

# Современные данные о возможностях улучшения переносимости физической нагрузки и значении физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких

З.Р.Айсанов<sup>1</sup>, Ю.Г.Белоцерковская<sup>2</sup>, С.Н.Авдеев<sup>3</sup>, А.С.Белевский<sup>1</sup>

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

## Информация об авторах

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Белоцерковская Юлия Геннадьевна** – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: belo-yuliya@yandex.ru

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Белевский Андрей Станиславович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Правительства Москвы; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

## Резюме

Физическая активность (ФА) играет важную роль для течения и прогноза заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Существующие данные указывают на то, что снижение ФА ассоциировано с увеличением частоты обострений ХОБЛ и летальности, а также со снижением качества жизни больных. Поскольку в основе заболевания лежит ограничение воздушного потока, уменьшение легочной гиперинфляции при помощи двойных бронходилататоров может улучшить переносимость физической нагрузки (ФН) у пациентов с ХОБЛ. Существующие данные по комбинации тиотропий / олодатерол убедительно доказывают, что применение двойных бронходилататоров способно увеличить время переносимости ФН и уменьшить одышку во время ФН у больных ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры длительного действия, физическая активность, переносимость физической нагрузки, тиотропий, тиотропий / олодатерол.

Для цитирования: Айсанов З.Р., Белоцерковская Ю.Г., Авдеев С.Н., Белевский А.С. Современные данные о возможностях улучшения переносимости физической нагрузки и значении физической активности больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 207–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-207-215

# Current data on improvement in physical tolerance and a role of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Zaurbek R. Aisanov<sup>1</sup>, Yuliya G. Belotserkovskaya<sup>2</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>3</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>1</sup>

- 1 – N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 2 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;
- 3 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

## Author information

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Yuliya G. Belotserkovskaya**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: belo-yuliya@yandex.ru

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Andrey S. Belevskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairmen of Russian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

## Abstract

Physical activity plays an important prognostic role in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). According to published data, decreased physical activity is associated with higher frequency of COPD exacerbations, higher mortality, and lower quality of life in COPD patients. As the airflow limitation is an underlying mechanism of COPD, double bronchodilators can reduce lung hyperinflation and improve exercise tolerance in patients with COPD. According to the robust evidence on the efficacy of tiotropium/olodaterol combination, double bronchodilators can increase exercise duration and time before dyspnea occurrence on exertion. However, further studies are needed in the field of rehabilitation and a role of physical activity in the management of patients with COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, long-acting bronchodilators, physical activity, exercise tolerance, tiotropium, tiotropium/olodaterol.

For citation: Aisanov Z.R., Belotserkovskaya Yu.G., Avdeev S.N., Belevskiy A.S. Current data on improvement in physical tolerance and a role of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 207–215 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-207-215

По данным Всемирной организации здравоохранения снижение физической активности (ФА) является одной из основных проблем современного стиля жизни и серьезным фактором, способствующим развитию целого ряда патологий — сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, ожирения, сахарного диабета, различных видов деменции [1–6]. В свою очередь, хроническое заболевание усугубляет физическую неактивность, в т. ч. из-за снижения физиологических резервных возможностей организма. Подобными эффектами можно во многом объяснить более высокую общую смертность у малоактивных пожилых людей в сравнении с физически активными сверстниками [7, 8].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является заболеванием, характеризующимся ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует. Одышка при физической нагрузке (ФН), являющаяся одним из основных симптомов ХОБЛ, приводит к ограничению ФА в повседневной жизни пациентов, что может оказать влияние на прогрессирование заболевания и привести к инвалидности. По результатам анализа наблюдательных исследований показано, что ФА снижается уже на ранних стадиях заболевания [9–14]. Раннее отсутствие или снижение ФА при ХОБЛ впоследствии становится важным предиктором госпитализации и смерти [15–20] и может быть ключевым фактором, модифицирующим течение сопутствующих заболеваний [21]. По данным исследования показано, что не только снижение функции легких, но и некоторые системные компоненты заболевания, такие как сердечная дисфункция, системное воспаление и мышечная слабость связаны со снижением ФА у пациентов с ХОБЛ [11, 22, 23]. У больных с легким течением ХОБЛ отсутствие ФА в большей степени определяется сопутствующими заболеваниями, чем обструкцией дыхательных путей [14].

ХОБЛ также оказывает целый ряд внелегочных эффектов, таких как потеря массы тела, нарушение функций и снижение массы скелетных мышц [24]. Мышечная дисфункция ограничивает вентиляцию легких во время ФН, что приводит к развитию одышки и усталости. Стремление пациентов избежать подобных неприятных симптомов и развитие депрессии (до 30 % пациентов в популяции ХОБЛ) еще

более усугубляют неактивный образ жизни. Дентренированность мышц, связанная со снижением ФН, способствует дальнейшему снижению активности и усилению симптомов [24–26].

В некоторых исследованиях изучалось влияние регулярных ФН на легочную функцию и динамику ее снижения с возрастом; при этом показана обратная зависимость между уровнями ФА и функцией легких и ее возрастными динамическими изменениями [27, 28].

## Методы субъективной и объективной оценки физической активности

Оценка ФА с помощью анкет (вопросников) обычно используется в эпидемиологических и крупных клинических исследованиях, т. к. они просты в использовании и относительно невысоки по стоимости.

Применяемые вопросники характеризуют различные аспекты, такие как продолжительность, тип активности и ее интенсивность, симптомы и ограничения в осуществлении повседневной ФА [29]. Выбор анкеты для измерения ФА определяется тем, прошла ли она процедуру валидации, ее соответствием цели проводимого исследования, надежностью при проведении повторного тестирования и способностью реагировать на изменения исследуемой характеристики [30].

В существующих систематических обзорах проводились попытки оценить вопросники для измерения ФА у пожилых или хронически больных пациентов [31, 32]. Из 104 анкет, включенных в эти систематические обзоры, 15 были разработаны для использования у пациентов с ХОБЛ. Достоверность оценена в 85 % этих инструментов, надежность повторного тестирования — в 69 %, чувствительность — только в 19 % [33].

Однозначного ответа о связи между показателями, установленными с помощью вопросника и с помощью акселерометра, по результатам ряда исследований различных вопросников по ФА на предмет возможных методологических ошибок не получено [34–36].

Счетчики шагов (шагомеры) представляют собой небольшие, легкие, портативные устройства, измеряющие количество шагов, выполненных за опреде-

ленный период и позволяющих оценить пройденное расстояние и затраты энергии [29]. В настоящее время существует много инструментов для измерения шагов, различающихся не только по стоимости, но и по механизмам, лежащим в основе регистрации каждого шага, степени чувствительности, обработки и хранения данных. Шагомеры демонстрируют точность при подсчете шагов, менее точны при оценке расстояния и еще менее точны при оценке расхода энергии [37].

При помощи шагомера можно недооценить количество пройденных шагов и расход потребляемой энергии при медленной ходьбе, что характерно для пациентов с ХОБЛ [38–40] и может ограничить их точность у пациентов с ХОБЛ от средней до очень тяжелой степени. Тем не менее шагомеры могут играть позитивную роль в качестве мотивационного инструмента, нацеленного на повышение ежедневной активности [41–43].

**Мониторы активности (или акселерометры)** представляют собой носимые портативные электронные устройства для регистрации ускорений, что позволяет отражать и движения тела. Они позволяют оценить время, проведенное выше или ниже предвзвешенно определенного уровня активности, количество шагов и затраты энергии [29]. Использование акселерометров вызывает все больший интерес, поскольку они предоставляют дополнительные объективные данные, которые не позволяют получить ни анкетирование с использованием вопросников, ни подсчет шагов с помощью шагомеров.

Акселерометры отличаются своими техническими возможностями, прежде всего, способностью регистрировать движение вдоль одной, двух или трех осей. Одноосные устройства, в отличие от шагомеров, наряду с подсчетом шагов дополнительно способны регистрировать и ускорения. С помощью более сложных двухосных и трехосных устройств, обладающих большей чувствительностью, можно регистрировать движения в более широком диапазоне ФН [44]. С целью повышения точности оценки мониторы активности представляют собой акселерометры в комбинации с другими физиологическими датчиками (например, частоты сердечных сокращений или температуры кожи) или могут использоваться вместе с системами глобального позиционирования [45, 46].

Достоверность и валидность данных, получаемых при использовании акселерометров у пациентов с ХОБЛ, широко изучалась в последнее время, в т. ч. при сравнении с различными лабораторными методами, такими как непрямая калориметрия [47–51].

Суммарное время исследования (количество дней и часов в день) у пациентов различных категорий является важной составляющей достоверности и точности оценки ФА. Показано, что достаточно 2–3 дней для надежного измерения ФА у пациентов с ХОБЛ IV стадии по GOLD, тогда как у пациентов с ХОБЛ I стадии по GOLD требуется до 5 дней измерения [9]. Для демонстрации эффектов лечения после легочной реабилитации при ХОБЛ средней

и тяжелой степени было достаточно 4 дней, т. к. выходные дни были исключены из анализа как дни наименьшей активности [52].

## Основные данные исследований физической активности

ФА является одной из важных составляющих влияния заболевания на качество жизни и в то же время является одним из основных факторов, определяющих прогноз у больных ХОБЛ. С одной стороны, больные ХОБЛ физически менее активны по сравнению с лицами той же возрастной группы, но не страдающими ХОБЛ [10, 53], с другой – низкий уровень ФА связан с увеличением риска неблагоприятных исходов при ХОБЛ [15, 28].

В числе неблагоприятных последствий низкой ФА или физической неактивности, оказывающих влияние на течение ХОБЛ, упоминаются прогрессирование нарушений функции внешнего дыхания (ФВД), усиление одышки, ухудшение качества жизни, увеличение риска обострений, в т. ч. тяжелых, и смерти от любой причины [15, 17, 18, 54].

В исследовании с участием 114 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [55] оценивалась связь между ФА и изменениями функции дыхания, выносливостью, мышечной силой, статусом здоровья и массой тела. Для определения исходных данных и динамической оценки (на протяжении в среднем 2,6 года) использовались методы оценки ФВД и показатели 6-минутного шагового теста (6-МШТ), данные Респираторной анкеты госпиталя Святого Георга (*St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ*). В результате более высокий уровень ФА, установленный по ежедневному количеству шагов, достоверно ассоциировался с замедлением темпов снижения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированной жизненной емкости легких, диффузионной способности легких и оценки симптомов по SGRQ в баллах. Отмечались также положительные (но недостоверные) изменения параметров 6-МШТ и оценки мышечной силы.

В исследованиях, по результатам которых в качестве конечной точки оценивались обострения ХОБЛ и летальность, физическая неактивность оказалась одним из наиболее мощных предикторов смертности при ХОБЛ. Так, в крупном популяционном исследовании с участием 2 386 пациентов с ХОБЛ, продолжавшемся в течение 20 лет [15], изучено влияние различных уровней активности на время до 1-го обострения ХОБЛ, при котором потребовалась госпитализация, и смертность от всех причин. У неактивных пациентов отмечен значимо более высокий риск госпитализации и смерти по любой причине, в то время как даже низкий уровень активности (ходьба или езда на велосипеде < 2 ч в неделю) ассоциировался с определенным снижением риска госпитализации из-за обострения ХОБЛ или смерти. Если же уровень активности был выше минимального, то риск госпитализации или смерти от респираторной причины снижался на 30–40 %.

Изучению связи между ФА и ее детерминантами и / или исходами у пациентов с ХОБЛ посвящен систематический обзор [23], в котором в систематический анализ были включены 86 исследований. У больных ХОБЛ отмечена определенная корреляция с ФА таких параметров, как гиперинфляция, ФН, одышка, предшествующие обострения, показатели газообмена, маркеры системного воспаления и качество жизни. Однако при этом отмечено, что выводы нередко основывались на перекрестных исследованиях и доказательствах низкого качества. Наибольшая доказательная сила продемонстрирована по результатам тех исследований, в которых оценивались исходы у пациентов с различным уровнем ФА. Так, обострения ХОБЛ и смертность неизменно ассоциировались с низким уровнем ФА (рис. 1, 2).

Таким образом, по результатам исследования убедительно показано, что ХОБЛ связана с ограничением ФА в связи с развивающимися на фоне ФН симптомами, прежде всего одышки. В свою очередь, неактивность оказывает значительные долгосрочные негативные эффекты на качество жизни (статус здоровья) пациентов. Наиболее четкая доказанная

связь прослеживается между низкой активностью, обострениями и смертностью пациентов от различных причин.

Способность переносить ФН и ФА зависят не только от легочной функции, но и от ряда других физиологических, психологических и поведенческих факторов. Поэтому помимо бронхолитической терапии, ряд немедикаментозных методов, включающих реабилитационные программы, физические тренировки (ФТ) и программы по модификации поведения, способны оказать влияние на повседневную ФА и повысить эффективность медикаментозной терапии.

С целью оценки выраженности влияния терапии тиотропием (ТИО) или тиотропием / олодате-ролом (ТИО / ОЛО) в сочетании с ФТ или без таковых на эффекты программы изменения поведения в отношении улучшения физической выносливости, ФА и связанных с активностью субъективных затруднений и симптомов при ХОБЛ, проводилось 12-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах PHYSACTO [56]. В исследовании участвовали 303

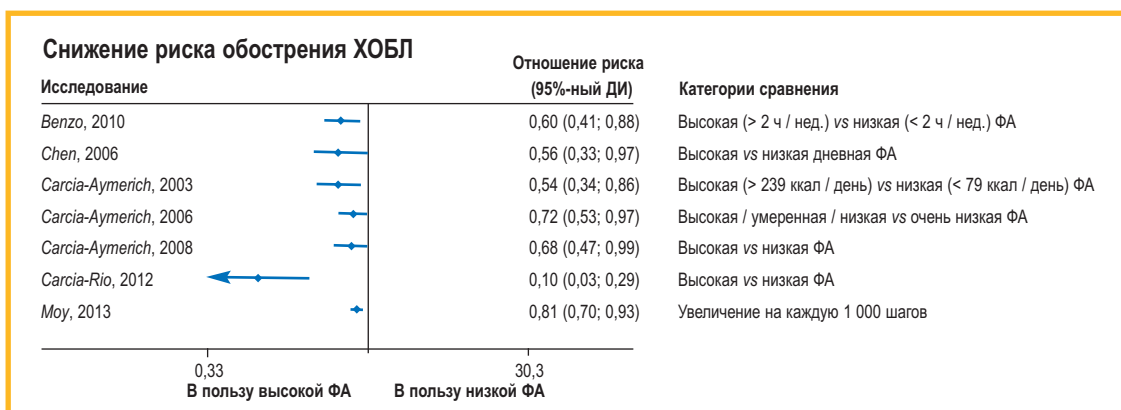


Рис. 1. Индивидуальные эффекты в исследованиях по влиянию физической активности на снижение риска обострений ХОБЛ [23]  
 Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДИ – доверительный интервал; ФА – физическая активность.  
 Figure 1. Individual study effects of physical activity on acute exacerbation risk reduction in patients with chronic obstructive pulmonary disease [23]

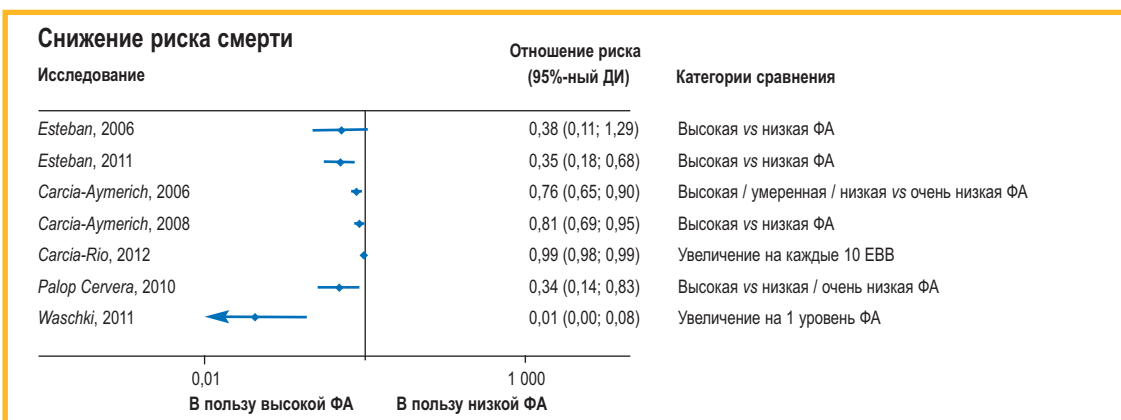


Рис. 2. Индивидуальные эффекты в исследованиях по влиянию физической активности на снижение риска смерти от любых причин у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [23]  
 Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ФА – физическая активность; ЕВВ – единица векторной величины (сумма движений за каждую минуту), измеряемая с помощью монитора активности.  
 Figure 2. Individual study effects of physical activity on reduced risk of all-cause death in patients with chronic obstructive pulmonary disease [23]



пациента с ХОБЛ умеренной или тяжелой степенью бронхиальной обструкции. На протяжении 12 нед. все пациенты получали исследуемую терапию (плацебо или ТИО 5 мкг или ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг) в сочетании с занятиями по программе изменения поведения и побуждением к ФА.

У части пациентов группы ТИО / ОЛО на протяжении 8 нед. по 3 раза в неделю проводились регулярные ФТ. Каждая тренировочная сессия включала

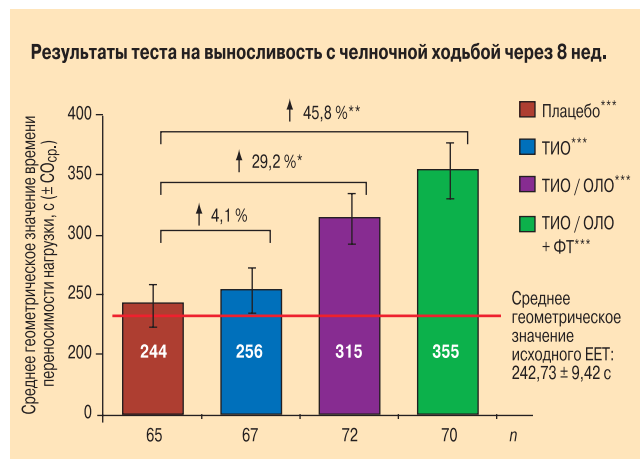


Рис. 3. Исследование PHYSACTO: время переносимости физических нагрузок через 8 нед. терапии (тиотропий 5 мкг или титотропий / олодатерол 5 / 5 мкг) и занятий по программе изменения поведения в сравнении с плацебо у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с физическими тренировками или без таковых

Примечание: ТИО – титотропий 5 мкг; ТИО / ОЛО – титотропий / олодатерол 5 / 5 мкг; ФТ – физические тренировки; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\* – при условии посещения занятий по программе изменения поведения. Figure 3. PHYSACTO trial. Exercise endurance time in 8 weeks of therapy (tiotropium, 5 µg vs tiotropium/olodaterol 5/5 µg) plus self-management behavior-modification (SMBM) program (\*\*\*) with or without physical training compared to placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Notes. \*,  $p < 0,05$ ; \*\*,  $p < 0,001$ .

в себя 30 мин аэробной ФН (велосипедная тренировка или ходьба) и 45 мин силовой тренировки мышц верхних и нижних конечностей. Эффективность лечебного воздействия оценивалась через 8 нед. по динамике времени переносимости ФН с помощью теста на выносливость с челночной ходьбой (шаттл-теста) до момента ограничения симптомами. Динамика одышки фиксировалась баллами домена одышки Стандартизированного, для самостоятельного заполнения опросника для больных с хроническими респираторными заболеваниями (CRQ-SAS). В качестве объективно оцениваемого объема ФА использовался подсчет шагов в сутки и среднее время ходьбы за сутки.

По результатам показано, что при терапии ТИО / ОЛО, особенно в сочетании с ФТ, повышается переносимость ФН в большей степени, чем только при использовании программы по изменению поведения и побуждению к ФА. Одышка и затруднения, связанные с ФА, уменьшаются у пациентов с ХОБЛ при добавлении к программе по модификации поведения бронхолитической терапии и ФТ (рис. 3, 4).

Целью еще одного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования TORRACTO являлась оценка влияния 12-недельной терапии ТИО / ОЛО на физическую выносливость во время велоэргометрии с постоянной мощностью и шаттл-теста на выносливость при ХОБЛ [57]. В исследовании принимали участие 404 пациента с ХОБЛ с умеренной или тяжелой степенью бронхиальной обструкции. На протяжении 12 нед. все пациенты получали исследуемую терапию (плацебо или ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг или ТИО / ОЛО 2,5 / 5 мкг (дозировка не зарегистрирована в Российской Федерации)). Динамика выносливости оценивалась после 6 и 12 нед. лечения во время велоэргометрии с установленным

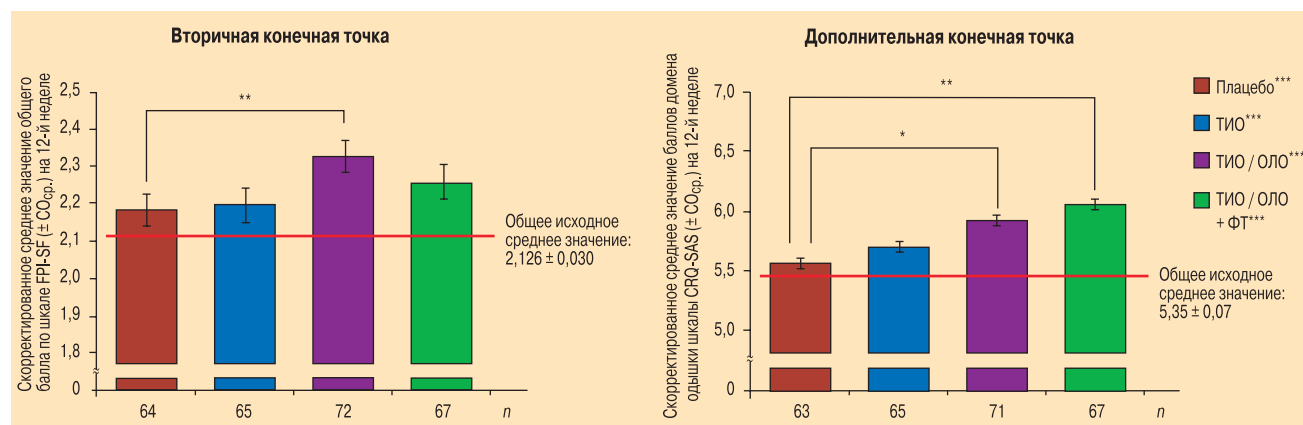


Рис. 4. Исследование PHYSACTO: изменения, связанные с активностью одышки и затруднений через 12 нед. терапии (тиотропий 5 мкг или титотропий / олодатерол 5 / 5 мкг) и занятий по программе изменения поведения в сравнении с плацебо у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с физическими тренировками или без таковых

Примечание: FPI-SF – опросник для оценки функциональной работоспособности; CRQ-SAS – домен одышки опросника для пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, стандартизированного для самостоятельного заполнения; CO<sub>cp.</sub> – стандартная ошибка среднего; ТИО – титотропий 5 мкг; ТИО / ОЛО – титотропий / олодатерол 5 / 5 мкг; ФТ – физические тренировки; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* – при условии посещения занятий по программе изменения поведения.

Figure 4. PHYSACTO trial. Change in activity-related dyspnea and difficulty in 12 weeks of therapy (tiotropium, 5 µg vs tiotropium/olodaterol 5/5 µg) plus self-management behavior-modification (SMBM) program (\*\*\*) with or without physical training compared to placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Notes. \*,  $p < 0,05$ ; \*\*,  $p < 0,01$ .

сопротивлением, определяемым на основании исходной способности к велосипедной тренировке (CWRCE).

Статистически значимое улучшение выносливости зафиксировано во время проведения велоэргометрии через 12 нед. в группе терапии ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг (14 % (+64 с);  $p = 0,02$ ) по сравнению с плацебо (рис. 5). Следует также отметить, что емкость вдоха, косвенно отражающая гиперинфляцию легких, увеличилась статистически достоверно через 12 нед. терапии ТИО / ОЛО при сравнении с плацебо, что зафиксировано во время велоэргометрии. Уменьшилась также выраженность ощущения одышки во время выполнения ФН, хотя это изменение не было достоверным.

По результатам исследования TORRACTO представлены дополнительные доказательства того, что при бронхолитической терапии у больных ХОБЛ улучшается переносимость ФН. Снижение гиперинфляции, о котором говорит увеличение емкости вдоха, привело к улучшению переносимости ФН и уменьшению одышки. Это служит важным клиническим исходом, который помогает рекомендовать пациентам с ХОБЛ, часто испытывающим трудности при ФА из-за симптомов ХОБЛ, оставаться активными.

Эффективность стартовой терапии у пациентов с ХОБЛ на протяжении 6 нед. изучалась по данным недавно представленного открытого наблюдательного исследования OTIVACTO\*. В этот период, ограниченный 2 визитами (Визит 1 – в начале исследования, Визит 2 – по завершении), оценивались исходный уровень симптомов по модифицированной шкале одышки (mMRC) на Визите 1, динамика симптомов по мнению врача во время визитов на основании шкалы Общей врачебной оценки (GPE) и ФА (с использованием 10-ступенчатой шкалы по физическому функционированию (PF-10) краткой

формы 36-пунктного опросника по исследованию статуса здоровья (SF-36), а также удовлетворенность пациента используемым ингаляционным препаратом и устройством его доставки. Необходимо пояснить, что шкала «Физическое функционирование» (*Physical Functioning* – PF), отражает степень ограничения физического состояния при выполнении ФН (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и т. п.). Низкие показатели по шкале PF-10 свидетельствуют о том, что ФА пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья. Показатели шкалы составляют от 0 до 100, где 100 – это полное здоровье, минимальной клинически значимой разницей для опросника PF-10 является увеличение на 10 баллов и более.

В анализ результатов Визита 1 включены данные 7 443 пациентов. Согласно данным комбинированной оценки, предлагаемой актуальной редакцией руководства GOLD, 29,3 % пациентов характеризовались частыми обострениями. По классификации GOLD 24,3 % пациентов относились к группе D, 5 % – к группе C. Группу В с ежедневными симптомами, но без риска обострений составили 48,9 % пациентов. На момент включения в исследование больные получали различную терапию, в т. ч. не согласующуюся с актуальными рекомендациями, например, комбинацию бронхолитических препаратов короткого действия, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды в монотерапии. Комбинацию длительно действующих бронходилататоров до включения в исследование получали 0,67 % пациентов. В финальной оценке (Визит 2) участвовали 7 218 пациентов. На протяжении всего исследования пациенты получали комбинированную бронхолитическую терапию ТИО / ОЛО.

В результате 6-недельной терапии ТИО / ОЛО среднее улучшение ФА по шкале PF-10 составило 16,5 балла. У 80 % пациентов группы D по классификации GOLD улучшились показатели PF-10 на 10 баллов и более, 71 % пациентов группы В преодолели минимально клинически значимую разницу по опроснику PF-10. Кроме того, > 80 % пациентов были удовлетворены или очень довольны использованием ингаляционного препарата ТИО / ОЛО через устройство Респимат. По мнению врачей, применение комбинации ТИО / ОЛО также приводило к улучшению общего состояния пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, по данным исследования OTIVACTO показано, что в реальной клинической практике терапия с использованием комбинации ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг улучшает ФА пациентов с ХОБЛ, положительно влияет на общее состояние пациентов. Улучшение симптомов и ФА отмечается при всех клинических категориях ХОБЛ (А, В, С и D в соответствии с классификацией GOLD, 2017), но важно отметить, что изменения максимально выражены у пациентов групп В и D, характеризующихся большей выраженностью симптомов заболевания.

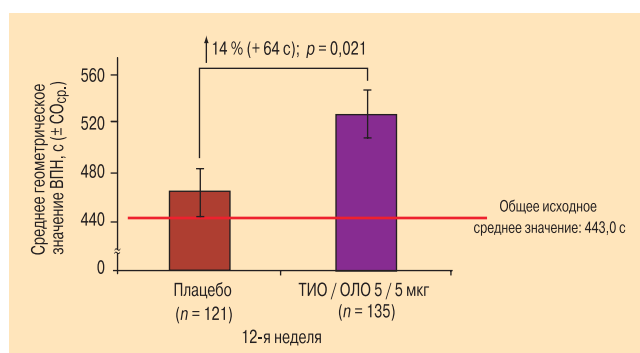


Рис. 5. Исследование TORRACTO. Время переносимости нагрузки во время велоэргометрии через 12 нед. в группе терапии ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг по сравнению с плацебо

Примечание: ВПН – время переносимости нагрузки; СО<sub>ср.</sub> – стандартная ошибка среднего; ТИО / ОЛО – титропий / олодатерол 5 / 5 мкг.

Figure 5. TORRACTO trial. Exercise endurance time during cycling in 12 weeks of therapy with tiotropium/olodaterol 5/5 µg compared to placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

\* Valipour A. Improvement of self-reported physical functioning with tiotropium/olodaterol in Central and Eastern European COPD patients. Poster presented at ERS. September 16, 2018.

## Заключение

Не вызывает сомнения, что ФА во многом определяет качество жизни и прогноз пациентов с ХОБЛ. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что существует ряд методов (медикаментозных, физических, психологических, экологических), способных в различной мере повышать уровень ФА у пациентов.

Бронхолитическая терапия, оставаясь ключевым компонентом медикаментозного воздействия, способствует улучшению функции легких, уменьшению одышки и, вследствие этого, позволяет пациентам быть более активными. Комбинация ТИО / ОЛО на сегодняшний день обладает наиболее широкой доказательной базой по влиянию препарата на переносимость ФН, улучшение ФА у пациентов с ХОБЛ, а также выраженность одышки во время ФН. Применение комбинации ТИО / ОЛО в реальной клинической практике улучшает ФА и положительно влияет на общее состояние пациентов с ХОБЛ.

В будущих исследованиях важным представляется изучение положительного потенциала повышенной ФА у курильщиков без ХОБЛ и у лиц с ограничением воздушного потока любой степени. Необходимо проведение исследований по изучению механизмов фармакологических и нефармакологических вмешательств, влияющих на поддержание или повышение уровня ФА у пациентов с ХОБЛ.

Методология измерения ФА также нуждается в дальнейшей стандартизации и в будущем должно появиться официальное руководство по этому вопросу. Соответствующие инструменты могут опираться как на объективную и точную оценку ФА, так и на субъективную оценку самим пациентом своего уровня ФА.

### Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». ООО «Берингер Ингельхайм» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Берингер Ингельхайм» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

### Acknowledgements

The publication has been prepared with the financial support by "Boehringer Ingelheim" LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the "Boehringer Ingelheim" LLC company.

## Литература / References

- World Health Organization. Noncommunicable diseases: key facts. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- Mora S., Cook N., Buring J.E. et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007; 116 (19): 2110–2118. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939.
- Li S., Zhao J.H., Luan J. et al. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med*. 2010; 7 (8): e1000332. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000332.
- Jefferis B.J., Whincup P.H., Lennon L., Wannamethee S.G. Longitudinal associations between changes in physical activity and onset of type 2 diabetes in older British men: the influence of adiposity. *Diabetes Care*. 2012; 35 (9): 1876–1883. DOI: 10.2337/dc11-2280.
- Friedenreich C.M., Neilson H.K., Lynch B.M. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur. J. Cancer*. 2010; 46 (14): 2593–2604. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.028.
- Rovio S., Kåreholt I., Helkala E.L. et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005; 4 (11): 705–711. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70198-8.
- Manini T.M., Everhart J.E., Patel K.V. et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA*. 2006; 296 (2): 171–179. DOI: 10.1001/jama.296.2.171.
- Matthews C.E., George S.M., Moore S.C. et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. *Am. J. Clin. Nutr*. 2012; 95 (2): 437–445. DOI: 10.3945/ajcn.111.019620.
- Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J*. 2009; 33 (2): 262–272. DOI: 10.1183/09031936.00024608.
- Troosters T., Sciruba F., Battaglia S. et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir. Med*. 2010; 104 (7): 1005–1011. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.01.012.
- Waschki B., Spruit M.A., Watz H. et al. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir. Med*. 2012; 106 (4): 522–530. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.022.
- Shrikrishna D., Patel M., Tanner R.J. et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur. Respir. J*. 2012; 40 (5): 1115–1122. DOI: 10.1183/09031936.001701111.
- Van Remoortel H., Hornikx M., Demeyer H. et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax*. 2013; 68 (10): 962–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203534.
- Van Remoortel H., Hornikx M., Langer D. et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 189 (1): 30–38. DOI: 10.1164/rccm.201307-1240OC.
- Garcia-Aymerich J., Lange P., Benet M. et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006; 61 (9): 772–778. DOI: 10.1136/thx.2006.060145.
- Garcia-Aymerich J., Farrero E., Félez M.A. et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003; 58 (2): 100–105. DOI: 10.1136/thorax.58.2.100.
- Waschki B., Kirsten A., Holz O. et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011; 140 (2): 331–342. DOI: 10.1378/chest.10-2521.
- Garcia-Rio F., Rojo B., Casitas R. et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest*. 2012; 142 (2): 338–346. DOI: 10.1378/chest.11-2014.



19. Watz H., Pitta F., Rochester C.L. et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6):1521–1537. DOI: 10.1183/09031936.00046814.
20. Vaes A.W., Garcia-Aymerich J., Marott J.L. et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1199–1209. DOI: 10.1183/09031936.00023214.
21. Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2012; 379 (9823): 1341–1351. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60968-9.
22. Watz H., Waschki B., Boehme C. et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (7): 743–751. DOI: 10.1164/rccm.200707-1011OC.
23. Gimeno-Santos E., Frei A., Steurer-Stey C. et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax.* 2014; 69 (8): 731–739. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204763.
24. Cooper C.B. Airflow obstruction and exercise. *Respir. Med.* 2009; 103 (3): 325–334. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.10.026.
25. Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Rocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention: A Guide for Health Care Professionals. 2019 Report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL_WMS.pdf)
26. Polkey M.I., Moxham J. Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Med. (Lond.)*. 2006, 6 (2): 190–196.
27. Garcia-Aymerich J., Lange P., Benet M. et al. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (5): 458–463. DOI: 10.1164/rccm.200607-896OC.
28. Garcia-Aymerich J., Lange P., Serra I. et al. Time-dependent confounding in the study of the effects of regular physical activity in chronic obstructive pulmonary disease: an application of the marginal structural model. *Ann. Epidemiol.* 2008; 18 (10): 775–783. DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.05.003.
29. Pitta F., Troosters T., Probst V.S. et al. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (5): 1040–1055. DOI: 10.1183/09031936.06.00064105.
30. Terwee C.B., Mokkink L.B., van Poppel M.N. et al. Qualitative attributes and measurement properties of physical activity questionnaires: a checklist. *Sports Med.* 2010; 40 (7): 525–537. DOI: 10.2165/11531370-000000000-00000.
31. Frei A., Williams K., Vetsch A. et al. A comprehensive systematic review of the development process of 104 patient-reported outcomes (PROs) for physical activity in chronically ill and elderly people. *Health Qual. Life Outcomes.* 2011; 9: 116. DOI: 10.1186/1477-7525-9-116.
32. Williams K., Frei A., Vetsch A. et al. Patient-reported physical activity questionnaires: a systematic review of content and format. *Health Qual. Life Outcomes.* 2012; 10: 28. DOI: 10.1186/1477-7525-10-28.
33. Gimeno-Santos E., Frei A., Dobbels F. et al. Validity of instruments to measure physical activity may be questionable due to a lack of conceptual frameworks: a systematic review. *Health Qual. Life Outcomes.* 2011; 9: 86. DOI: 10.1186/1477-7525-9-86.
34. Garfield B.E., Canavan J.L., Smith C.J. et al. Stanford Seven-Day Physical Activity Recall questionnaire in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (2): 356–362. DOI: 10.1183/09031936.00113611.
35. Steele B.G., Holt L., Belza B. et al. Quantitating physical activity in COPD using a triaxial accelerometer. *Chest.* 2000; 117 (5): 1359–1367.
36. van Gestel A.J., Clarenbach C.F., Stöwhas A.C. et al. Predicting daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e48081. DOI: 10.1371/journal.pone.0048081.
37. Schneider P.L., Crouter S.E., Lukajic O., Bassett D.R. Jr. Accuracy and reliability of 10 pedometers for measuring steps over a 400-m walk. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35 (10): 1779–1784. DOI: 10.1249/01.MSS.0000089342.96098.C4.
38. Cavalheri V., Donária L., Ferreira T. et al. Energy expenditure during daily activities as measured by two motion sensors in patients with COPD. *Respir. Med.* 2011; 105 (6): 922–929. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.004.
39. Furlanetto K.C., Bisca G.W., Oldemberg N. et al. Step counting and energy expenditure estimation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy elderly: accuracy of 2 motion sensors. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2010; 91 (2): 261–267. DOI: 10.1016/j.apmr.2009.10.024.
40. Turner L.J., Houchen L., Williams J., Singh S.J. Reliability of pedometers to measure step counts in patients with chronic respiratory disease. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2012; 32 (5): 284–291. DOI: 10.1097/HCR.0b013e31825c49f2.
41. Moy M.L., Weston N.A., Wilson E.J. et al. A pilot study of an Internet walking program and pedometer in COPD. *Respir. Med.* 2012; 106 (9): 1342–1350. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.06.013.
42. Hospes G., Bossenbroek L., ten Hacken N.H. et al. Enhancement of daily physical activity increases physical fitness of outclinic COPD patients: results of an exercise counseling program. *Patient Educ. Couns.* 2009; 75 (2): 274–278. DOI: 10.1016/j.pec.2008.10.005.
43. de Blok B.M., de Greef M.H., ten Hacken N.H. et al. The effects of a lifestyle physical activity counseling program with feedback of a pedometer during pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a pilot study. *Patient Educ. Couns.* 2006; 61 (1): 48–55. DOI: 10.1016/j.pec.2005.02.005.
44. Hikiyama Y., Tanaka S., Ohkawara K. et al. Validation and comparison of 3 accelerometers for measuring physical activity intensity during nonlocomotive activities and locomotive movements. *J. Phys. Act. Health.* 2012; 9 (7): 935–943.
45. Patel S.A., Benzo R.P., Slivka W.A., Sciarba F.C. Activity monitoring and energy expenditure in COPD patients: a validation study. *COPD.* 2007; 4 (2): 107–112. DOI: 10.1080/15412550701246658.
46. Troped P.J., Oliveira M.S., Matthews C.E. et al. Prediction of activity mode with global positioning system and accelerometer data. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008; 40 (5): 972–978. DOI: 10.1249/MSS.0b013e318164c407.
47. Langer D., Gosselink R., Sena R. et al. Validation of two activity monitors in patients with COPD. *Thorax.* 2009; 64 (7): 641–642. DOI: 10.1136/thx.2008.112102.
48. Sant’Anna T., Escobar V.C., Fontana A.D. et al. Evaluation of a new motion sensor in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012; 93 (12): 2319–2325. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.05.027.
49. Van Remoortel H., Giavedoni S., Raste Y. et al. Validity of activity monitors in health and chronic disease: a systematic



- review. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2012; 9: 84. DOI: 10.1186/1479-5868-9-84.
50. Van Remoortel H., Raste Y., Louvaris Z. et al. Validity of six activity monitors in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison with indirect calorimetry. *PLoS One.* 2012; 7 (6): e39198. DOI: 10.1371/journal.pone.0039198.
51. Rabinovich R.A., Louvaris Z., Raste Y. et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (5): 1205–1215. DOI: 10.1183/09031936.00134312.
52. Demeyer H., Burtin C., Van Remoortel H. et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest.* 2014; 146 (2): 318–327. DOI: 10.1378/chest.13-1968.
53. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (9): 972–927. DOI: 10.1164/rccm.200407-855OC.
54. Pitta F., Troosters T., Probst V.S. et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest.* 2006; 129 (3): 536–544. DOI: 10.1378/chest.129.3.536.
55. Demeyer H., Donaire-Gonzalez D., Gimeno-Santos E. et al. Physical activity is associated with attenuated disease progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019; 51 (5): 833–840. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001859.
56. Troosters T., Maltais F., Leidy N. et al. Effect of bronchodilation, exercise training, and behavior modification on symptoms and physical activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (8): 1021–1032. DOI: 10.1164/rccm.201706-1288OC.
57. Maltais F., O'Donnell D., Gáldiz Iturri J.B. et al. Effect of 12 weeks of once-daily tiotropium/olodaterol on exercise endurance during constant work-rate cycling and endurance shuttle walking in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465818755091. DOI: 10.1177/1753465818755091.

Поступила 24.04.19  
Received April 24, 2019