

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечно-сосудистая патология: безопасность применения комбинации тиотропия бромид / олодатерол

А.Г.Романовских , А.И.Синопальников, Ю.Г.Белоцерковская, И.П.Смирнов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

Резюме

Одной из важных особенностей пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является наличие у большинства из них сопутствующих хронических заболеваний, особое место среди которых занимает сердечно-сосудистая патология (ССП). Наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопутствующими ХОБЛ, являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность, при которых усугубляются клинические проявления заболевания, что оказывает неблагоприятное влияние на прогноз. При сопутствующей СПП определяется необходимость тщательной оценки безопасности проводимой фармакологической терапии ХОБЛ. Основу терапии заболевания составляют бронходилататоры, при этом приоритетной фармакологической стратегией является использование фиксированных комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов и длительно действующих антихолинергических препаратов. **Целью** данного обзора явилась оценка профиля безопасности комбинации тиотропия бромид (ТИО) / олодатерол (ОЛО) при ХОБЛ. **Материалы и методы.** Представлены данные, полученные при изучении безопасности применения комбинации ТИО / ОЛО у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей СПП. **Результаты.** В ходе исследований показано отсутствие увеличения риска сердечно-сосудистых событий при использовании препарата у пациентов данной категории. **Заключение.** У пациентов с ХОБЛ и сопутствующей СПП подтвержден хороший профиль безопасности комбинации при использовании ТИО / ОЛО.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких, комбинации тиотропия бромид / олодатерол.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована 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.

Для цитирования: Романовских А.Г., Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечно-сосудистая патология: безопасность применения комбинации тиотропия бромид / олодатерол. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 511–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-511-516

Chronic obstructive pulmonary disease and concurrent cardiovascular conditions: safety of tiotropium/olodaterol combination

Anna G. Romanovskikh , Aleksandr I. Sinopal'nikov, Yulia G. Belotserkovskaya, Igor' P. Smirnov

Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia

Abstract

One of the important features of the chronic obstructive pulmonary disease is the presence of concomitant chronic diseases in most of patients. And cardiovascular conditions occupy a special place among these comorbidities. The most common diseases associated with COPD are hypertension, coronary heart disease, and heart failure. They aggravate the clinical manifestations of the disease and have negative effect on the prognosis. In addition, concomitant cardiovascular conditions determine the need for a thorough safety assessment of the ongoing pharmacotherapy for COPD. Core of the treatment is bronchodilators. The priority pharmacological strategy is the use of fixed-dose combinations of long-acting β_2 -agonists and long-acting anticholinergic medications. The **purpose** of this review was to evaluate the safety profile of tiotropium/olodaterol in COPD. **Methods.** This article presents the data obtained from studies of the safety of the use of tiotropium/olodaterol in patients with COPD and concomitant cardiovascular conditions. **Results.** The studies showed no increase in the risk of cardiovascular events when using this combination in patients of this category. **Conclusion.** A good safety profile of tiotropium/olodaterol was confirmed in patients with COPD and concomitant cardiovascular conditions.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, pharmacotherapy of COPD, tiotropium/olodaterol.

Conflict of interest. The authors of the manuscript confirmed the absence of any conflicts of interest which should be reported.

Funding. This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC. The company is not responsible for the content of this article. The opinions of the author and the editorial could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC.

For citation: Romanovskikh A.G., Sinopal'nikov A.I., Belotserkovskaya Yu.G., Smirnov I.P. Chronic obstructive pulmonary disease and concurrent cardiovascular conditions: safety of tiotropium / olodaterol combination. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 511–516 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-511-516

Согласно современным представлениям, коморбидные состояния являются неотъемлемой частью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз заболевания [1].

Для большинства пациентов с ХОБЛ характерно наличие нескольких сопутствующих заболеваний (рис. 1) [2].

Среди основных заболеваний, сопутствующих ХОБЛ (сахарный диабет, остеопороз, рак легкого, психические нарушения и т. п.), особого внимания заслуживает наиболее часто встречающаяся, особенно у пациентов старшей возрастной группы, сердечно-сосудистая патология (ССП) [3, 4]. Показано, что основу развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляют единые патогенетические механизмы, такие как системное воспаление, дисфункция эндотелия и оксидативный стресс. Необходимо отметить также, что общим фактором риска возникновения данных патологий является табакокурение [4, 5]. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с ХОБЛ являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) (нарушения сердечного ритма, стенокардия, инфаркт миокарда), артериальная гипертензия, а также сердечная недостаточность [6]. Так, в частности, согласно данным исследований, сопутствующая ИБС отмечается у $\geq 60\%$ пациентов с ХОБЛ (частота встречаемости нарушений сердечного ритма – 10–15 %) [5]. При наличии сопутствующих ССЗ значительно увеличивается смертность пациентов с ХОБЛ, кроме того, определяется необходимость тщательной оценки безопасности проводимой фармакологической терапии [7, 8].

Тиотропия бромид / олодатерол: безопасность применения при хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваниях

Материалы и методы

Основу лечения ХОБЛ традиционно составляют бронходилататоры – β_2 -агонисты и антихолинергические препараты. Приоритетной стратегией фармакотерапии

ХОБЛ стабильного течения является применение фиксированных комбинаций длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) [9]. Необходимость использования комбинации определяется тем, что применение только одного механизма бронходилатации, реализуемого при назначении ДДАХП или ДДБА, для значительной части пациентов с ХОБЛ оказывается недостаточным. Доказано, что фиксированные комбинации бронхолитических препаратов демонстрируют терапевтические преимущества по сравнению с монотерапией бронходилататором в отношении влияния на функцию внешнего дыхания, симптомы и частоту обострений заболевания [9]. Оценивая эффективность комбинированной терапии, следует отметить, что снижение легочной гиперинфляции, наблюдаемое при одновременном использовании ДДАХП и ДДБА, оказывает положительное влияние и на сократительную функцию миокарда (увеличивается конечный диастолический объем левого желудочка, ударный объем сердца) [10]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют не только о безопасности применения препаратов данного класса при ХОБЛ, но и об отсутствии негативного влияния на течение сопутствующей ССП. При этом по данным анализа *P. Rogliani et al.* показана более высокая по сравнению с комбинациями умеклидиний / вилантерол 62,5 / 25 мкг и гликопирроний / индакатерол 50 / 110 мкг сердечно-сосудистая безопасность применения комбинации тиотропия бромид (ТИО) / олодатерол (ОЛО) 5 / 5 мкг. Результаты получены с помощью улучшенной двумерной оценки IBIS (*Improved Bidimensional SUCRA score*) на основании данных 22 клинических исследований, опубликованных в 2013–2019 гг., о пациентах с ХОБЛ ($n = 12\,136$), получающих двойную бронходилатационную терапию [11]. Также по результатам 52-недельного сравнительного исследования эффективности и безопасности ТИО / ОЛО (DYNAGITO), в которое были включены больные ХОБЛ ($n = 7\,880$), показано отсутствие статистически достоверных различий влияния на частоту возникновения и спектр нежелательных явлений (НЯ) между исследуемым препаратом и препаратом сравнения (ТИО). Важно отметить, что в исследовании



Рис. 1. Частота мультиморбидной патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Figure 1. Frequency of multimorbid conditions in patients with chronic obstructive pulmonary disease

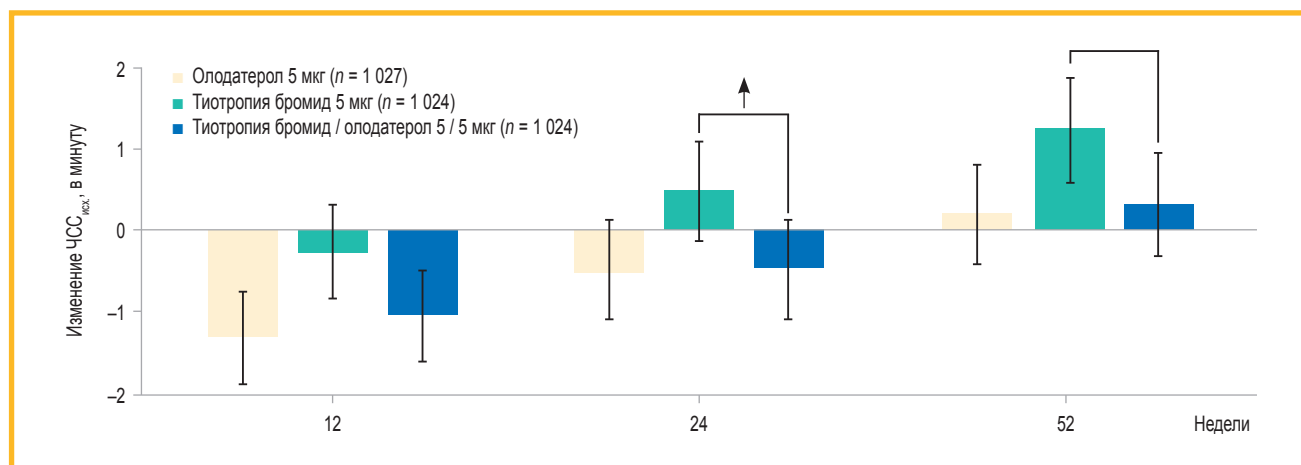


Рис. 2. Влияние тиотропия бромида и олодатерола на частоту сердечных сокращений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; * – $p < 0,05$; планки погрешностей – 95%-ный доверительный интервал.

Figure 2. Effect of tiotropium/olodaterol on heart rate in patients with COPD

Note: * – $p < 0.05$; error bars – 95% confidence interval.

приняли участие также лица с сопутствующей ССП (критериями исключения из исследования являлись лишь жизнеугрожающая аритмия и инфаркт миокарда в предшествующие 6 мес.), однако несмотря на это, при использовании ТИО / ОЛО риск возникновения тяжелых сердечно-сосудистых НЯ не увеличился [12]. По данным исследований TONADO-1 и -2, при наблюдении за пациентами, в течение 1 года принимавшими ТИО / ОЛО, влияния на частоту сердечных сокращений (рис. 2) и уровень артериального давления при приеме комбинированного бронхолитического препарата не установлено [13].

Результаты

При объединенном анализе данных, полученных в ходе исследований DYNAGITO и TONADO-1, -2 показано, что профиль сердечно-сосудистой безопасности ТИО / ОЛО сопоставим с таковым при приеме

ТИО и в случае добавления ОЛО к ТИО риск возникновения сердечно-сосудистых событий не увеличивается (табл. 1). Более того, среди лиц с сопутствующими ССЗ (принимавшими ТИО / ОЛО ($n = 1\,441$) и ТИО ($n = 1\,382$)), применение ТИО / ОЛО сопровождалось несколько меньшей частотой возникновения тяжелых сердечно-сосудистых НЯ по сравнению с таковой у пациентов, принимавших ТИО, что может быть объяснено уменьшением легочной гиперинфляции и, как следствие, улучшением функционального состояния миокарда на фоне терапии комбинированными бронхолитическими препаратами [14].

Важно отметить, что, согласно результатам проведенного анализа, применение ТИО / ОЛО у больных ХОБЛ и сопутствующими ИБС, различными вариантами нарушений сердечного ритма не привело к значимому увеличению риска возникновения сердечно-сосудистых НЯ, их частота оказалась сопоставимой с таковой у принимавших ТИО (табл. 2) [14].

Таблица 1
Частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Table 1
The incidence of cardiovascular adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease

НЯ	ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг		ТИО 5 мкг		Скорректированное отношение частот (95%-ный ДИ)
	(n = 4 968)		(n = 4 974)		
	пациенты с ССС, n (%)	частота на 100 пациенто-лет	пациенты с ССС, n (%)	частота на 100 пациенто-лет	
Нарушения ритма сердца*	88 (1,8)	1,82	88 (1,8)	1,88	0,97 (0,72; 1,31)
СН	68 (1,4)	1,41	67 (1,3)	1,43	0,98 (0,70; 1,38)
ИБС	87 (1,8)	1,80	111 (2,2)	2,37	0,76 (0,57; 1,01)
Тяжелое сердечно-сосудистое НЯ	102 (2,1)	2,11	104 (2,1)	2,22	0,95 (0,72; 1,25)
Тяжелое сердечно-сосудистое НЯ со смертельным исходом, включая смерть по неизвестной причине	44 (0,9)	0,91	47 (0,9)	1,00	0,91 (0,60; 1,37)

Примечание: НЯ – нежелательное явление; ТИО – тиотропия бромид; ОЛО – олодатерол; ДИ – доверительный интервал; ССС – сердечно-сосудистое событие; СН – сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; * – включая брадикардию и тахикардию.

Note: *, including bradyarrhythmia and tachyarrhythmia.

Таблица 2
Частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ишемической болезнью сердца и нарушениями ритма сердца

Table 2
The incidence of cardiovascular adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, and cardiac arrhythmias

Нежелательное явление	ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг		ТИО 5 мкг		Скорректированное отношение частот (95%-ный ДИ)
	пациенты с ССС; n (%)	частота на 100 пациенто-лет	пациенты с ССС; n (%)	частота на 100 пациенто-лет	
Пациенты с ИБС (получавшие ТИО / ОЛО (n = 844), ТИО (n = 839))					
Нарушения ритма сердца	27 (3,2)	3,31	23 (2,7)	2,94	1,14 (0,65–1,98)
Тахикардия	25 (3,0)	3,06	19 (2,3)	2,42	1,27 (0,70–2,30)
СН	18 (2,1)	2,19	24 (2,9)	3,08	0,71 (0,38–1,31)
Инфаркт миокарда	17 (2,0)	2,07	28 (3,3)	3,59	0,67 (0,44–1,03)
Пациенты с нарушениями сердечного ритма (получавшие ТИО / ОЛО (n = 483); ТИО (n = 429))					
Нарушения ритма сердца	24 (5,0)	5,25	15 (3,5)	3,86	1,36 (0,71–2,58)
Тахикардия	19 (3,9)	4,14	9 (2,1)	2,3	1,80 (0,82–3,98)
СН	20 (4,1)	4,37	21 (4,9)	5,43	0,81 (0,44–1,49)
ИБС	10 (2,1)	2,15	14 (3,3)	3,6	0,60 (0,27–1,34)
Инфаркт миокарда	7 (1,4)	1,50	9 (2,1)	2,3	0,65 (0,24–1,74)

Примечание: ТИО – тиапропия бромид; ОЛО – олодатерол; ДИ – доверительный интервал; ССС – сердечно-сосудистые события; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССП – сердечно-сосудистая патология.

Безопасность применения комбинации тиапропия бромид / олодатерол в условиях реальной клинической практики

Известно, что при интерпретации результатов рандомизированных исследований возникает ряд ограничений, при этом особый интерес представляют данные, полученные в условиях реальной клинической практики. В 2021 г. опубликованы результаты неинтервенционного исследования, посвященного оценке влияния ТИО / ОЛО на выраженность симптомов ХОБЛ и проведенного в условиях реальной клинической практики. В ходе открытого наблюдательного исследования оценивалось изменение количества баллов Клинического вопросника по ХОБЛ (CCQ – *Clinical COPD Questionnaire*) на фоне применения препарата. Период наблюдения составил 6 нед. В исследование включались лица старше 40 лет с установленным диагнозом ХОБЛ и наличием показаний для комбинированной бронхолитической терапии. В исследование включены больные ХОБЛ (n = 4 819: 3 360 (69,7 %) мужчин, 1 459 (30,3 %) женщин; средний возраст – 65,4 года; 55 % больных – старше 65 лет; 90,6 % – курят или курили в прошлом). Нарушения вентиляционной функции легких тяжелой и крайне тяжелой степени оцененные при помощи классификации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), наблюдались у 40,5 % больных, включенных в исследование. В 66,5 % случаев отмечались сопутствующие заболевания, преимущественно ССП (табл. 3) [15].

При дополнительном анализе полученных данных показано, что среди ССЗ частота выявления нарушений сердечного ритма составила 7,3 %, ИБС – 16 %, СН – 12,7 % соответственно (табл. 4).

Таблица 3
Сопутствующие заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких; n (%)

Table 3
Comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease; n (%)

ССП	2 365 (49)
Эндокринная патология и метаболические нарушения	907 (18,8)
Патология желудочно-кишечного тракта и печени	597 (12,4)
Болезни органов дыхания (кроме ХОБЛ)	329 (6,8)
Болезни почек и мочевыводящих путей	255 (5,3)
Патология костно-мышечной системы и кожи	236 (4,9)
Патология нервной системы	188 (3,9)
Психические заболевания	137 (2,8)
Аллергические заболевания	92 (1,9)
Глазные болезни	88 (1,8)
Нарушения репродуктивной функции	19 (0,4)
Другое	478 (9,9)
Пациенты с сопутствующей патологией	3 207 (66,5)

Примечание: ССП – сердечно-сосудистая патология; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 4

Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких; n (%)
Table 4
Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease; n (%)

ИБС	776 (16,10)
Степень СН по классификации NYHA	
• I–II	514 (10,67)
• III–IV	99 (2,05)
Постоянная (≥ 6 мес.) форма фибрилляции предсердий с частотой < 100 в минуту	184 (3,82)
Другие нарушения сердечного ритма	167 (3,47)
Другие ССЗ	1 654 (34,32)
Пациенты с ССП	2 365 (49,08)
Общее число пациентов	4 819 (100)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – сердечная недостаточность; NYHA (New York Heart Association) – функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССП – сердечно-сосудистая патология.

Продemonстрировано, что клиническая эффективность терапии ТИО / ОЛО, оцениваемая через 6 нед. приема препарата, на основании уменьшения количества баллов (минимальное клинически значимое изменение – 0,4 балла) по вопроснику о контроле над хронической обструктивной болезнью легких (*The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire* – CCQ) достигнута у 81,4 % пациентов. В течение периода наблюдения отмечено изменение частоты использования короткодействующих бронхолитических препаратов по требованию – в среднем число ингаляций для купирования симптомов ХОБЛ при приеме ТИО / ОЛО уменьшилось с 1,8 до 0,6 в неделю. Желание продолжить прием ТИО / ОЛО в дальнейший выразили 96,6 % пациентов [15].

Помимо высокой клинической эффективности препарата, в ходе исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики, нашли подтверждение и ранее полученные данные о безопасности ТИО / ОЛО у пациентов с ХОБЛ, в т. ч. при наличии у них сопутствующей ССП. НЯ, связанные с приемом исследуемого препарата, зарегистрированы у 30 (0,62 %) больных, 20 из них прекратили участие в исследовании. Общее число НЯ составило 54, наиболее частыми из них оказались кашель (14,8 %) и сухость во рту (7,4 %). Отмечено 3 (5,56%) случая повышения артериального давления и 2 (3,7%) случая тахикардии. Серьезные НЯ зарегистрированы у 8 (0,17%) больных, однако связь их возникновения с приемом исследуемого препарата отмечена лишь в 1 случае.

Таким образом, по результатам исследования с включением большого числа пациентов с ХОБЛ и ССП (49 %), выполненного в условиях реальной клинической практики, подтвержден благоприятный профиль безопасности ТИО / ОЛО, продемонстрированный ранее в ходе рандомизированных клинических исследований.

Заключение

При ССП, часто сопутствующей ХОБЛ, требуются особое внимание врача и тщательная оценка безопасности препаратов, используемых для фармакологической терапии. По результатам ряда рандомизированных клинических исследований, посвященных анализу эффективности и безопасности применения ТИО / ОЛО у пациентов с ХОБЛ, в т. ч. у больных с сопутствующими ССЗ, установлен благоприятный профиль безопасности. Полученные данные подтверждены в ходе исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики.

Литература / References

1. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральные клинические рекомендации. 2018. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendacii_hobl.pdf [Дата обращения: 05.01.21]. / Russian Respiratory Society. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Federal Clinical Guidelines]. 2018. Available at: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendacii_hobl.pdf [Accessed: January 5, 2021] (in Russian).
2. Vanfleteren L.E.G., Spruit M.A., Groenen M. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 728–735. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
3. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
4. Antonelli Incalzi R., Fusco L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (12): 2794–2800. DOI: 10.1183/09031936.97.10122794.
5. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
6. Curkendall S.M., Lanes S., de Luise C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2006; 21 (11): 803–813. DOI: 10.1007/s10654-006-9066-1.
7. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969. DOI: 10.1183/09031936.00012408.
8. Almagro P., López F., Cabrera F.J. et al. [Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies]. *Rev. Clin. Esp.* 2012; 212 (6): 281–286. DOI: 10.1016/j.rce.2012.02.014 (in Spanish).
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf> [Available at: June 28, 2021].
10. Hohlfield J.M., Vogel-Claussen J., Biller H. et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): 368–378. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30054-7.
11. Rogliani P., Matera M.G., Ritondo B.L. et al. Efficacy and cardiovascular safety profile of dual bronchodilation therapy in chronic obstructive pulmonary disease: A bidimensional comparative analysis across fixed-dose combinations. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 59: 101841. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101841.
12. Calverley P.M.A., Anzueto A.R., Carter K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): 337–344. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30102-4.

13. Andreas S., McGarvey L., Bothner U. et al. Absence of adverse effects of tiotropium/olodaterol compared with the monocomponents on long-term heart rate and blood pressure in patients with moderate-to-very-severe COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 1935–1944. DOI: 10.2147/COPD.S246348.
14. Ferguson G.T., Buhl R., Bothner U. et al. Safety of tiotropium/olodaterol in chronic obstructive pulmonary disease: pooled analysis of three large, 52-week, randomized clinical trials. *Respir. Med.* 2018; 143: 67–73. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.08.012.
15. Valipour A., Avdeev S., Barczyk A. et al. Therapeutic success of tiotropium/olodaterol, measured using the Clinical COPD Questionnaire (CCQ), in routine clinical practice: A multinational non-interventional study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 615–628. DOI: 10.2147/COPD.S291920.

Поступила: 15.04.21

Принята к печати: 27.04.21

Received: April 15, 2021

Accepted for publication: April 27, 2020

Информация об авторах / Author Information

Романовских Анна 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) 728-82-16; e-mail: anngerom@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-7451>)

Anna G. Romanovskikh, Candidate of Medicine, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-82-16; e-mail: anngerom@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-7451>)

Синопальников Александр Игоревич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of Interregional Association

on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>)

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) 728-82-16; e-mail: belo-yuliya@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>)

Yulia G. Belotserkovskaya, Candidate of Medicine, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-82-16; e-mail: belo-yuliya@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>)

Смирнов Игорь Павлович — ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-82-16; e-mail: smip@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8954-5303>)

Igor' P. Smirnov, Assistant, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-82-16; e-mail: smip@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8954-5303>)

Участие авторов

Романовских А.Г. — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

Синопальников А.И. — обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

Белоцерковская Ю.Г. — написание текста рукописи (30 %)

Смирнов И.П. — редактирование и оформление рукописи (10 %)

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и редактирование статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Romanovskikh A.G. — manuscript text writing, discussion and manuscript editing (30%)

Sinopal'nikov A.I. — discussion and manuscript editing (30%)

Belotserkovskaya Y.G. — manuscript text writing (30%)

Smirnov I.P. — manuscript editing and formalization (10%)

All authors contributed significantly to preparing and editing the article, read and approved the final draft of the article before publication.