

Предоперационная подготовка пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной патологией легких к плановому коронарному шунтированию

Е.Д.Баздырев, О.М.Поликутина, Ю.С.Слепынина, С.А.Помешкина, Е.А.Вегнер, О.Л.Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Информация об авторах

Баздырев Евгений Дмитриевич – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Поликутина Ольга Михайловна – д. м. н., заведующая лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (905) 900-20-55; e-mail: ompol@rambler.ru

Слепынина Юлия Сергеевна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (905) 962-59-54; e-mail: Yulia42@rambler.ru

Помешкина Светлана Александровна – д. м. н., заведующая лабораторией реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (904) 964-55-04; e-mail: svetlana.sap2@mail.ru

Вегнер Елена Александровна – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (906) 978-45-80; e-mail: lena.vegner@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д. м. н., член-корреспондент Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (905) 969-64-35; e-mail: olb61@mail.ru

Резюме

Целью исследования явилась оценка влияния различных схем преабилитации у пациентов с сочетанной патологией – ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на развитие кардиореспираторных осложнений в периоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ), проведенного в условиях искусственного кровообращения. **Материалы и методы.** Методом копи-пар сформированы 2 группы пациентов с ИБС и сопутствующей ХОБЛ, у которых планировалось проведение КШ. Критерием оценки различия являлся прием тиотропия / олодатерола (ТИО / ОЛО) как одного из компонентов преабилитации. В ходе исследования проведен анализ развития кардиореспираторных осложнений, основанный на оценке применяемых схем преабилитации. **Результаты.** У пациентов с ХОБЛ, получавших ТИО / ОЛО как компонент подготовки в течение $12,4 \pm 5,4$ дня до КШ, продемонстрирована положительная динамика клинико-инструментальных параметров, характеризующих тяжесть течения ХОБЛ, уже до проведения хирургической реваскуляризации миокарда. Риск развития как сердечно-сосудистых, так и респираторных осложнений оказался выше у пациентов, не получавших бронхолитическую терапию на протяжении стационарного периода. **Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, коронарное шунтирование, тиотропий / олодатерол, осложнения коронарного шунтирования, реабилитация.

Для цитирования: Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Помешкина С.А., Вегнер Е.А., Барбараш О.Л. Предоперационная подготовка пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной патологией легких к плановому коронарному шунтированию. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 263–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-263-271

Preoperative preparation of patients with coronary artery disease and comorbidity of chronic obstructive lung disease to scheduled coronary artery bypass graft surgery

Evgeniy D. Bazdyrev, Ol'ga M. Polikutina, Yuliya S. Slepyнина, Svetlana A. Pomeskina, Elena A. Vegner, Ol'ga L. Barbarash

Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases: Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russia

Author information

Evgeniy D. Bazdyrev, Doctor of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Neurovascular Pathology, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases; tel.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Ol'ga M. Polikutina, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Diagnostic Methods, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases; tel.: (905) 900-20-55; e-mail: ompol@rambler.ru

Yuliya S. Slepyнина, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Diagnostic Methods, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases; tel.: (905) 962-59-54; e-mail: Yulia42@rambler.ru

Svetlana A. Pomeskina, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Rehabilitation, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases; tel.: (904) 964-55-04; e-mail: svetlana.sap2@mail.ru

Elena A. Vegner, Resident Physician, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases; tel.: (906) 978-45-80; e-mail: lena.vegner@mail.ru

Ol'ga L. Barbarash, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases; tel.: (905) 969-64-35; e-mail: olb61@mail.ru

Abstract

We aimed to assess an impact of different prehabilitation schemes on a risk of postoperative cardiorespiratory complications after coronary artery bypass graft surgery (CABG) in patients with coronary artery disease (CAD) and comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods.** Two groups of patients with CAD and comorbid COPD who were planned for CABG were recruited in the study using the pairwise testing. A criterion of difference was the treatment with tiotropium/olodaterol (Tio/Olo) as one of prehabilitation components. An occurrence of postoperative cardiorespiratory complications was analyzed according to prehabilitation schemes used. **Results.** The patients with CAD + COPD treated with Tio/Olo during 12.4 ± 5.4 days prior to CABG surgery demonstrated improvement in clinical and laboratory parameters characterizing the severity of COPD just before surgical coronary revascularization. A risk of postoperative cardiovascular and respiratory complications was higher in patients not receiving bronchodilator therapy before the surgery.

Key words: coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery bypass grafting, tiotropium/olodaterol, complications of coronary artery bypass grafting, rehabilitation, prehabilitation.

For citation: Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Slepynina Yu.S., Pomeshkina S.A., Vegner E.A., Barbarash O.L. Preoperative preparation of patients with coronary artery disease and comorbidity of chronic obstructive lung disease to scheduled coronary artery bypass graft surgery. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 263–271 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-263-271

Важной составляющей эффективности реваскуляризации миокарда является снижение риска развития осложнений в послеоперационном периоде. Преморбидный фон пациента, а именно – сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), оказывает негативное влияние на исходы хирургического вмешательства. Данный факт не только нашел отражение в ранее выполненных исследованиях [1–4], но и продемонстрирован по данным работ, проведенных на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» [5, 6].

Вопрос о подготовке бронхолегочной системы у пациентов, готовящихся к коронарному шунтированию (КШ), впервые представлен в отечественных рекомендациях «Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика» (2016) [7]. В данных рекомендациях введено такое понятие, как преабилитация. В настоящее время понятие «преабилитация» – недостаточно признанное явление и пока не укладывается в четко заданные рамки классического определения этапов реабилитации. Целью преабилитации является не только ознакомление пациента со всеми этапами хирургического лечения, а также с тем, какие неудобства и неприятные явления он будет испытывать, но и обучение приемам правильного на тот момент дыхания и отхаркивания. Кроме этого, в рамках преабилитации проводится обучение разным методам дыхания с целью тренировки определенных групп мышц, участвующих в том или ином виде или фазе дыхания [7]. К сожалению, отсутствуют рекомендации по подготовке, ведению и реабилитации пациентов с коморбидной патологией сердца (ишемическая болезнь сердца (ИБС) и легких (ХОБЛ, бронхиальная астма)), несмотря на то, что именно у лиц данной категории отмечается высокий риск послеоперационных кардиальных и респираторных осложнений. Существуют лишь единичные исследования, посвященные этой важной проблеме. При этом следует признать, что отдаленные результаты КШ во многом определяются эффективностью преабилитации и восстановительного лечения [8–11].

Цель данного исследования заключалась в оценке влияния различных схем преабилитации у паци-

ентов с сочетанной патологией (ИБС + ХОБЛ) на развитие кардиореспираторных осложнений в периоперационном периоде КШ, проведенного в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований Сибирского отделения Российской академии наук. В исследование включены пациенты ($n = 72$) с сочетанной патологией (ИБС + ХОБЛ), которым планировалось проведение КШ в условиях ИК. Протокол исследования от 20.06.11 № 30 был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. С учетом того, что больные основной группы были включены в 2011 г., а лица, получающие бронхолитическую терапию как компонент предоперационной подготовки, – в 2017 г., для формирования выборки использован метод «копи-пара», в основе которого лежит способ уравнивания анализируемых групп путем парных сочетаний, т. е. подбор для каждой единицы наблюдения исследуемой группы копи-пары по одному или нескольким признакам. В результате сформированы 2 группы пациентов с сочетанной ИБС и ХОБЛ; отличительным критерием данных групп явился способ предоперационной подготовки (применение бронхолитической терапии).

Учитывая особенности формирования выборки, пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим параметрам (табл. 1), данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и основным результатам исследования респираторной функции легких (табл. 2). Всем больным диагноз ХОБЛ установлен в предоперационном периоде, ранее базисную терапию пациенты не получали. Различий в приеме основных групп препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии не отмечено. На амбулаторном этапе больные получали статины (1-я группа – 23 (63,9 %); 2-я группа – 24 (66,7 %)), дезагреганты (28 (77,8 %) и 29 (80,6 %) соответственно), антикоагулянты (5 (13,9 %) и 6 (16,7 %)), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (25 (69,4 %) и 23 (63,9 %)), сартаны (5 (13,9 %) и 7 (19,4 %)), β -блокаторы (12 (33,3 %) и 10 (27,8 %)), диуретики (4 (11,1 %) и 7 (19,4 %)), нитраты (4 (11,1 %) и 2 (5,6 %)),

антиаритмические препараты (8 (22,2 %) и 7 (19,4 %) соответственно).

На протяжении всего срока стационарного лечения все пациенты обучались приемам продуктивного кашля и диафрагмального дыхания, им давались рекомендации по проведению «прямого кашля» или альтернативной методике «шумный выдох» (хаффинг)*. Наряду с этим ежедневно проводилась тренировка дыхательных мышц с применением различных комплексов статических упражнений и использованием дыхательного тренажера.

В ходе данного исследования использовался дыхательный тренажер «Альдомед» (ЗАО «Альдомед»,

Россия). Использование дыхательного тренажера осуществлялось через 2–3 ч после принятия пищи в проветренном помещении. Процедуры проводились ежедневно по 10 мин в среднем 2–3 раза, у ряда пациентов – до 5 раз в день.

В качестве предоперационной подготовки у пациентов 2-й группы применялся бронхолитический препарат длительного действия Спиолото Респимат (тиотропия бромид моногидрат / олодатерола гидрохлорид (ТИО / ОЛО)) (Берингер Ингельхайм, Австрия). Пациенты ежедневно получали рекомендованные производителем 2 дозы 1 раз в сутки на протяжении $12,4 \pm 5,4$ дня до КШ.

Таблица 1
Клинико-anamnestические характеристики пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от проведения преабилитации тиотропия бромидом моногидратом / олодатерола гидрохлоридом

Table 1
Clinical characteristics of patients with coronary artery disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease according to prehabilitation scheme

Показатель*	Пациенты с ХОБЛ	
	1-я группа (без лечения ТИО / ОЛО)	2-я группа (получающие лечение ТИО / ОЛО)
Число пациентов, n (%)	36 (50)	36 (50)
Средний возраст, годы, Me (Lq; Uq)	62,0 (57,0; 65,0)	63,0 (56,0; 66,0)
Мужчины, n (%)	27 (75,0)	27 (75,0)
ИМТ, кг / м ² ; Me (Lq; Uq)	28,4 (24,2; 30,3)	29,7 (25,0; 31,4)
Отягощенный пылевой анамнез, n (%)	8 (22,2)	8 (22,2)
Длительность пылевого загрязнения, годы, Me (Lq; Uq)	28,4 (11,0; 32,5)	29,0 (12,5; 35,0)
АГ, n (%)	34 (94,4)	34 (94,4)
Длительность АГ, годы, Me (Lq; Uq)	12,5 (4,5; 16,0)	11,0 (3,0; 17,0)
ФК стенокардии; Me (Lq; Uq)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)
Длительность стенокардии, годы, Me (Lq; Uq)	4,5 (1,0; 9,0)	4,0 (2,0; 10,0)
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	20 (55,6)	20 (55,6)
Нарушения ритма сердца, n (%)	12 (33,3)	12 (33,3)
ФК хронической сердечной недостаточности, Me (Lq; Uq)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)
Наличие СД 2-го типа в анамнезе, n (%)	14 (38,9)	14 (38,9)
Длительность СД 2-го типа, годы, Me (Lq; Uq)	4,0 (1,0; 6,0)	5,0 (0,5; 8,0)
Перенесенное ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (8,3)	3 (8,3)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТИО / ОЛО – тиотропия бромид моногидрат / олодатерола гидрохлорид; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; * – $p \geq 0,05$.
Notes. *, $p \geq 0,05$.

* Малявин А.Г., Бабак С.Л., Горбунова М.В. Современная респираторная физиотерапия нарушений миоцилиарного клиренса: методические рекомендации. М.; 2016.

Таблица 2
Показатели эхокардиографии, спирометрии, бодиплетизмографии, трансфер-фактора для оксида углерода пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких до проведения преабилитации перед коронарным шунтированием (M ± SD)

Table 2
Parameters of echocardiography, spirometry, body plethysmography, and transfer-factor for carbon monoxide in patients with coronary artery disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease before presurgery prehabilitation (M ± SD)

Показатель*	Пациенты с ХОБЛ	
	1-я группа (без лечения ТИО / ОЛО)	2-я группа (получающие лечение ТИО / ОЛО)
Число пациентов, n (%)	36 (50)	36 (50)
КДР ЛЖ, см	5,78 ± 0,51	5,61 ± 0,23
КСР ЛЖ, см	4,18 ± 0,76	3,94 ± 0,22
КДО ЛЖ, мл	163,1 ± 23,5	159,8 ± 14,6
КСО ЛЖ, мл	81,8 ± 18,9	74,6 ± 7,9
КДР ЛЖ, см	5,78 ± 0,51	5,61 ± 0,23
КСР ЛЖ, см	4,18 ± 0,76	3,94 ± 0,22
КДО ЛЖ, мл	163,1 ± 23,5	159,8 ± 14,6
КСО ЛЖ, мл	81,8 ± 18,9	74,6 ± 7,9
ФВ, %	68,1 ± 9,2	66,3 ± 3,4
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	19,4 ± 10,7	20,0 ± 6,1
ФЖЕЛ, %допж.	78,4 ± 9,4	79,1 ± 9,5
ОФВ ₁ , л	1,81 ± 0,57	1,77 ± 0,16
ОФВ ₁ , %допж.	62,1 ± 9,62	61,1 ± 6,59
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	58,77 ± 6,66	55,52 ± 8,53
ЖЕЛ, %допж.	81,4 ± 18,24	80,7 ± 10,98
ВГО, %допж.	136,7 ± 15,86	137,9 ± 16,23
ОЕЛ, %допж.	106,3 ± 7,61	108,4 ± 6,80
ООЛ, %допж.	155,8 ± 18,41	154,9 ± 17,12
ДСЛ _{кор.} , %допж.	70,2 ± 6,62	68,9 ± 8,09

Примечание: ТИО / ОЛО – тиотропия бромид моногидрат / олодатерола гидрохлорид; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ДСЛ_{кор.} – диффузионная способность легких, скорректированная по уровню гемоглобина; * – $p \geq 0,05$.
Notes. *, $p \geq 0,05$.

У всех пациентов был определен клинический индекс респираторных симптомов [12]. Данный кумулятивный индекс представлял собой сумму баллов основных клинических симптомов (одышка, кашель, количество выделяемой мокроты, хрипы, ночное удушье), оцениваемых по 4-балльной шкале. Кроме этого, проводилась оценка степени влияния ХОБЛ на состояние здоровья с использованием оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* (CAT)). Степень выраженности одышки оценивалась по модифицированной шкале одышки (*Modified Medical Research Council* (mMRC)), толерантность к физической нагрузке – с применением 6-минутного шагового теста (6-МШТ).

Всем пациентам проведено КШ в условиях нормотермического ИК с гемодилюцией на уровне гематокрита 25–30 %. В среднем по группе длительность ИК составила $76,9 \pm 3,09$ мин, количество дистальных анастомозов – $2,6 \pm 0,5$, наложенных шунтов – $2,59 \pm 0,46$. Длительность искусственной вентиляции легких после операции составила $613,1 \pm 196,7$ мин. Гепаринизация проводилась в дозе 3 мг / кг массы тела с достижением целевого уровня активированного времени свертывания крови 400 с. Перфузионный индекс поддерживался в диапазоне 2,5–2,7 л / мин / м². Для первичного объема заполнения контура ИК применялись сбалансированные кристаллоиды, 6%-ный раствор гидроксиэтилированного крахмала, маннитол и бикарбонат натрия, объем первичного заполнения контура ИК составил 1 200 мл. С целью защиты миокарда проводилась кровяная холодовая кардиopleгия (соотношение объемов крови и кристаллоидного компонента – 4 : 1). Доставка охлажденного (4–7 °С) кардиopleгического раствора к миокарду проводилась антеградно (давление ≤ 130 –150 мм рт. ст. или 90–100 torr) с интервалом 15–20 мин.

При исследовании респираторной системы проводились спирометрия, бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких (ДСЛ). В ходе проведения исследования определялись и оценивались постбронходилатационные значения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекса Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), внутригрудного объема (ВГО), остаточного объема легких (ООЛ) и ДСЛ, скорректированная по уровню гемоглобина (ДСЛ_{кор.}).

Все исследования респираторной функции легких проводились на бодиплетизмографе *EliteDI-220v* (*MedicalGraphicsCorporation*, США) в соответствии с критериями преэмптентности и воспроизводимости Американского торакального общества. Интерпретация результатов осуществлялась на основании отклонений полученных величин от должных значений.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Для оценки и анализа полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Гипотеза о нормальном рас-

пределении проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели были представлены в виде средних значений (*M*) и стандартного отклонения (*SD*), медианы (*Me*) и межквартильного расстояния (25; 75 %) (*Me* (Lq; Uq)). Качественные показатели представлены в виде частот (*n* (%)), различия оценивались с использованием критерия χ^2 Пирсона. Анализ различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков осуществлялся с помощью критерия Манна–Уитни и Уилкоксона. Различия средних считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

После проведенного курса подготовки к КШ за 1 день до планируемого хирургического вмешательства пациентам были повторно проведены клинико-инструментальные исследования для оценки состояния кардиореспираторной системы в динамике. Необходимо отметить, что за указанный период нарушения ритма, прогрессирования ИБС не отмечено. Статистически значимых различий в частоте сердечных сокращений и показателей ЭхоКГ у пациентов обеих групп не наблюдалось.

Перед КШ статистически значимой динамики изменения клинического индекса респираторных симптомов, степени выраженности одышки по mMRC, степени влияния ХОБЛ на состояние пациента, а также изменения теста 6-МШТ у пациентов, не получавших ТИО / ОЛО (1-я группа), не установлено (табл. 3). Кроме того, отсутствовали статистически значимые изменения в параметрах дыхания.

Установлено, что у пациентов, получавших ТИО / ОЛО, наблюдалась положительная динамика данных показателей (см. табл. 3). Так, у лиц 2-й группы отмечено снижение на 0,48 балла индекса респираторных симптомов, на 0,5 балла уменьшилась выраженность одышки, оцененной при помощи модифицированной шкалы одышки mMRC. В связи с этим закономерно наблюдалось снижение ≤ 2 раза степени влияния ХОБЛ на состояние здоровья, оцененного при помощи опросника CAT, и увеличение на 33,6 м дистанции при выполнении 6-МШТ.

При анализе межгруппового сравнения клинических параметров после проведения преабилитации до КШ у больных ХОБЛ показана следующая закономерность: выраженность одышки по шкале mMRC, степень влияния ХОБЛ на состояние здоровья по данным CAT были уменьшены в сравнении со значениями до проведения преабилитации у лиц, получавших ТИО / ОЛО. Кроме этого, у данных пациентов установлен больший показатель пройденной дистанции при проведении 6-МШТ. Статистически значимых различий по уровню клинического индекса респираторных симптомов среди анализируемых групп не наблюдалось.

Среди параметров дыхания при проведении в динамике исследования респираторной системы у пациентов, получавших в качестве компонента преабилитации бронхолическую терапию (2-я группа),

наблюдалась статистически значимая положительная динамика лишь показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, измеренных как в абсолютном значении, так и в процентах от должного. Изменений по остальным параметрам, характеризующим респираторную функцию легких, во 2-й группе не отмечено, однако наблюдались межгрупповые статистически значимые различия параметров дыхания, оцененные в предоперационном периоде после проведения преабилитации. Так, выявлено увеличение на 10 % ФЖЕЛ, на 17 % (0,3 л) – ОФВ₁; также у получавших ТИО / ОЛО на 7,4 % увеличился показатель ЖЕЛ.

Таким образом, при включении в программу подготовки к КШ фиксированной комбинации ТИО / ОЛО у пациентов с сочетанной патологией (ИБС + ХОБЛ) улучшаются не только клинические проявления ХОБЛ, но и функция легких.

В послеоперационном периоде в 31 (43,05 %) случае наблюдалось развитие сердечно-сосудистых

и в 42 (58,3 %) – бронхолегочных осложнений. При анализе структуры кардиальных осложнений (табл. 4) преобладающим видом осложнений было развитие нарушения ритма и острой декомпенсации сердечной недостаточности. Необходимо отметить, что различий между группами по частоте развития перечисленных осложнений не установлено, однако имелись различия по суммарному их количеству и большей частоте у пациентов, не получавших ТИО / ОЛО (1-я группа), – 20 (55,5 %) vs 11 (30,5 %) ($p = 0,035$).

При анализе развития респираторных осложнений (табл. 5) с учетом суммарного их количества отмечено больше у пациентов, не получавших на предоперационном этапе базисного лечения ХОБЛ (1-я группа). Различий по основным респираторным осложнениям в анализируемых группах не выявлено, за исключением развития обострения ХОБЛ. Для коррекции осложнений не только была усилена бронхолитическая терапия, но и назначены

Таблица 3
Динамика клинических данных и параметров дыхания у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от проведения преабилитации перед коронарным шунтированием (M ± SD)

Table 3
Preoperative change in general clinical and respiratory parameters before coronary artery bypass graft surgery in patients with coronary artery disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease according to prehabilitation scheme (M ± SD)

Показатель	Пациенты с ХОБЛ				p
	1-я группа (без лечения ТИО / ОЛО)		2-я группа (получающие лечение ТИО / ОЛО)		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
	1	2	3	4	
Число пациентов, n (%)	36 (50)		36 (50)		
Клинический индекс респираторных симптомов, баллы	6,44 ± 1,69	6,16 ± 1,55	6,48 ± 0,87	6,0 ± 0,7	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0009$ $p_{2-4} \geq 0,05$
Одышка по шкале mMRC, баллы	1,5 ± 0,5	1,50 ± 0,51	1,48 ± 0,50	1,0 ± 0,1	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,00009$ $p_{2-4} = 0,0001$
САТ, баллы	17,33 ± 2,21	16,72 ± 2,28	17,44 ± 2,70	9,93 ± 2,47	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$
6-МШТ, м	332,50 ± 82,43	340,20 ± 66,21	328,48 ± 84,00	362,1 ± 58,5	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,034$
ФЖЕЛ, % _{допж.}	78,4 ± 9,4	75,20 ± 8,61	79,1 ± 9,5	83,60 ± 16,61	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0024$ $p_{2-4} = 0,0001$
ОФВ ₁ , л	1,81 ± 0,57	1,79 ± 0,61	1,77 ± 0,16	2,09 ± 0,20	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$
ОФВ ₁ , % _{допж.}	62,10 ± 9,62	62,30 ± 9,48	61,10 ± 6,59	75,70 ± 5,67	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0009$ $p_{2-4} = 0,0001$
ЖЕЛ, % _{допж.}	81,40 ± 18,24	79,20 ± 8,63	80,70 ± 10,98	85,60 ± 6,71	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0024$ $p_{2-4} = 0,001$
ДСЛ _{кор.} , % _{допж.}	70,20 ± 6,62	68,4 ± 6,6	68,90 ± 8,09	69,20 ± 5,61	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} \geq 0,05$ $p_{2-4} = 0,001$

Примечание: ТИО / ОЛО – титропия бромида моногидрат / олодатерола гидрохлорид; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; САТ (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ДСЛ_{кор.} – диффузионная способность легких, скорректированная по уровню гемоглобина.

Таблица 4
Структура кардиологических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от проведения преабилитации после коронарного шунтирования; n (%)

Table 4
Cardiovascular complications after coronary artery bypass graft surgery in patients with coronary artery disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease according to prehabilitation scheme; n (%)

Показатель	Пациенты с ХОБЛ		p
	1-я группа (без лечения ТИО / ОЛО)	2-я группа (получающие лечение ТИО / ОЛО)	
Число пациентов, n (%)	36 (50)	36 (50)	
Осложнения:			
общее число кардиальных осложнений	20 (55,5)	11 (30,5)	0,035
инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	0	0	≥ 0,05
пароксизм / персистирующая форма фибрилляции предсердий	11 (30,5)	6 (16,7)	≥ 0,05
острая декомпенсация сердечной недостаточности	9 (25,0)	5 (13,9)	≥ 0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТИО / ОЛО – тиотропия бромид моногидрат / олодатерола гидрохлорид.

системные или ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) и проведена антибактериальная терапия (АБТ).

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде у лиц, не получавших ТИО / ОЛО, отмечено большее число кардиореспираторных осложнений в сравнении с получавшими бронхолитическую терапию.

По результатам настоящего исследования продемонстрировано, что отсутствие базисной терапии ХОБЛ перед выполнением КШ в условиях ИК сопряжено с развитием большего суммарного числа кардиореспираторных осложнений и обострений ХОБЛ в раннем послеоперационном периоде.

Бесспорно, управление рисками развития осложнений после реваскуляризации миокарда, особенно у пациентов с ХОБЛ, является важной проблемой. В настоящей работе использовался комплекс мероприятий, включающий обучение пациентов методике продуктивного кашля, правильной экспекторации мокроты, диафрагмальному дыханию, ежедневные тренировки дыхательных мышц с помощью различных комплексов статических упражнений и дыхательного тренажера «Альдомед», а также включение в преабилитацию фиксированной комбинации бронхолитической терапии (ТИО / ОЛО).

Включение в программу преабилитации пациентов, готовящихся к КШ, ТИО / ОЛО обусловлено рядом факторов. Выбор именно такой комбинации бронхолитических препаратов перед монотерапией объясняется тем, что при введении ее в схему терапии повышается эффективность лечения, снижается

риск побочных эффектов и оказывается большее влияние на ОФВ₁ по сравнению с таковым каждого из препаратов в отдельности (уровень доказательности В) [13]. В отношении действия препаратов закономерное преимущество отдается длительно действующим бронходилататорам (уровень доказательности В) [13, 14]. Кроме этого, важен также способ доставки лекарственного вещества, т. е. тип применяемого устройства (ингалятора). Применение способа доставки (Респимат) не сопряжено с проблемами координации вдоха, т. к. для пациентов с ХОБЛ характерны наличие необратимой обструкции и низкая скорость потока на вдохе. Кроме этого, по результатам ряда исследований показано, что при использовании порошкового ингалятора отложение порошка происходит больше в центральных, а не в терминальных бронхах, поражение которых характерно для пациентов с ХОБЛ [15]. Согласно результатам многих международных клинических исследований (TONADO-1 и -2, TORRACTO, VIVACITO, MORACTO, ОТЕМТО-1 и -2, ENERGITO), продемонстрированы отличные клинические эффекты ТИО / ОЛО в виде хорошей бронходилатации (увеличение ОФВ₁), уменьшения гиперинфляции (уве-

Таблица 5
Структура респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от проведения преабилитации в госпитальном периоде после коронарного шунтирования; n (%)

Table 5
In-hospital respiratory complications after coronary artery bypass graft surgery in patients with coronary artery disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease according to prehabilitation scheme; n (%)

Показатель	Пациенты с ХОБЛ		p
	1-я группа (без лечения ТИО / ОЛО)	2-я группа (получающие лечение ТИО / ОЛО)	
Число пациентов, n (%)	36 (50)	36 (50)	
Осложнения:			
общее число респираторных осложнений	34 (94,4)	15 (41,7)	0,0001
госпитальная пневмония, при которой потребовалось назначение АБТ	2 (5,6)	2 (5,6)	≥ 0,05
плеврит, при котором потребовалось назначение АБТ	3 (8,3)	1 (2,8)	≥ 0,05
пневмоторакс (включая сегментарный коллапс и ателектаз легких)	1 (2,8)	0 (0,0)	≥ 0,05
медиастинит и инфекция грудины	0	0	≥ 0,05
обострение ХОБЛ, при котором потребовалась коррекция лечения бронхолитическими препаратами, ГКС и АБТ	23 (63,9)	10 (27,8)	0,003
прогрессирование дыхательной недостаточности	5 (13,9)	2 (5,6)	≥ 0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТИО / ОЛО – тиотропия бромид моногидрат / олодатерола гидрохлорид; ГКС – глюкокортикостероиды; АБТ – антибактериальная терапия.

личение емкости вдоха, снижение ВГО и ООЛ), увеличения толерантности к физической нагрузке (времени), улучшения качества жизни, предупреждения прогрессирования заболевания, снижения количества обострений и смертности [16–22].

По данным настоящего исследования, основанного на оценке эффекта использования фиксированной комбинации ТИО / ОЛО в течение $12,4 \pm 5,4$ дня предоперационного периода, показано снижение выраженности респираторных симптомов и одышки, что закономерно нашло отражение и в снижении степени влияния ХОБЛ на состояние пациента (по данным опросника САТ).

Кроме позитивного влияния ТИО / ОЛО на клинические проявления, регистрировалась положительная динамика в виде увеличения ФЖЕЛ, ЖЕЛ и ОФВ₁. Подобная динамика у пациентов с ХОБЛ описана также в рамках многоцентровых клинических исследований TONADO-1, TONADO-2 [21] и VIVACITO [22].

В ходе настоящего исследования установлено, что при приеме фиксированной комбинации в течение $12,4 \pm 5,4$ дня увеличился показатель ОФВ₁ в среднем на 0,32 л от исходного уровня, однако не отмечено влияния на уровень объемных показателей (ООЛ, ВГО). Не найдено также аналогичных результатов, вероятно, из-за малых сроков приема данного препарата (12,4 дня vs 42,0 дня в международных протоколах); кроме этого, исследование респираторной системы осуществлялось до приема ТИО / ОЛО.

Согласно мнению экспертов, одним из критериев оценки положительной эффективности препаратов для лечения ХОБЛ в клинических исследованиях принято считать увеличение ОФВ₁. Увеличение его на 5–10 % от исходного значения или минимально значимое различие должны составлять 100–140 мл [23]. В ходе данного исследования прием ТИО / ОЛО сопровождался увеличением ОФВ₁ на 22,7 %; отмечено в 2,3 раза (на 320 мл) большее его значение, чем минимально значимое отличие от исходного.

Необходимо отметить, что в послеоперационном периоде различий между группами по частоте развития отдельных видов осложнений, кроме развития обострения ХОБЛ, не установлено, но данные группы различались по их суммарному количеству, большей частоте развития у пациентов, не получавших ТИО / ОЛО. У больных, не получавших комбинированную бронхолитическую терапию, в послеоперационном периоде выявлен больший риск развития обострения ХОБЛ, при котором потребовались не только усиленные терапии, но и назначение ГКС и АБТ.

Заключение

Таким образом, при тренировке дыхательных мышц, применении дыхательного тренажера и введении в предоперационную подготовку и послеоперационный период ТИО / ОЛО снижается риск развития кардиореспираторных осложнений. При проведении активных мероприятий, направленных на под-

готовку дыхательных путей к плановому проведению КШ у пациентов данной категории, снижается риск развития кардиореспираторных осложнений.

У пациентов с ХОБЛ, получавших ТИО / ОЛО как компонент преабилитации, продемонстрирована положительная динамика клинико-инструментальных параметров, характеризующих тяжесть течения ХОБЛ, уже до проведения КШ. Необходимо отметить, что риск развития как сердечно-сосудистых, так и респираторных осложнений оказался выше у пациентов, не получавших ТИО / ОЛО на протяжении стационарного периода.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Арутюнян Л.А., Нелаев В.С., Машкин А.М. и др. Маркеры риска фатальных и нефатальных осложнений при операциях хирургической реваскуляризации миокарда. *Медицинская наука и образование Урала*. 2015; 16 (2–1 (82)): 65–69.
2. Rahmanian P.B., Kröner A., Langebartels G. et al. Impact of major non-cardiac complications on outcome following cardiac surgery procedures: logistic regression analysis in a very recent patient cohort. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17 (2): 319–326. DOI: 10.1093/icvts/ivt149.
3. Wrobel K., Stevens S.R., Jones R.H. et al. Influence of baseline characteristics, operative conduct and postoperative course on 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting among patients with left ventricular dysfunction: results from the surgical treatment for ischemic heart failure (STICH) trial. *Circulation*. 2015; 132 (8): 720–730. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014932.
4. Cingoz F., Oz B.S., Arslan G. et al. Is chronic obstructive pulmonary disease a risk factor for epistaxis after coronary artery bypass graft surgery? *Cardiovasc. J. Afr.* 2014; 25 (6): 279–281. DOI: 10.5830/CVJA-2014-061.
5. Баздырев Е.Д. Дисфункция респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового проведения коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 6 (2): 65–78.
6. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А. и др. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21 (2): 85–97.
7. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016; 7 (3–4): 5–71. Доступно на: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rekom-koron-shunt-2016.pdf> [Дата обращения 22.04.18].
8. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Медресова А.Т., Казановская С.Н. Использование неинвазивной вентиляции легких для профилактики клинически значимых легочных осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. *Креативная кардиология*. 2014; (1): 37–47. Доступно на: <https://>

- cardiology-journal.com/catalog/web/viewer.php* [Дата обращения 22.04.18].
9. Помешкина С.А., Боровик И.В., Крикунова З.П. и др. Эффективность ранней физической реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2012; 110 (3): 37–40.
 10. Wibmer T., Rüdiger S., Heitner C. et al. Effects of nasal positive expiratory pressure on dynamic hyperinflation and 6-minute walk test in patients with COPD. *Respir. Care*. 2014; 59 (5): 699–708. DOI: 10.4187/respcare.02668.
 11. Guner S.I., Korkmaz F.D. Investigation of the effects of chest physiotherapy in different positions on the heart and the respiratory system after coronary artery bypass surgery. *Toxicol. Ind. Health*. 2015; 31 (7): 630–637. DOI: 10.1177/0748233713480210.
 12. Шмелев Е.И., Куклина Г.М. Коррекция бронхообструктивного синдрома у больных туберкулезом легких. *Медицинский совет*. 2013; (3): 20–24. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-20-24.
 13. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации. 2016. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения 22.04.17].
 14. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
 15. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011). Пер. с англ. М.: ПРО; 2012.
 16. Dhillon S. Tiotropium/Olodaterol: a review in COPD. *Drugs*. 2016; 76 (1): 135–146. DOI: 10.1007/s40265-015-0527-2.
 17. ZuWallack R., Allen L., Hernandez G. et al. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 1133–1144. DOI: 10.2147/COPD.S72482.
 18. Ferguson G.T., Fležar M., Korn S. et al. 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.
 19. Koch A., Pizzichini E., Hamilton A. et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® 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 (1): 697–714. DOI: 10.2147/COPD.S62502.
 20. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
 21. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. 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.
 22. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h 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.
 23. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 416–469. DOI: 10.1183/09031936.00099306.

Поступила 13.10.17

References

1. Arutyunyan L.A., Nelayev V.S., Mashkin A.M. et al. Biomarkers of risk of fatal and non-fatal complications after surgical coronary revascularisation. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala*. 2015; 16 (2-1 (82)): 65–69 (in Russian).
2. Rahmanian P.B., Kröner A., Langebartels G. et al. Impact of major non-cardiac complications on outcome following cardiac surgery procedures: logistic regression analysis in a very recent patient cohort. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17 (2): 319–326. DOI: 10.1093/icvts/ivt149.
3. Wrobel K., Stevens S.R., Jones R.H. et al. Influence of baseline characteristics, operative conduct and postoperative course on 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting among patients with left ventricular dysfunction: results from the surgical treatment for ischemic heart failure (STICH) trial. *Circulation*. 2015; 132 (8): 720–730. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014932.
4. Cingoz F., Oz B.S., Arslan G. et al. Is chronic obstructive pulmonary disease a risk factor for epistaxis after coronary artery bypass graft surgery? *Cardiovasc. J. Afr.* 2014; 25 (6): 279–281. DOI: 10.5830/CVJA-2014-061.
5. Bazdyrev E.D. Respiratory abnormalities in patients with ischaemic heart disease after the planned coronary artery bypass surgery. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2017; 6 (2): 65–78 (in Russian).
6. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A. et al. Postoperative cardiorespiratory complications in patients with coronary artery disease after the planned coronary artery bypass surgery: a relationship with lung function. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017; 21 (2): 85–97 (in Russian).
7. Bokeriya L.A., Aronov D.M. et al. Coronary artery bypass surgery in patients with coronary artery disease: rehabilitation and secondary prevention. Russian Clinical Guideline. *KardioSomatika*. 2016; 7 (3-4): 5–71. Available at: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rekom-koron-shunt-2016.pdf> [Accessed April 22, 2018] (in Russian).
8. Bokeriya L.A., Golukhova E.Z., Medresova A.T., and Kazanovskaya S.N. Noninvasive ventilation for prevention of clinically significant pulmonary complications at early post-surgery period after cardiovascular surgery. *Kreativnaya kardiologiya*. 2014; (1): 37–47. Available at: <https://cardiology-journal.com/catalog/web/viewer.php> [Accessed April 22, 2018] (in Russian).
9. Pomeshkina S.A., Borovik I.V., Krikunova Z.P. et al. Efficacy of early physical rehabilitation of patients underwent coronary artery bypass surgery. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk). 2012; 110 (3): 37–40 (in Russian).
10. Wibmer T., Rüdiger S., Heitner C. et al. Effects of nasal positive expiratory pressure on dynamic hyperinflation and 6-minute walk test in patients with COPD. *Respir. Care*. 2014; 59 (5): 699–708. DOI: 10.4187/respcare.02668.
11. Guner S.I., Korkmaz F.D. Investigation of the effects of chest physiotherapy in different positions on the heart and the respiratory system after coronary artery bypass surgery. *Toxicol. Ind. Health*. 2015; 31 (7): 630–637. DOI: 10.1177/0748233713480210.
12. Shmelev E.I., Kuklina G.M. Correction of broncho-obstructive syndrome in patients with pulmonary tuberculosis.

- Meditinskiy Sovet*. 2013; (3): 20–24. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-20-24.
13. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Federal Clinical Guideline. 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Accessed April 22, 2018] (in Russian).
 14. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
 15. Belevskiy A.S., ed. Global Strategy on Diagnosis, Treatment and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2011). Translated from English. Moscow: RRO; 2012 (in Russian).
 16. Dhillon S. Tiotropium/Olodaterol: a review in COPD. *Drugs*. 2016; 76 (1): 135–146. DOI: 10.1007/s40265-015-0527-2.
 17. ZuWallack R., Allen L., Hernandez G. et al. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 1133–1144. DOI: 10.2147/COPD.S72482.
 18. Ferguson G.T., Fležar M., Korn S. et al. 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.
 19. Koch A., Pizzichini E., Hamilton A. et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® 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 (1): 697–714. DOI: 10.2147/COPD.S62502.
 20. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
 21. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. 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.
 22. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h 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.
 23. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 416–469. DOI: 10.1183/09031936.00099306.

Received October 13, 2017