными целями лечения ХОБЛ являются контроль над симптомами, уменьшение частоты обострений и госпитализаций, а также снижение рисков обострения в будущем [2–4]. Выделение клинических фенотипов течения ХОБЛ также служит инструментом терапевтического подхода к лечению ХОБЛ. В российской клинической практике выделяют основные фенотипы ХОБЛ: преобладание хронического бронхита, преобладание эмфиземы легких, синдром перекреста бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ и фенотип с частыми обострениями. Особенности течения заболевания при том или ином фенотипе предполагают назначение определенных схем лекарственных препаратов [5, 6].

Несмотря на определенный прогресс в лечении хронических заболеваний легких за последние 20 лет, лечение пациентов с ХОБЛ по-прежнему остается актуальной проблемой современной медицины. Усилия специалистов из разных стран мира были объединены в Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). В рекомендациях GOLD предложен подход к лечению, базирующийся на оценке частоты обострений, показателей функции внешнего дыхания (спирометрическая классификация GOLD), выраженности симптомов, оцененных по шкале CAT-теста (COPD Assessment Test)

и шкале выраженности одышки mMRC (modified Medical Research Council)¹ [7].

Кроме того, при назначении терапии ХОБЛ необходимы знания в области физиологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики [8, 9].

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХОБЛ

Происходящие при ХОБЛ структурные изменения дыхательных путей, приводящие к фиксированной обструкции и ограничению воздушного потока, являются показанием к применению бронходилататоров с 12- и 24-часовым действием. Их назначение предпочтительнее короткодействующих препаратов этого класса [10].

Ингаляционный способ применения препаратов считается наиболее безопасным с учетом получения низких эффективных доз препарата ингаляционно, однако для некоторых препаратов, таких как ингибиторы фосфодиэстеразы-4, такой способ доставки невозможен.

Сочетание бронходилатационных препаратов с различными механизмами действия, таких как длительно действующие β₂-агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ), усиливает бронходилатирующий эффект.

При выборе терапии ХОБЛ лечащий врач должен руководствоваться выбором препарата, обладающего более низким риском возникновения нежелательных явлений и в то же время высокой эффективностью. Также не стоит забывать о том, что некоторые классы препаратов для лечения ХОБЛ, такие как ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, не используются в монотерапии.

Кроме того, нужно помнить о приверженности пациентов лечению и об экономической стороне вопроса. В этом аспекте уменьшение количества ингаляционных

¹ GOLD. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 report*. 155 p. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.

устройств и, следовательно, стоимости лечения, приобретает особый смысл.

На протяжении последних лет мы наблюдаем смену тенденций в назначении основных групп лекарственных препаратов. С конца 1990-х гг. появились явные свидетельства того, что такие ДДБА, как сальметерол и формотерол, не только повышают ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха), но и приводят к уменьшению количества обострений по сравнению с плацебо или бронходилататором короткого действия [11, 12]. Появившиеся в последнее время ДДБА с 24-часовой продолжительностью действия, такие как индактерол, вилантерол и олодатерол [13–15], показали устойчивый бронходилатационный эффект, проявившийся в уменьшении использования короткодействующих бронходилататоров и интенсивности одышки в сравнении с используемыми два раза в день сальметеролом или формотеролом [16, 17]. Кроме того, они продемонстрировали безопасность у пациентов с ХОБЛ [18].

Ингаляционный ДДАХ тиотропий был первым ингаляционным бронходилататором этого класса в лечении ХОБЛ, применяемым один раз в день. Проведенные мультицентровые клинические исследования в настоящее время представили доказательства благоприятного влияния на функцию легких, состояние здоровья, частоту обострений, скорость снижения функции легких и смертность у некоторых пациентов с ХОБЛ [19–22]. Сходные клинические эффекты продемонстрировали умеклидиния бромид и гликопиррония бромид, применяемые один раз в сутки, и аклидиния бромид, используемый дважды в день [23–26].

На протяжении многих лет комбинация β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов короткого действия в одном ингаляторе традиционно использовалась в терапии больных ХОБЛ. Однако в последние годы появились данные, показывающие, что комбинации ингаляционных ДДБА и ДДАХ улучшают спирометрические показатели больше, чем каждый агент по отдельности. Кроме того, исследуемые комбинации влияли на частоту нетяжелых обострений [27–29].

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 в части снижения количества обострений [30–32].

И в этом свете нас интересуют показания к назначению тройной терапии в лечении пациентов с ХОБЛ.

В российских федеральных клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ (2018) в качестве показаний к назначению тройной терапии указаны повторные обострения у больных ХОБЛ с БА или эозинофилией (содержанием эозинофилов в крови вне обострения > 300 клеток в 1 мкл), возникающие при терапии комбинацией ДДАХ/ДДБА. В этом случае к ДДАХ/ДДБА рекомендуется добавить иГКС. Тройная терапия пациенту с ХОБЛ может быть назначена при недостаточной эффективности терапии иГКС/ДДБА, тогда к лечению добавляется ДДАХ [2, 3].

Снижение частоты обострений ХОБЛ на фоне тройной терапии подтверждено и результатами исследования FULFIL (Lung Function and Quality of Life Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Closed Triple Therapy) [33]. Предлагаем вашему вниманию собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Г., 57 лет, работает водителем частной грузоперевозочной компании. Курильщик со стажем 41 год, выкуривающий 20 сигарет в день, индекс курильщика 41 пачка/лет. Аллергологический анамнез не отягощен. Страдает гипертонической болезнью с максимальными цифрами АД 190/110 мм рт. ст. С гипотензивной целью регулярно принимает лозартан 50 мг 1 раз в день. В течение 12 лет отмечает утренний кашель с отделением мокроты серого цвета. Одышка при быстрой ходьбе, подъеме в гору появилась 5 лет назад. Ежегодно до 2 раз в год отмечает эпизоды усиления одышки, учащение кашля и увеличение количества отделяемой мокроты. В течение последних 2 лет одышка прогрессирует. После первичного обращения к терапевту по месту жительства и прохождения спирограммы, на которой впервые были выявлены обструктивные нарушения, был направлен в поликлинику Краевой клинической больницы (Красноярск) к пульмонологу для уточнения диагноза и назначения терапии.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук легочный, коробочный оттенок над нижними отделами. В легких диффузно ослабленное дыхание, над нижними отделами сухие свистящие хрипы в небольшом количестве. Частота дыхания 19 в минуту. Сатурация кислорода в покое 96%. Артериальное давление 130/86 мм рт. ст., ЧСС (частота сердечных сокращений) 78 уд/мин, ИМТ (индекс массы тела) 23,4 кг/м².

При заполнении опросника САТ-теста получено 10 баллов, по шкале mMRC – 2 балла. При проведении спирометрии выявлены следующие обструктивные нарушения: ЖЕЛ (жизненная емкость легких) 80–84%, ФЖЕЛ (форсированная ЖЕЛ) 79–82%, ОФВ₁ 42–48%, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ 0,52, бронходилатационный тест отрицательный – прирост ОФВ₁ 8%. При проведении бодиплетизмографии выявлен обструктивный вариант нарушения механических свойств легких по обструктивному типу с увеличением ОЕЛ (общей емкости легких) за счет умеренного снижения ЖЕЛ и значительного повышения ООЛ (остаточного объема легких). Внутригрудной объем повышен, бронхиальное сопротивление вдоха в норме, выдоха незначительно повышено.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки выявлены бочкообразная форма грудной клетки, уплощение куполов диафрагмы, повышенная прозрачность легочных полей, диффузное обеднение легочного рисунка. При ЭХО-КГ (эхокардиографии) аорта 3,5 см, левое предсердие 4,2 см, правое предсердие 3,2 × 4,5 см, конечно-систолический размер 3,4 см, конечно-диастолический

размер 5,7 см, фракция выброса 64%, толщина передней стенки правого желудочка 0,40 см, правый желудочек 2,2 × 6,5 см, систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт. ст. Аорта не расширена. Гипертрофия левого предсердия. Склероз аорты, кальциноз кольца и створок аортального и митрального клапанов 1+. Митральная недостаточность 1-й ст. Недостаточность трикуспидального клапана 1-й ст. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1-му типу. Систолическая функция левого желудочка в норме. В общем анализе крови на момент обследования Hb (гемоглобин) 146 г/л, Eг (эритроциты) $4,51 \times 10^{12}/л$, Le (лейкоциты) $6,4 \times 10^9/л$, Тг (тромбоциты) $328 \times 10^9/л$, п/я (палочкоядерные нейтрофилы) 2%, с/я (сегментоядерные нейтрофилы) 60%, мон (моноциты) 10%, лим (лимфоциты) 22%, эоз (эозинофилы) 5%, СОЭ (скорость оседания эритроцитов) 11 мм/ч. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 320 кл/мкл. При выполнении теста с 6-минутной ходьбой прошел 350 м, сатурация на фоне нагрузки 95%. С учетом изложенного пациенту установлен диагноз «ХОБЛ, тяжелое течение, GOLD III, преимущественно эмфизематозный фенотип, группа С (высокий риск, мало симптомов, САТ-тест 10 баллов, mMRC 2 балла)». Дыхательная недостаточность 0. В качестве базисной терапии назначена фиксированная комбинация, включающая ДДБА/ДДАХ: вилантерол / умеклидиния бромид 22/55 мкг «Аноро» эллипта по 1 дозе 1 раз в день ежедневно.

На фоне регулярной двойной бронходилатационной терапии пациент отмечал субъективно улучшение состояния в виде повышения переносимости физических нагрузок. Однако в течение года дважды проходил амбулаторное лечение по поводу обострений и один раз был госпитализирован в терапевтическое отделение по поводу тяжелого обострения заболевания. Пациенту для купирования обострений назначались антибактериальные препараты и системные ГКС внутривенно.

В связи с неэффективностью назначенной терапии через 11 мес. пациент был повторно направлен на прием к пульмонологу в консультативную поликлинику Краевой клинической больницы. При осмотре состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук коробочный. В легких дыхание диффузно ослабленное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 18 в мин. Сатурация кислорода в покое 97%. Артериальное давление 134/88 мм рт. ст., ЧСС 84 уд/мин, ИМТ 23,12 кг/м².

В поликлинике Краевой клинической больницы пациенту была проведена спирометрия. ЖЕЛ 77–85%, ФЖЕЛ 74–82%, ОФВ₁ 45–49%, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ 0,47, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 6%. Таким образом, в течение года у пациента было зарегистрировано стойкое нарушение бронхиальной проходимости по классификации GOLD III. При оценке по опроснику САТ-теста пациентом получено 10 баллов. В развернутом анализе крови Hb 155 г/л, Eг $4,56 \times 10^{12}/л$, Le $7,7 \times 10^9/л$, Тг $338 \times 10^9/л$, п/я 2%, с/я 60%, мон 8%, лим 22%, эоз 4%, СОЭ 11 мм/ч. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 308 кл/мкл. Таким образом, у пациента отмечалось три обострения в течение года, одно из которых при-

вело к госпитализации, а следовательно, являлось обострением тяжелой степени. В анализах крови имеется стойкое повышение уровня эозинофилов выше 300 кл/мкл в течение года. Была пересмотрена базисная терапия. Согласно российским федеральным клиническим рекомендациям пациенту был назначен комбинированный препарат вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фуоат в виде тройной фиксированной комбинации Треледжи эллипта в дозе 55/22/92 мкг по 1 вдоху 1 раз в день. Даны рекомендации по ежедневному приему препарата, а также назначена дата следующего осмотра через 6 мес.

Во время очередной консультации пульмонолога через 6 мес. в условиях консультативной поликлиники пациент субъективно отметил улучшение состояния – повышение переносимости физических нагрузок. За прошедшие 6 мес. пребывания на листке нетрудоспособности обострений заболевания не отмечал. Продолжает трудиться по прежней профессии. Также пациент отметил удобство использования ингалятора. При проведении спирометрии ФЖЕЛ 76–84%, ЖЕЛ 72–82%, ОФВ₁ 47–50%, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ 0,44, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 5%. При оценке качества жизни с помощью опросника САТ-теста получено 8 баллов. При выполнении теста с 6-минутной ходьбой прошел 420 м, сатурация на фоне нагрузки 96%. В развернутом анализе крови Hb 155 г/л, Eг $4,52 \times 10^{12}/л$, Le $4,3 \times 10^9/л$, Тг $338 \times 10^9/л$, п/я 1%, с/я 64%, мон 10%, лим 21%, эоз 4%, СОЭ 8 мм/ч. При подсчете уровня эозинофилов регистрировалось 172 кл/мкл. Пациенту было рекомендовано продолжить прием тройной фиксированной комбинации Треледжи эллипта в прежнем режиме с оценкой эффективности через 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность фиксированной комбинации вилантерола / умеклидиния бромида / флутиказона фуоата 55/22/92 мкг в качестве базисной терапии у пациента с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями и повышением уровня эозинофилии в крови.

Назначенная фиксированная комбинация трех основных групп препаратов для лечения ХОБЛ не только позволила добиться снижения количества обострений ХОБЛ и уровня эозинофилии крови как маркера воспаления дыхательных путей, но и повысила приверженность пациента назначенной терапии. Нельзя не отметить улучшение качества жизни (снижение количества баллов по шкале САТ-теста). Значимых побочных эффектов, таких как развитие пневмонии, не зарегистрировано.

Назначение тройной фиксированной комбинации ДДБА/ДДАХ/иГКС для лечения больных ХОБЛ, помимо влияния на качество жизни, способствует уменьшению активности воспаления в дыхательных путях и таким образом влияет на долгосрочные цели лечения ХОБЛ – контроль рисков обострений в будущем.



Поступила / Received 18.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2021
Принята в печать / Accepted 15.12.2021

Список литературы

- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/copd.s67283>.
- 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>.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И. и др. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.* М.; 2018. 76 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf.
- 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>.
- Burgel P.R. Des définitions aux phénotypes de BPCO. *Presse Med.* 2014;43(12 Pt 1): 1337–1343. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.004>.
- Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология.* 2016;3(2):20–25. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2016_20.pdf.
- 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>.
- 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>.
- Свидерская Л.Н., Симакова 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):53–64. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/1629_53.pdf.
- Calverley P., Vlies B. A rational approach to single, dual and triple therapy in COPD. *Respirology.* 2016;21(4):581–589. <https://doi.org/10.1111/resp.12690>.
- Stockley R.A., Chopra N., Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax.* 2006;61(2):122–128. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.033266>.
- Jones P.W., Bosh T.K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1283–1289. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.4.9105068>.
- Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W., Shim J.J., Crim C., Sanford L. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest.* 2012;142(1):119–127. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2251>.
- Feldman G., Siler T., Prasad N., Jack D., Piggott S., Owen R. et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg oncedaily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMJ Pulm Med.* 2010;10:11. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-11>.
- Koch A., Pizzichini E., Hamilton A., Hart L., Korducki L., De Salvo M.C. et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat (R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:697–714. <https://doi.org/10.2147/COPD.S62502>.
- Dahl R., Chung K.F., Buhl R., Magnussen H., Nonikov V., Jack D. et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010;65(6):473–479. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.125435>.
- Korn S., Kerwin E., Atis S., Amos C., Owen R., Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med.* 2011;105(5):719–726. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.008>.
- Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Jones P.W. et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax.* 2010;65(8):719–725. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136077>.
- Tashkin D.P., Celli B., Senn S., Burkhardt D., Kesten S., Menjoge S., Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>.
- Celli B., Decramer M., Kesten S., Liu D., Mehra S., Tashkin D.P. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):948–955. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0876OC>.
- Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD009285. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009285.pub2>.
- Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD009552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009552.pub2>.
- Celli B., Crater G., Kilbride S., Mehta R., Tabberer M., Kalberg C.J. et al. Once-daily umecclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest.* 2014;45(5):981–991. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1579>.
- Trivedi R., Richard N., Mehta R., Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J.* 2014;43(1):72–81. <https://doi.org/10.1183/09031936.00033215>.
- D'Urzo A., Kerwin E., Overend T., D'Andrea P., Chen H., Goyal P. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):493–508. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.858618>.
- Chanez P., Burge P.S., Dahl R., Creemers J., Chuchalin A., Lamarca R. et al. Aclidinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(1):15–21. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.08.001>.
- Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N., Gallagher N., Green Y., Henley M., Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1484–1494. <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>.
- Decramer M., Anzueto A., Kerwin E., Kaelin T., Richard N., Crater G. et al. Efficacy and safety of umecclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umecclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):472–486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70065-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70065-7).
- Buhl R., Maltais F., Abrahams R., Bjerner L., Derom E., Ferguson G. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus monocomponents in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 2015;45(4):969–979. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136014>.
- 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>.
- 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>.
- 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:CD007035. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007035>.
- Lipson D.A., Barnacle H., Birk R., Brealey N., Locantore N., Lomas D.A. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):438–446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>.

References

- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/copd.s67283>.
- Aysanov Z.R., Avdeev S.N., Arhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya.* 2017;27(1):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N. et al. *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease.* Moscow; 2018. 76 p. (In Russ.) Available at: http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf.
- Avdeev S.N. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Pulmonologiya.* 2016;26(5):591–603. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603>.
- Burgel P.R. Des définitions aux phénotypes de BPCO. *Presse Med.* 2014;43(12 Pt 1): 1337–1343. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.004>.
- Arhipov V.V., Arhipova D.E., Stukalina E.Yu., Lazarev A.A. Frequency of occurrence of certain phenotypes chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation, their characteristics and approaches to treatment. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology.* 2016;3(2):20–25. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2016_20.pdf.
- 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>.
- Vizel A.A., Vizel 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>.
- Sviderskaya L.N., Simakova V.M., Demko I.V., Khendogina V.T., Kudryavtseva 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 meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2016;(5):53–64. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1629_53.pdf.
- Calverley P., Vlies B. A rational approach to single, dual and triple therapy in COPD. *Respirology.* 2016;21(4):581–589. <https://doi.org/10.1111/resp.12690>.
- Stockley R.A., Chopra N., Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax.* 2006;61(2):122–128. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.033266>.
- Jones P.W., Bosh T.K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1283–1289. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.4.9105068>.

13. Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W., Shim J.J., Crim C., Sanford L. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*. 2012;142(1):119–127. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2251>.
14. Feldman G., Siler T., Prasad N., Jack D., Piggott S., Owen R. et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg oncedaily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:11. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-11>.
15. Koch A., Pizzichini E., Hamilton A., Hart L., Korducki L., De Salvo M.C. et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat (R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:697–714. <https://doi.org/10.2147/COPD.S62502>.
16. Dahl R., Chung K.F., Buhl R., Magnussen H., Nonikov V., Jack D. et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010;65(6):473–479. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.125435>.
17. Korn S., Kerwin E., Atis S., Amos C., Owen R., Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med*. 2011;105(5):719–726. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.008>.
18. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Jones P.W. et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010;65(8):719–725. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136077>.
19. Tashkin D.P., Celli B., Senn S., Burkhart D., Kesten S., Menjoge S., Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>.
20. Celli B., Decramer M., Kesten S., Liu D., Mehra S., Tashkin D.P. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):948–955. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0876OC>.
21. Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD009285. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009285.pub2>.
22. Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD009552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009552.pub2>.
23. Celli B., Crater G., Kilbride S., Mehta R., Tabberer M., Kalberg C.J. et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest*. 2014;145(5):981–991. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1579>.
24. Trivedi R., Richard N., Mehta R., Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2014;43(1):72–81. <https://doi.org/10.1183/09031936.00033213>.
25. D'Urzo A., Kerwin E., Overend T., D'Andrea P., Chen H., Goyal P. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(3):493–508. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.858618>.
26. Chanez P., Burge P.S., Dahl R., Creemers J., Chuchalin A., Lamarca R. et al. Acclidinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(1):15–21. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.08.001>.
27. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N., Gallagher N., Green Y., Henley M., Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1484–1494. <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>.
28. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E., Kaelin T., Richard N., Crater G. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):472–486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70065-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70065-7).
29. Buhl R., Maltais F., Abrahams R., Bjerrmer L., Derom E., Ferguson G. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus monocomponents in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*. 2015;45(4):969–979. <https://doi.org/10.1185/09031936.00136014>.
30. 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>.
31. 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>.
32. 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>.
33. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R., Brealey N., Locantore N., Lomas D.A. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438–446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>.

Информация об авторах:

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, 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., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, 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 ПО, 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 ПО, 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 ПО, 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 Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; demko64@mail.ru

Marina G. Mamaeva, 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 Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak 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 Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Department of Allergology, Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak 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 Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak 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 Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; natagorday@yandex.ru