УДК:616.24-08:327.3(4)

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ В РОЗВИТКУ ЗНАНЬ ПРО ХОЗЛ ТА ПІДХОДІВ ДО ЇХ ЛІКУВАННЯ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ РЕСПІРАТОРНОГО ФОРУМА ЕКСПЕРТІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА СХІДНОЇ ЄВРОПИ)

І. А. Ільюк¹, С. І. Лещенко²¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова²ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Резюме. 22–23 листопада 2019 р. відбулось зібрання експертів країн Центральної та Східної Європи: «Лікування ХОЗЛ: розуміння бар'єрів для змін», організовано і проведено за підтримки фармацевтичної компанії Boehringer Ingelheim. На форумі розглядалися питання сучасного підходу до лікування хворих, підвищення їх прихильності до базисної терапії. Відмічено, що найкращою комбінацією інгаляційних бронхолітиків LAMA/LABA, що призводить до зменшення частоти загострень ХОЗЛ, є комбінація тіотропію з олодатеролом, яка доставляється інноваційним індивідуальним інгалятором Респімат® для багаторазового застосування.*

Ключові слова: ХОЗЛ, Респімат® багаторазового застосування, навколишнє середовище, прихильність.

* Коментар редакції: В Україні на даний час має державну реєстрацію лише інгалятор Респімат®, який призначений для використання тільки з одним картриджем із ліками.

І. А. Ільюк
канд. мед. наук,
доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова,
email: irynailiuk@gmail.com
«Астма та алергія», 2020, № 1, С. 63–67.

MODERN ADVANCES IN THE DEVELOPMENT OF COPD KNOWLEDGE AND APPROACHES TO THEIR TREATMENT (BASED ON MATERIALS FROM THE RESPIRATORY FORUM OF EXPERTS FROM CENTRAL AND EASTERN EUROPE)

I. A. Iliuk, S. I. Leshchenko

Abstract. On November 22–23, 2019, a meeting of experts from Central and Eastern European countries was held: «COPD treatment: Understanding barriers to change», organized and conducted with the support of Boehringer Ingelheim, a pharmaceutical company. Issues of a modern approach to the treatment of patients, increasing their adherence to basic therapy were discussed at forum. The best combination of LAMA/LABA inhaled bronchodilators, which leads to a decrease in the frequency of exacerbations of COPD, is the combination of tiotropium with olodaterol delivered by the innovative re-usable Respimat®.

Key words: COPD, Respimat® re-usable, environment, adherence.

I. A. Iliuk
National Pirogov Memorial Medical University Vinnytsy MD, PhD,
associate Professor of Chair of Internal Medicine № 2
104, Khmelnytske shose St., Vinnytsia, 21029, Ukraine,
e-mail: irynailiuk@gmail.com
Asthma and Allergy, 2020, 1, P. 63–67.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В РАЗВИТИИ ЗНАНИЙ О ХОЗЛ И ПОДХОДОВ К ИХ ЛЕЧЕНИЮ (ПО МАТЕРИАЛАМ РЕСПИРАТОРНОГО ФОРУМА ЭКСПЕРТОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ)

И. А. Ильюк, С. И. Лещенко

Резюме. 22–23 ноября 2019 года состоялось заседание экспертов стран Центральной и Восточной Европы: «Лечение ХОЗЛ: понимание барьеров для изменений», организованное и проведенное при поддержке фармацевтической компании Boehringer Ingelheim. На форуме рассматривались вопросы современного подхода к лечению больных, повышение их приверженности к базисной терапии. Отмечено, что лучшей комбинацией ингаляционных бронхолитиков LAMA/LABA, что приводит к уменьшению частоты обострений ХОЗЛ, является комбинация тиотропия с олодаторолом, которая доставляется инновационным индивидуальным ингалятором Респимат® многократного использования.

Ключевые слова: ХОЗЛ, Респимат® многократного использования, окружающая среда, приверженность.

И. А. Ильюк,

к. мед. н.

доцент кафедры внутренней медицины № 2,

Винницкий национальный медицинский университет им. М. И. Пирогова

Хмельницкое шоссе 104, г. Винница, 21029, Украина,

e-mail: irynailiuk@gmail.com

«Астма и аллергия», 2020, № 1, С. 63–67.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найважливіших та актуальних медико-соціальних проблем. На ХОЗЛ страждають приблизно 251 мільйонів осіб [18]. За прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до 2020 року ХОЗЛ стане не тільки однією з найбільш поширених хвороб, але увійде до числа основних причин смертності і займатиме третє місце серед всіх причин смертності. Тому особливого значення набуває вдосконалення методів та підходів до лікування ХОЗЛ, лікування яке може полегшити симптоми, покращити якість життя пацієнта та зменшити ризик смерті [19].

22–23 листопада 2019 р. відбулось зібрання експертів країн Центральної та Східної Європи: «Лікування ХОЗЛ: розуміння бар'єрів для змін», організована і проведена за підтримки фармацевтичної компанії Boehringer Ingelheim. Понад 160 регіональних та місцевих фахівців взяли участь у форумі.

Конференцію розпочала доктор Марія Вукоя (Dr. Marija Vukoja, MD, PhD, The Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina Sremska Kamenica School of Medicine, University of Novi Sad, Serbia). Вона розповіла про проблему впливу інгаляційної техніки і вибору доставкових пристроїв на частоту виникнення і перебіг загострень ХОЗЛ. Правильне використання інгалятора — надто важливо. Помилки в техніці застосування інгалятора можуть викликати ненавмисне неналежне ведення пацієнта, що може призвести до поганого контролю симптомів, погіршення якості життя та ще вищого рівня смертності [1, 2, 4, 6, 15].

Компанія Boehringer Ingelheim нещодавно розробила інгаляторний пристрій нового покоління

Респимат® для багаторазового застосування, який ґрунтується на особливостях вже відомого інгалятора Респимат®. Доктор Гергелі Лупковіч (Dr. Gergely Lupkovics), пульмонолог з Угорщини, відмітив, що «однією з ключових цілей розробки концепції Респимат® було відмовитися від використання в інгаляторах озоноруйнуючих хімікатів. Пацієнти матимуть можливість застосовувати один інгалятор нового покоління Респимат® для багаторазового застосування, у який можливо буде повторного заправляти до шести картриджів із ліками, що дає можливість зменшити відходи пластику. Крім того, хворі на ХОЗЛ часто мають труднощі у використанні інгалятора, а також з самим досвідом інгаляції, що впливає на ефективність їх лікування [2, 15, 19]. Тому ми хотіли вдосконалити роботу пристрою, зменшити інспіраторні зусилля, необхідні пацієнту для прийому ліків, оптимізувати доставку ліків до легень». Доповідач підкреслив, що такий інгалятор може бути корисним в застосуванні для пацієнтів, які можуть мати труднощі з поводженням з предметами.

Доктор Рафаель Крампе (Dr. Raphael Krampe, Germany), керівник проекту Boehringer Ingelheim, розповів про вдосконалення пристрою інгалятору наступного покоління Респимат® для багаторазового застосування: «На пристрої було зроблено кілька оновлень. Одне з них — це адаптований індикатор дози, який тепер використовує кольоровий та цифровий дисплей для інформування пацієнта про те, що їх ліки закінчуються та їм потрібно замінити картридж [16, 17]. Конструкція пристрою також була вдосконалена для спрощення використання [16, 17] — це особливо важливо для пацієнтів літнього віку, які можуть мати труднощі з поводжен-

ням з предметами. Важливо, що ключова функціональність пристрою зберігається [16, 17]. Але нашим найважливішим нововведенням є те, що ми значно зменшили його вплив на навколишнє середовище [9]. Пацієнти тепер можуть багаторазово використовувати інгалятор Респімат® з 6 картриджами для повторного заправлення [7], що значно зменшує медичні відходи та вартість інгаляційної терапії [9].

Відомо, що саме задишка, як основна причина обмеження фізичної активності і прогресуючого погіршення якості життя при ХОЗЛ, є прогностично важливим симптомом. Тому цілі терапії ХОЗЛ — зменшення симптомів і зниження ризику загострень. В своєму докладі професор, доктор мед. наук Міхаель Тамм, завідувач відділення пульмонології Університетської клініки м. Базель, Швейцарія, продемонстрував аналіз трьох клінічних досліджень UPLIFT, VIVACITO, OTIVACTO. Первинною кінцевою точкою дослідження UPLIFT була оцінка впливу тривалої підтримуючої терапії тіотропієм на показник щорічного зниження ОФВ_1 , вторинними кінцевими точками — вплив лікування на параметри якості життя, частоту загострень і летальність хворих на ХОЗЛ [5].

Аналізуючи результати дослідження VIVACITO, Міхаель Тамм відмітив, що фіксована комбінація двох бронхолітиків тривалої дії тіотропій/олодате-рол, зберігаючи переваги тіотропію щодо впливу на прогноз захворювання, значно перевершує монотерапію тіотропієм за впливом на бронхіальну обструкцію, гіперінфляцію легень, задишку і якість життя у хворих на ХОЗЛ II–IV ступеня тяжкості. Інгаляційний пристрій Респімат® забезпечує високу легеневу депозицію незалежно від тяжкості бронхіальної обструкції [11].

Міхаель Тамм повідомив, що результати OTIVACTO — наглядного дослідження реальної клінічної практики в країнах ЄС за участю 7443 пацієнтів з ХОЗЛ, що отримували терапію препаратом тіотропій/олодате-рол, були представлені на Міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства (ERS) 2018 у Парижі компанією Boehringer Ingelheim. У дослідженні OTIVACTO пацієнти проходили анкетування за допомогою опитувальника PF-10 на початку і кінці 6-тижневого періоду дослідження для оцінки їх здатності до різної фізичної активності. Загальний стан пацієнтів оцінювалося лікуючим лікарем з використанням 8-бальної шкали. В кінці дослідження у 83,3 % пацієнтів загальний стан було оцінено як «від хорошого до відмінного», тоді як на початку дослідження таку оцінку отримали лише 31,9 % пацієнтів [8].

Міхаель Тамм наголосив, що лікарю не слід забувати про стани, які клінічно проявляються задишкою, а саме гіперінфляцію легень, легеневу гіпертензію, бронхіальну карциному, бронхоектази, наявність коморбідної патології та рекомендував алгоритм дій лікаря в плані диференційного діагнозу при наявності у хворого задишки.

Продовжив тему введення пацієнтів на ХОЗЛ із задишкою професор Орен Фрухтер, керівник клініки бронхоскопії і інвазивної пульмонології Медичного центру Рабін, лікарня Бейлінсон університету Тель-Авів, Ізраїль. Він підкреслив, що для оцінки симптомів ХОЗЛ ми застосовуємо ряд шкал, які не корелюють з показниками зовнішнього дихання та мають погану кореляцію між собою. Наприклад, оціночний тест ХОЗЛ (шкала САТ) не має кореляції з показником ОФВ_1 , між шкалами САТ та Модифікованої шкали оцінки задишки Медичної Дослідницької Ради (mMRC) існують невідповідності, шкали САТ та анкети Святого Георгія (SGRQ) мають поганий кореляційний зв'язок. Доповідач звернув увагу присутніх на результати досліджень ОТЕМТО, які глибоко вивчали ефективність комбінації тіотропій/олодате-рол порівняно з тіотропієм. Оцінки проводилися з використанням шкали mMRC та транзитного індексу задишки (TDI), щоб розрізнити пацієнтів з низькими або високими ризиками. Дослідники також прагнули зрозуміти взаємозв'язок між вихідною вагою симптомів і базовою функцією легень при прогнозуванні відповіді анкети SGRQ. Аналіз підтвердив, що у пацієнтів з ХОЗЛ з більш важкою задишкою на початку дослідження, виміряної з використанням шкали mMRC, була більш вираженою відповідь на тіотропій/олодате-рол в порівнянні з одним тіотропієм як у загальному балі SGRQ, так і по частоті респондентів SGRQ [14].

Відомо, що помилки в техніці застосування інгалятора пацієнтом з ХОЗЛ можуть призвести до поганого контролю симптомів, погіршення якості життя. Професор Омар Усмани (Omar Usmani), старший викладач клініки Національного інституту серця і легень Імперського коледжу Лондона, зупинився на проблемі інгаляційної техніки у хворих з бронхообструктивним синдромом. В своїй доповіді він навів приклад дослідження CRITical Inhaler, яке вивчало зв'язок між помилками в інгаляційній техніці та наслідками астми. Конкретні помилки в застосуванні інгалятора були визначені як критичні помилки, про що свідчать частота і зв'язок з наслідками астми. Лікування астми повинно бути направлено на навчання техніці застосування інгалятора, щоб зменшити кількість критичних помилок [3]. Професор Омар Усмани підкреслив, що самий дорогий інгалятор той, який неправильно застосовується.

Доцільність припинення куріння шляхом застосування психо-фізіологічних методик, використання фізичної реабілітації хворих не викликає сумнівів у лікарів сьогодні. В своїй доповіді Юрій Сорлі, доктор Університетської клініки пульмонології та алергології міста Гольник, Словенія, підкреслив важливість впровадження індивідуальних планів фізичної реабілітації хворих на ХОЗЛ. Доповідач звернув увагу аудиторії, що 15 хвилинні прогулянки в день знижують смертність, регулярні фізичні вправи знижують депресію у таких пацієнтів.

Іван Копитович, керівник відділу розладів сну інституту пульмонологічних захворювань, Войоводина, Сербія, виділив необхідність врахування фенотипічних особливостей хворого при лікуванні загострення ХОЗЛ. Доповідач зупинився на дослідженні FLAME, в якому проспективно вивчався зв'язок між кількістю еозинофілів в крові і наслідками загострення. Як в підгрупі пацієнтів з вмістом еозинофілів в крові нижче 2 %, так і в підгрупі пацієнтів з кількістю еозинофілів 2 % і вище частота помірних або важких загострень і всіх загострень була значно нижче в групі індакатерол/глікопіроній, ніж в групі сальметерол/флутиказон, знахідка, яка передбачає, що режим LABA/LAMA більш ефективний у зниженні частоти загострень, ніж режим інгаляції LABA/глюкокортикоїдів в обох підгрупах незалежно від числа еозинофілів в крові. Тому найкращою фармакологічною стратегією за GOLD 2019 до зменшення частоти загострень є базисна терапія із застосуванням комбінованих інгаляційних бронхолітиків LAMA/LABA [10]. Іван Копитович підкреслив показання до використання інгаляційних кортикостероїдів в комбінації з бронхолітиками у хворих на ХОЗЛ згідно результатів дослідження SUNSET: за наявності перехресту із бронхіальною астмою або еозинофілією крові понад 3 % (300 клітин/мкл) [12].

Член-кореспондент РАН, головний пульмонолог МОЗ РФ Сергій Авдєєв навів результати дослідження POPE, де вивчалися фенотипи хворих на ХОЗЛ [13]. Також доктор Авдєєв зупинився на проблемі необґрунтованого призначення глюкокортикоїдів. Так, у Росії 33 % хворих на ХОЗЛ групи В необґрунтовано отримують інгаляційні кортикостероїди. Тривале використання глюкокортикоїдів пов'язано з невеликим, але важливим ризиком розвитку пневмонії та інших побічних ефектів. Альтернативою комбінації LABA і інгаляційного кортикостероїду

для запобігання загострень ХОЗЛ у пацієнтів із загостренням в анамнезі є подвійний режим бронходилататорів LABA і LAMA.

Підбиваючи підсумки конференції професор Омар Усмани та доктор Сергій Авдєєв наголосили, що ХОЗЛ залишається важливою проблемою. Профілактика загострень є ключовою метою в лікуванні ХОЗЛ. Сучасний підхід до лікування потребує обов'язкового врахування фенотипічних особливостей хворих. Найкращою фармакологічною стратегією за GOLD 2019 до зменшення частоти загострень є базисна терапія із застосуванням комбінованих інгаляційних бронхолітиків LAMA/LABA. Серед препаратів цієї групи можна виділити комбінацію тіотропію з олодатеролом, яка доставляється інноваційним індивідуальним інгалятором Респіма^т. Інгаляційні кортикостероїди в комбінації з бронхолітиками у хворих на ХОЗЛ призначають лише за наявності перехресту із бронхіальною астмою або еозинофілією крові понад 3 % (300 клітин/мкл). Практичним лікарям не слід забувати про нефармакологічні методи профілактики і лікування цього захворювання, а саме: щорічну імунізацію від грипу, профілактичне застосування пневмококової вакцини, припинення куріння із використанням фармакологічних та психофізіологічних методик, фізичну реабілітацію хворих.

Яскравою подією конференції була презентація нового інноваційного інгалятора Респіма^т для багаторазового застосування, який можна повторно використовувати, що розроблений для полегшення застосування та може бути корисним для всіх пацієнтів, особливо тих, хто має супутні захворювання, такі як артрит або осіб з обмеженою рухливістю рук. Вдосконалені функції інгалятора Респіма^т для багаторазового застосування, поєднуються із зручною для хворих експлуатацією та меншим негативним впливом на навколишнє середовище.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bonini M, Usmani OS. The importance of inhaler devices in the treatment of COPD. *COPD Research and Practice*. 2015;1:9.
2. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008;63(9):831–8.
3. David B. Price, Miguel Román-Rodríguez, R. Brett McQueen, et al. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(4):1071–1081. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.004.
4. David M G Halpin, Jennifer K Quint. The WISDOM of inhaled corticosteroids in COPD. *Thorax*. 2014;69:1071–1072. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206333.
5. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1171–1178. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
6. Dekhuijzen P, et al. Patients' perspectives and preferences in the choice of inhalers: the case for Respimat® or HandiHaler®. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1561–72. doi: 10.2147/PPA.S82857.
7. Dhand R et al. Improving usability and maintaining performance: Human factor and aerosol performance studies evaluating the new reusable Respimat® inhaler. *Int J COPD*. 2019;14:509–523. doi: 10.2147/COPD.S190639.
8. Hannah A. Blair. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD. *Drugs*. 2019;79:1365. doi:10.1007/s40265-019-01172-3.

REFERENCES

1. Bonini M, Usmani OS. The importance of inhaler devices in the treatment of COPD. *COPD Research and Practice*. 2015;1:9.
2. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008;63(9):831–8.
3. David B. Price, Miguel Román-Rodríguez, R. Brett McQueen, et al. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(4):1071–1081. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.004.
4. David M G Halpin, Jennifer K Quint. The WISDOM of inhaled corticosteroids in COPD. *Thorax*. 2014;69:1071–1072. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206333.
5. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1171–1178. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
6. Dekhuijzen P, et al. Patients' perspectives and preferences in the choice of inhalers: the case for Respimat® or HandiHaler®. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1561–72. doi: 10.2147/PPA.S82857.
7. Dhand R et al. Improving usability and maintaining performance: Human factor and aerosol performance studies evaluating the new reusable Respimat® inhaler. *Int J COPD*. 2019;14:509–523. doi: 10.2147/COPD.S190639.
8. Hannah A. Blair. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD. *Drugs*. 2019;79:1365. doi:10.1007/s40265-019-01172-3.

9. Hansel M, et al. Reduced environmental impact of a reusable soft mist inhaler. Poster presented at European Respiratory Society International Congress, September 15-19, 2018.
10. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-2234. doi: 10.1056/NEJMoa1516385.
11. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;32:53-59. doi:10.1016/j.pupt.2015.04.002.
12. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(3):329-339. doi: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
13. Kobizek V, Milenkovic B, Barczyk A, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *European Respiratory Journal*. 2017;49:1601446. doi: 10.1183/13993003.01446-2016.
14. Martinez FJ, Abrahams RA, Ferguson GT, et al. Effects of baseline symptom burden on treatment response in COPD [published online January 4, 2019]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. doi: 10.2147/COPD.S179912.
15. Molimard M, Colthorpe P. Inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease: insights from patients and healthcare practitioners. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(3):219-28. doi: 10.1089/jamp.2014.1142.
16. Spiolto® Respimat® Summary of Product Characteristics, December 2018.
17. Watchtel H, et al. Reusable soft mist inhaler: maintaining aerosol performance. Poster presented at the European Respiratory Society International Congress, September 15-19, 2018.
18. World Health Organisation. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Accessed November 2019.
19. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Burden of COPD. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>. Accessed November 2019.
9. Hansel M, et al. Reduced environmental impact of a reusable soft mist inhaler. Poster presented at European Respiratory Society International Congress, September 15-19, 2018.
10. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-2234. doi: 10.1056/NEJMoa1516385.
11. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;32:53-59. doi:10.1016/j.pupt.2015.04.002.
12. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(3):329-339. doi: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
13. Kobizek V, Milenkovic B, Barczyk A, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *European Respiratory Journal*. 2017;49:1601446. doi: 10.1183/13993003.01446-2016.
14. Martinez FJ, Abrahams RA, Ferguson GT, et al. Effects of baseline symptom burden on treatment response in COPD [published online January 4, 2019]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. doi: 10.2147/COPD.S179912.
15. Molimard M, Colthorpe P. Inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease: insights from patients and healthcare practitioners. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(3):219-28. doi: 10.1089/jamp.2014.1142.
16. Spiolto® Respimat® Summary of Product Characteristics, December 2018.
17. Watchtel H, et al. Reusable soft mist inhaler: maintaining aerosol performance. Poster presented at the European Respiratory Society International Congress, September 15-19, 2018.
18. World Health Organisation. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Accessed November 2019.
19. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Burden of COPD. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>. Accessed November 2019.

Надійшла до редакції 16.12.2019 р.

Прийнято до друку: 04.02.2020 р.

I. A. Iliuk

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0003-2525-2653>

S. I. Leshchenko

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0001-7318-5139>