

# Клинические симптомы и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субъективно оцениваемые показатели или факторы, определяющие прогноз?

С.Н.Авдеев

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

## Резюме

Современные препараты для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в первую очередь, длительно действующие бронходилататоры позволяют уменьшить выраженность симптомов у пациентов. Однако у данной категории больных клинически значимая одышка сохраняется в 50–70 % случаев, несмотря на проводимую терапию. Выявление пациентов на ранних стадиях ХОБЛ — достаточно сложная клиническая проблема. Между тем уже на ранних стадиях заболевания необходимо назначать активную терапию, поскольку у таких больных уже отмечается снижение физической выносливости и физической активности, а также наблюдается наиболее быстрая потеря легочной функции. Относительно недавно были созданы фиксированные комбинации длительно действующего  $\beta_2$ -агониста (ДДБА) и длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХП), позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью 1 ингалятора. По результатам исследования продемонстрировано, что эффективность терапии комбинацией ДДБА / ДДАХП превосходит таковую при монотерапии их компонентами. Одним из новых комбинированных препаратов ДДБА / ДДАХП является препарат Спиролто® Респимат® (тиотропий / олодатерол). В нескольких крупных исследованиях (TONADO-1 и -2, OTEMTO-1 и -2) продемонстрировано существенное улучшение качества жизни и уменьшение одышки у больных ХОБЛ при терапии тiotропием / олодатеролом. Показано, что терапия комбинацией тiotропий / олодатерол является высокоэффективной уже на ранних стадиях ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующие бронходилататоры, комбинированная терапия, ранняя диагностика, ранняя терапия, тiotропий, олодатерол.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-231-237

# Symptoms and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: are there patient-defined outcomes or predictive factors?

S.N.Avdееv

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 32, build. 4, 11<sup>th</sup> Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

## Summary

Novel medications for therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), primarily long-acting bronchodilators, could reduce severity of symptoms. Nevertheless, 50% to 70% of patients continue to experience significant dyspnea despite the therapy. Early diagnosis of COPD is a quite difficult clinical problem, whereas an active treatment is usually required at early-stage disease because of decreasing physical tolerance and, importantly, rapidly declining pulmonary function. Novel fixed combinations of long-acting beta-2-agonists (LABA) and long-acting muscarinic antagonists (LAMA) deliver both the drugs in a single inhaler. These combinations have been shown to be more effective compared to monotherapy with the components. One of new LABA/LAMA combinations is tiotropium/olodaterol combination (Spiolto Respimat). Several large clinical trials (TONADO 1 and 2, OTEMTO 1 and 2) demonstrated significant improvement in quality of life and dyspnea in patients with COPD taking the tiotropium/olodaterol combination. This combined drug was highly effective in early-stage COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, long-acting bronchodilators, early diagnosis, early-stage therapy, tiotropium bromide, olodaterol.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. В основе ХОБЛ лежит воспаление, приводящее к сужению малых дыхательных путей, гиперпродукции бронхиального секрета и деструкции легочной паренхимы [2]. Кроме того, для ХОБЛ характерны системные проявления, включающие снижение массы

скелетных мышц, и частая коморбидность, включающая сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, сахарный диабет и депрессию [3].

Распространенность ХОБЛ, по данным глобального эпидемиологического исследования BOLD, составляет среди лиц старше 40 лет  $10,1 \pm 4,8$  % (у мужчин —  $11,8 \pm 7,9$  %, у женщин —  $8,5 \pm 5,8$  %) [4]. В недавно опубликованном поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России ( $n = 7\,164$ : 57,2 % — женщины; средний возраст — 43,4 года), распространенность ХОБЛ в общей популяции составила 15,3 % [5].

Значимость ХОБЛ среди всех глобальных медико-социальных проблем обусловлена не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смерти, в т. ч. трудоспособного населения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире [6], ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти [1]. В период 1990–2000 гг. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта снизилась на 19,9 и 6,9 % соответственно, однако летальность от ХОБЛ возросла на 25,5 % [7].

### Сохраняющиеся симптомы как прогностически неблагоприятный фактор ХОБЛ

К характерным симптомам ХОБЛ относятся хроническая и прогрессирующая одышка, кашель и выделение мокроты; выраженность этих симптомов в разное время суток и в разные дни может изменяться [8, 9]. Лиц, обращающихся за медицинской помощью с данными симптомами, особенно при наличии факторов риска ХОБЛ, рекомендуется обследовать с целью выяснения причины этих симптомов, после чего должны быть предприняты соответствующие терапевтические вмешательства [10].

Одышка — наиболее важный симптом ХОБЛ — является причиной обращения за медицинской помощью для большинства пациентов и становится основной причиной инвалидизации при ХОБЛ [11]. Среди всех симптомов ХОБЛ именно одышка оказывает наибольшее неблагоприятное влияние на качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем [8, 12]. Кроме того, выраженность одышки у больных ХОБЛ является надежным предиктором будущих обострений [13], а также предиктором неблагоприятного прогноза [14]. Тяжесть одышки при стабильном течении ХОБЛ позволяет также предсказывать важные клинические исходы во время обострений заболевания (риск смерти и повторных госпитализаций) [15]. У 75 % больных ХОБЛ хронический кашель и продукция мокроты либо предшествуют развитию одышки, либо возникают одновременно с ней; эти симптомы служат сильными прогностическими факторами частых обострений [16].

Уровень физической активности является важным клиническим параметром, отражающим тяжесть ХОБЛ. По данным исследования *P. Watz et al.*, общее число шагов за сутки, время средних нагрузок и уровень физической активности начинали снижаться у больных ХОБЛ, начиная со II стадии заболевания [17]. У больных ХОБЛ с низким уровнем физической активности отмечены более выраженное снижение легочной функции, низкий уровень образования, они чаще были активными курильщиками и имели более длительный стаж курения по сравнению с пациентами, у которых сохранялся средний или высокий уровень физической активности [18]. Кроме того, продемонстрировано, что

у пациентов с низким уровнем физической активности риск летального исхода был наиболее высоким.

Показателям, отражающим КЖ больных ХОБЛ, сегодня уделяется большое внимание. Связанное со здоровьем КЖ определяется как степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению [19]. По данным нескольких исследований показано, что степень нарушения КЖ больных тесно связана с тяжестью ХОБЛ, выраженностью симптомов заболевания и риском развития обострений [20].

Современные препараты для терапии ХОБЛ, в первую очередь, длительно действующие бронходилататоры (ДДБД), безусловно, позволяют уменьшить выраженность симптомов у пациентов [21–23]. Однако по данным ряда исследований, у больных ХОБЛ клинически значимая одышка сохраняется в 50–70 % случаев, даже несмотря на проводимую терапию ДДБД [8, 24]. Согласно результатам наблюдательного клинического исследования ASSESS, у большинства пациентов (92,5 %) имеются жалобы по крайней мере на один из симптомов заболевания (одышка, мокрота, кашель, свистящие хрипы или чувство сдавления грудной клетки) [12].

### Важность внимательной оценки скрытых симптомов у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ

В соответствии с существующей классификацией ХОБЛ в рамках руководства GOLD [1], к ранним стадиям ХОБЛ относятся легкая (I) и среднетяжелая (II) стадии ХОБЛ, т. е. формально — это больные с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ )  $> 50 \%$  долж. (при этом отношение  $ОФВ_1$  к форсированной жизненной емкости легких составляет  $< 70 \%$ ). Выявление пациентов с ХОБЛ на ранних стадиях является достаточно сложной клинической проблемой [25]. Это связано с тем, что сами больные недооценивают тяжесть своего состояния. В исследовании *S. Rennard et al.* проводился опрос больных ХОБЛ ( $n = 3\,265$ ), у которых оценивалась степень одышки по модифицированной шкале MRC от 0 до 5 баллов [26]. Оказалось, что большое число больных ХОБЛ считали, что одышки у них нет ( $y > 50 \%$  таких больных установлена легкая степень ХОБЛ). То, что больные с ранними стадиями ХОБЛ не ощущают симптомов, объясняется физиологическими предпосылками — известно, что заболевание начинается с поражения малых дыхательных путей, которые вносят небольшой вклад в общее сопротивление дыхательных путей [27]. Это и приводит к тому, что болезнь уже есть, имеются признаки воспаления дыхательных путей, но больные пока не чувствуют этих изменений.

Несмотря на отсутствие определенных жалоб, физическая выносливость снижена у больных ХОБЛ, начиная уже с ранних стадий. В исследовании *V.M. Pinto-Plata et al.* анализировался эталонный показатель физической выносливости — пиковое по-

ребление кислорода при выполнении эргометрической пробы у больных с различными стадиями ХОБЛ в сравнении со здоровыми лицами [28]. По этому показателю больные ХОБЛ I стадии не отличались от здоровых лиц, но уже со II стадии ХОБЛ данный показатель был значительно снижен по сравнению с группой контроля (примерно на 15 %).

В исследовании [29] определялось, какие повседневные нагрузки выполняют пациенты с ХОБЛ. Продemonстрировано, что пациенты с ХОБЛ избегают любых нагрузок, которые могут вызвать одышку; также выявлено, что больные с ранними (I–II) стадиями ХОБЛ в течение суток двигаются примерно в 2 раза меньше по сравнению со здоровыми лицами. Снижение физической активности и детренированность тесно связаны между собой в порочный круг и усугубляют друг друга.

Важно отметить, что именно на ранних стадиях ХОБЛ наблюдается наиболее выраженная потеря легочной функции, т. е. более быстрое прогрессирование заболевания. По данным метаанализа *C. Tantucci* и *D. Modina* [30], среднее снижение ОФВ<sub>1</sub> за 1 год составляло 47–79 мл у пациентов с ХОБЛ II стадии, 56–59 мл – III стадии и < 35 мл – IV стадии.

### Новые препараты для терапии ХОБЛ

Бронходилататоры при ХОБЛ служат фармакологическими препаратами 1-й линии, с их помощью уменьшаются клинические симптомы и улучшается КЖ, что обусловлено их способностью повышать бронхиальную проходимость, уменьшать воздушные ловушки и гиперинфляцию легких [1]. Наиболее эффективными среди бронходилататоров сегодня признаны ДДБД (длительность эффекта – 24 ч), которые в настоящее время являются основой базисной терапии ХОБЛ, т. к. при их помощи снижаются не только симптомы заболевания, но и риск развития обострений ХОБЛ [1]. К ДДБД относятся 2 класса препаратов с различными механизмами действия – длительно действующие антихолинэргические препараты (ДДАХП) и длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА). ДДАХП ингибируют влияние ацетилхолина на мускариновые рецепторы, а ДДБА стимулируют  $\beta_2$ -адренергические рецепторы [31, 32].

Относительно недавно были созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно применять данные препараты с помощью 1 ингалятора. В большинстве исследований продемонстрировано, что комбинации ДДБА / ДДАХП превосходят по эффективности монотерапию входящими в их состав бронходилататорами.

Эффективная и стабильная на протяжении 1 суток бронходилатация является ключевой стратегией терапии у пациентов с ХОБЛ, что позволяет уменьшить одышку и повысить переносимость физических нагрузок [1]. Поэтому основной задачей новых фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП является улучшение легочной функции, переносимости физических нагрузок и показателей, оцениваемых пациентами – одышки и КЖ. Одним из новых ком-

бинированных препаратов ДДБА / ДДАХП является препарат Спиролто® Респимат® (тиотропий / олодатерол). Клинические исследования III фазы по комбинированному препарату тiotропий / олодатерол объединены в обширную программу TONADO, состоящую из 10 исследований, большая часть которых уже завершена [31, 32]. Всего в этой программе принимают участие > 15 000 пациентов с ХОБЛ различной тяжести – от II до IV стадии.

### Влияние терапии тiotропием / олодатеролом на клинические симптомы и КЖ

В исследованиях TONADO-1 и -2, в которых суммарно > 5 000 пациентов с ХОБЛ II–IV стадии получали терапию на протяжении 1 года, показано, что при лечении тiotропием / олодатеролом в дозе 5 / 5 мкг в сутки интенсивнее повышается КЖ, чем при лечении тiotропием или олодатеролом по отдельности [33]. Динамика КЖ по вопроснику SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) в группе комбинации тiotропий / олодатерол была достоверно (на  $1,2 \pm 0,5$  балла) более выраженной по сравнению с тiotропием 5 мкг в сутки [33]. Вероятно, такое влияние на КЖ обусловлено более значимым влиянием комбинации тiotропий / олодатерол на одышку, которая оценивалась по шкале TDI (*Transition Dyspnea Index* – динамический индекс одышки), по сравнению с монотерапией тiotропием или олодатеролом [33]. Также на фоне лечения комбинацией тiotропий / олодатерол снижалась потребность в препаратах для купирования симптомов по сравнению с монотерапией каждым из компонентов.

По результатам 12-недельных исследований ОТЕМТО-1 и -2 ( $n = 1\,621$ ) подтверждено, что при терапии комбинацией тiotропий / олодатерол у боль-

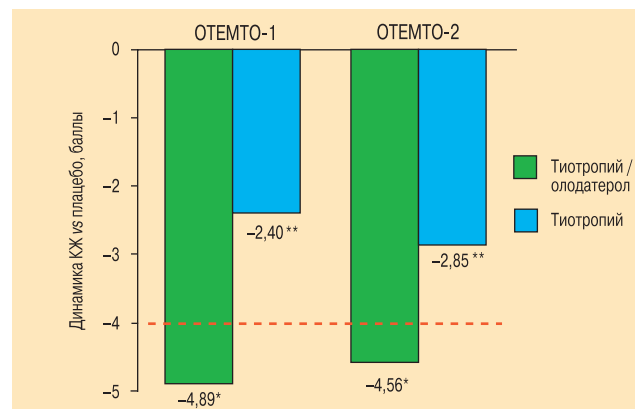


Рис. 1. Различия динамики КЖ по шкале SGRQ через 12 нед. комбинированной терапии тiotропием / олодатеролом или тiotропием по сравнению с группой плацебо. Шкала SGRQ является обратной: уменьшение суммы баллов свидетельствует об улучшении КЖ

Примечание: различия с группой плацебо достоверны: \* –  $p < 0,0001$ ; \*\* –  $p < 0,05$ . Пунктирная линия обозначает порог клинически значимого улучшения (4 балла) [34].

Figure 1. Changes in SGRQ score in 12 weeks of the treatment with tiotropium/olodaterol or monotherapy with tiotropium vs placebo. Notes. Reduction in the SGRQ total score is related to improvement in quality of life; difference between active treatments and placebo is significant: \* –  $p < 0,0001$ ; \*\* –  $p < 0,05$ . The dashed line indicates the clinically significant improvement threshold (4 points) [34].

ных ХОБЛ клинически значимо улучшается КЖ [34]. В этом исследовании имелась группа плацебо, что позволило оценить выраженность эффекта комбинации по сравнению с плацебо. Сумма баллов по шкале SGRQ уменьшилась при лечении тиотропием / олодатеролом 5 / 5 мкг в сутки на  $4,89 \pm 1,02$  и  $4,56 \pm 0,99$  балла в исследовании ОТЕМТО-1 и -2 по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ) и на  $2,49 \pm 1,01$  ( $p = 0,01$ ) и  $1,72 \pm 0,97$  ( $p = 0,08$ ) балла соответственно — по сравнению с тиотропием (рис. 1). Выявленное в этих исследованиях улучшение КЖ по сравнению с плацебо превысило порог клинически значимого улучшения для вопросника SGRQ (4 балла) [34].

По результатам исследований ОТЕМТО-1 и -2 также продемонстрировано существенное уменьшение одышки у больных ХОБЛ на фоне комбинированной терапии тиотропием / олодатеролом: динамика по сравнению с группой плацебо по шкале TDI составила на  $2,05 \pm 0,27$  и  $1,2 \pm 0,27$  балла больше в исследованиях ОТЕМТО-1 и -2 соответственно

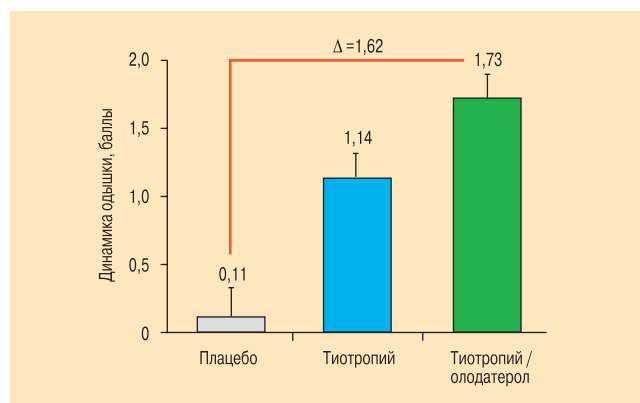


Рис. 2. Динамика одышки по шкале TDI через 12 нед. терапии в исследованиях ОТЕМТО-1 и -2

Примечание: различия группы тиотропий / олодатерол с группой плацебо и группой тиотропия достоверны ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,01$  соответственно) [34]

Note. Difference between tiotropium/olodaterol group vs placebo and tiotropium groups is significant: \* —  $p < 0.0001$ ; \*\* —  $p < 0.01$ , respectively [34].

( $p < 0,0001$ ). Важно подчеркнуть, что данные изменения по сравнению с плацебо являются клинически значимыми (порог клинически значимого улучшения для шкалы TDI — 1 балл) [34]. Влияние комбинации тиотропий / олодатерол на одышку было достоверно более сильным, чем влияние тиотропия в виде монотерапии (рис. 2).

В исследованиях, проведенных в рамках программы TONADO, показано, что терапия фиксированной комбинацией тиотропий / олодатерол является высокоэффективной уже при ранних стадиях ХОБЛ. G.T.Ferguson et al. в *post-hoc*-анализе исследований TONADO-1 и -2 продемонстрировали, что терапия тиотропием / олодатеролом приводит к не менее выраженному улучшению функциональных показателей (ОФВ<sub>1</sub>) у пациентов с ХОБЛ II стадии, чем у больных с III–IV стадиями, причем это улучшение легочной функции не зависело от предшествующей терапии ДДБА или ДДАХП (рис. 3) [35]. У пациентов со II стадией ХОБЛ, ранее не леченных ДДБА, при назначении комбинации тиотропий / олодатерол обеспечивался в 2 раза больший прирост минимального ОФВ<sub>1</sub> (на следующее утро до приема очередной дозы препарата) по сравнению с монотерапией тиотропием (см. рис. 3). Если при монотерапии тиотропием эти изменения не достигали порога клинической значимости (100 мл), то при назначении комбинации тиотропий / олодатерол прирост минимального ОФВ<sub>1</sub> составил у пациентов со II стадией около 150 мл.

Анализ эффективности комбинации в зависимости от стадии ХОБЛ был выполнен также на основе данных исследований ОТЕМТО-1 и -2 [34, 36]. У пациентов со II стадией ХОБЛ при назначении комбинации достигнута выраженная положительная динамика КЖ, связанного со здоровьем (рис. 4). К концу исследования при терапии комбинацией тиотропий / олодатерол улучшение по шкале SGRQ у больных ХОБЛ II стадии составило 4 балла, т. е. было клинически значимым. У больных ХОБЛ

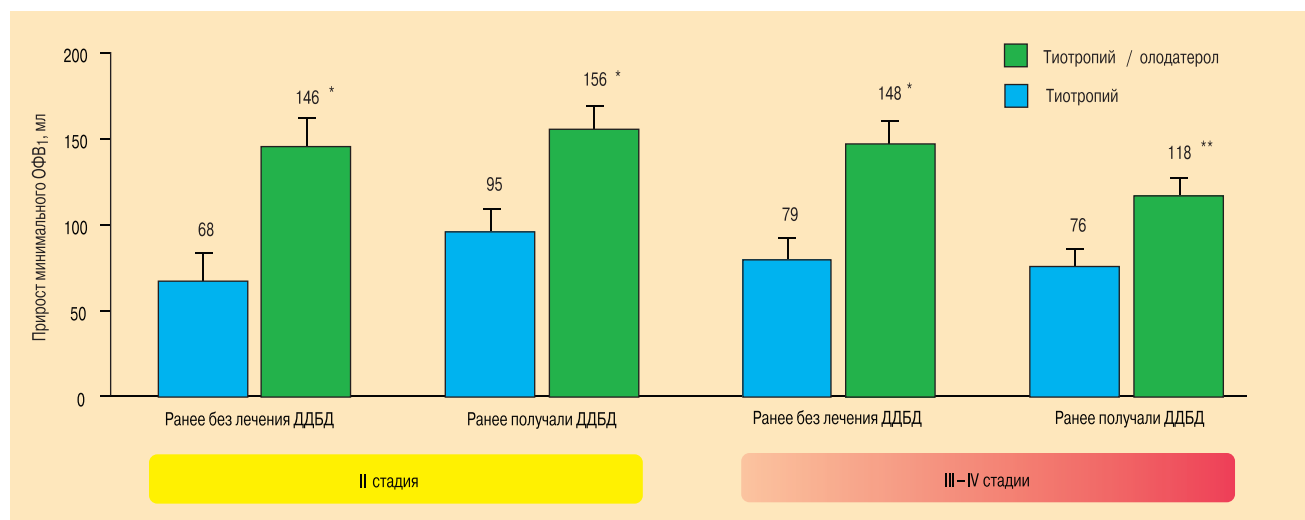


Рис. 3. Прирост минимального ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным уровнем через 24 нед. терапии

Примечание: различия с группой тиотропия достоверны: \* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,01$  [35].

Figure 3. Improvement in though FEV1 compared to the baseline in 24 weeks of the treatment

Notes. Difference from tiotropium is significant: \* —  $p < 0.0001$ ; \*\* —  $p < 0.01$  [35]; LABD, long-acting bronchodilators.



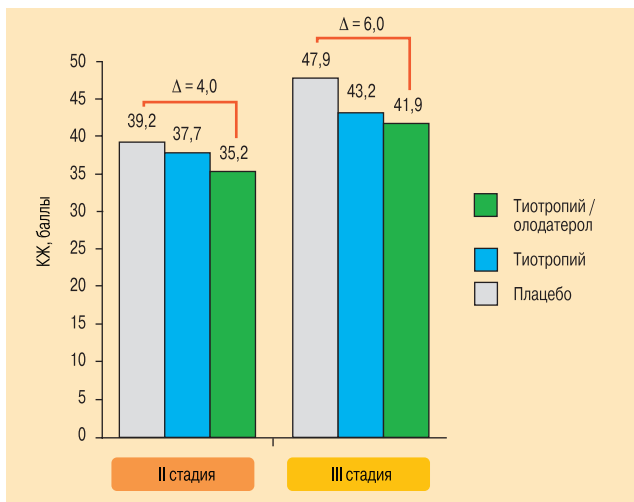


Рис. 4. КЖ по шкале SGRQ через 12 нед. терапии у пациентов с ХОБЛ II и III стадии

Примечание: шкала SGRQ является обратной: меньшая сумма баллов свидетельствует о лучшем КЖ [34, 36].

Figure 4. Change in quality of life in 12-wk treatment of patients with stage 2 to 3 COPD

Notes. Less SGRQ total score corresponds to better quality of life [34, 36].

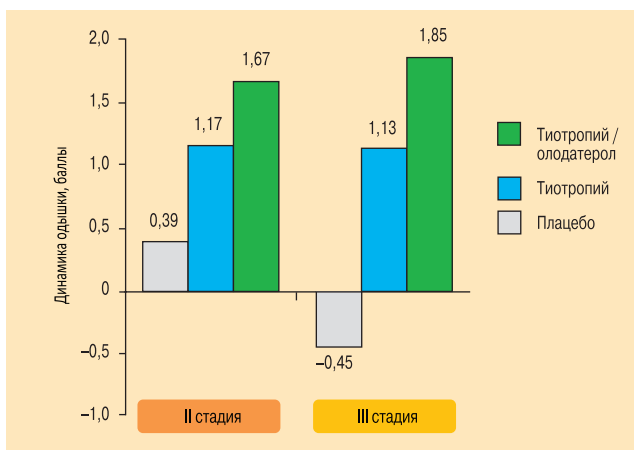


Рис. 5. Динамика одышки по шкале TDI через 12 нед. терапии у пациентов с ХОБЛ II и III стадии [34, 36]

Figure 5. Change in TDI score in 12-wk treatment of patients with stage 2 to 3 COPD [34, 36]

III стадии улучшение КЖ в результате терапии комбинацией тиотропий / олодатерол было еще более выраженным (6 баллов). Снижение выраженности одышки по шкале TDI при терапии тиотропием / олодатеролом было сравнимым у больных ХОБЛ II и III стадии — 1,67 и 1,85 балла соответственно (рис. 5). При сравнении комбинированной и монотерапии выявлено, что у больных ХОБЛ II стадии при использовании комбинации тиотропий / олодатерол на 43 % сильнее облегчалась одышка, чем при использовании тиотропия в монотерапии, при этом клинически значимого улучшения (> 1 балла) по сравнению с плацебо позволило достичь только назначение комбинированной терапии [34, 36].

## Заключение

На ранних стадиях ХОБЛ симптомы заболевания, на которые пациенты еще не жалуются, уже приводят

к существенному ухудшению переносимости ими физической нагрузки и вследствие этого — к снижению физической активности и КЖ. По результатам крупных клинических исследований программы TOViTO доказаны преимущества комбинации тиотропий / олодатерол в улучшении качества жизни и облегчении клинических симптомов ХОБЛ по сравнению как с плацебо, так и с монотерапией тиотропием или олодатеролом. Эти преимущества были клинически значимыми и весьма существенными у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ. Таким образом, назначение фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол позволит пациентам сохранить активность и может быть рекомендовано для лечения ХОБЛ, начиная с ранних стадий.

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.

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company are 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

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2016 report is available on [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2. Hogg J.C., McDonough J.E., Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest*. 2013; 143: 1436–1443.
3. Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012; 379: 1341–1351.
4. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370: 741–750.
5. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD*. 2014; 9: 963–974.
6. Hoyert D.L., Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2012; 61: 1–51.
7. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance — United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.* 2002; 51 (SS06): 1–16.
8. Kessler R., Partridge M.R., Miravittles M. et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 264–272.
9. Kim Y.J., Lee B.K., Jung C.Y. et al. Patient's perception of symptoms related to morning activity in chronic obstructive pulmonary disease: the SYMBOL study. *Korean J. Intern. Med.* 2012; 27: 426–435.
10. Joshi M., Joshi A., Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18: 97–103.
11. Bárbara C., Moita J., Cardoso J. et al. The importance of dyspnoea in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease — a descriptive analysis of a stable cohort in Portugal (SAFE Trial). *Rev. Port. Pneumol.* 2011; 17: 131–138.
12. Miravittles M., Worth H., Soler Cataluña J.J. et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir. Res.* 2014; 15: 122.

13. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
14. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002; 121: 1434–1440.
15. Steer J., Norman E.M., Afolabi O.A. et al. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2012; 67: 117–121.
16. Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest.* 2009; 135: 975–982.
17. Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 262–272.
18. 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: 1199–1209.
19. Curtis J.R., Patrick D.L. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (Suppl. 41): 36s–45s.
20. Reardon J.Z., Lareau S.C., ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10A): S32–S37.
21. Beeh K.M., Beier J. The short, the long and the “ultra-long”: why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv. Ther.* 2010; 7: 150–159.
22. Tashkin D.P. Is a long-acting inhaled bronchodilator the first agent to use in stable chronic obstructive pulmonary disease? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 121–128.
23. Tashkin D.P., Ferguson G.T. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2013; 14: 49.
24. Sutherland E.R., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2689–2697.
25. Авдеев С.Н. Выбор оптимальной терапии при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. *Справочник поликлинического врача.* 2009; 11: 27–31.
26. Rennard S., Decramer M., Calverley P.M. et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects’ perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 799–805.
27. Green M. How big are the bronchioles? *St. Thomas Hosp. Gaz.* 1965; 63: 136–139.
28. Pinto-Plata V.M., Celli-Cruz R.A., Vassaux C. et al. Differences in cardiopulmonary exercise test results by American Thoracic Society / European Respiratory Society – Global initiative for chronic obstructive lung disease stage categories and gender. *Chest.* 2007; 132: 1204–1211.
29. 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: 972–977.
30. Tantucci C., Modina D. Lung function decline in COPD. *Int. J. COPD.* 2012; 7: 95–99.
31. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Двойная бронходилатация – новая парадигма длительной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология.* 2015; 3: 24–32.
32. Muruganandan S., Jayaram L. Profile of a fixed-dose combination of tiotropium/olodaterol and its potential in the treatment of COPD. *Int. J. COPD.* 2015; 10: 1179–1189.
33. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 969–979.
34. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109: 1312–1319.
35. Ferguson G.T., Flezar M., Korn S. et al. Efficacy of tiotropium/olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv. Ther.* 2015; 32: 523–536.
36. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol fixed-dose combination shows clinically meaningful improvements in quality of life versus placebo. Poster PA2958 presented at the European Respiratory Society International Congress, Amsterdam, the Netherlands, 26–30 September 2015.

Поступила 18.04.16  
УДК 616.24-036.12-085.23

## References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2016 report is available on [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2. Hogg J.C., McDonough J.E., Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest.* 2013; 143: 1436–1443.
3. Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2012; 379: 1341–1351.
4. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370: 741–750.
5. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD.* 2014; 9: 963–974.
6. Hoyert D.L., Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2012; 61: 1–51.
7. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.* 2002; 51 (SS06): 1–16.
8. Kessler R., Partridge M.R., Miravittles M. et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 264–272.
9. Kim Y.J., Lee B.K., Jung C.Y. et al. Patient’s perception of symptoms related to morning activity in chronic obstructive pulmonary disease: the SYMBOL study. *Korean J. Intern. Med.* 2012; 27: 426–435.
10. Joshi M., Joshi A., Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18: 97–103.
11. Bárbara C., Moita J., Cardoso J. et al. The importance of dyspnoea in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease – a descriptive analysis of a stable cohort in Portugal (SAFE Trial). *Rev. Port. Pneumol.* 2011; 17: 131–138.
12. Miravittles M., Worth H., Soler Cataluña J.J. et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir. Res.* 2014; 15: 122.
13. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
14. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002; 121: 1434–1440.

15. Steer J., Norman E.M., Afolabi O.A. et al. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2012; 67: 117–121.
16. Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009; 135: 975–982.
17. Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 262–272.
18. 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: 1199–1209.
19. Curtis J.R., Patrick D.L. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (Suppl. 41): 36s–45s.
20. Reardon J.Z., Lareau S.C., ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10A): S32–S37.
21. Beeh K.M., Beier J. The short, the long and the “ultra-long”: why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv. Ther.* 2010; 7: 150–159.
22. Tashkin D.P. Is a long-acting inhaled bronchodilator the first agent to use in stable chronic obstructive pulmonary disease? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 121–128.
23. Tashkin D.P., Ferguson G.T. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2013; 14: 49.
24. Sutherland E.R., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2689–2697.
25. Avdeev S.N. A choice of the optimal therapy in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2009; 11: 27–31 (in Russian).
26. Rennard S., Decramer M., Calverley P.M. et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 799–805.
27. Green M. How big are the bronchioles? *St. Thomas Hosp. Gaz.* 1965; 63: 136–139.
28. Pinto-Plata V.M., Celli-Cruz R.A., Vassaux C. et al. Differences in cardiopulmonary exercise test results by American Thoracic Society / European Respiratory Society – Global initiative for chronic obstructive lung disease stage categories and gender. *Chest*. 2007; 132: 1204–1211.
29. 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: 972–977.
30. Tantucci C., Modina D. Lung function decline in COPD. *Int. J. COPD*. 2012; 7: 95–99.
31. Avdeev S.N., Trushenko N.V. Dual bronchodilation is a novel paradigm of the basic therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; 3: 24–32 (in Russian).
32. Muruganandan S., Jayaram L. Profile of a fixed-dose combination of tiotropium/olodaterol and its potential in the treatment of COPD. *Int. J. COPD*. 2015; 10: 1179–1189.
33. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 969–979.
34. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109: 1312–1319.
35. Ferguson G.T., Flezar M., Korn S. et al. Efficacy of tiotropium/olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv. Ther.* 2015; 32: 523–536.
36. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol fixed-dose combination shows clinically meaningful improvements in quality of life versus placebo. Poster PA2958 presented at the European Respiratory Society International Congress, Amsterdam, the Netherlands, 26–30 September 2015.

Received April 18, 2016  
UDC 616.24-036.12-085.23

#### Сведения об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

#### Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru