

Место фиксированной комбинации бронходилататоров длительного действия тиотропий / олодатерол в стартовой терапии хронической обструктивной болезни легких

Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества

С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, А.С.Белевский, К.А.Зыков, И.В.Лещенко, С.И.Овчаренко, Е.И.Шмелев, В.В.Архипов, Ю.Ю.Горблянский, А.В.Емельянов, Г.Л.Игнатова, В.А.Казанцев, Н.А.Кароли, С.В.Колбасников, Л.М.Куделя, Н.А.Кузубова, А.И.Синопальников, И.Э.Степанян, И.Н.Трофименко, Р.С.Фассахов, Р.Ф.Хамитов, Н.Л.Шапорова

A role of long-acting bronchodilator tiotropium / olodaterol fixed combination as the first-line therapy of chronic obstructive pulmonary disease

A Consensus of Expert Board of Russian Respiratory Society

S.N.Avdeev, Z.R.Aisanov, A.S.Belevskiy, K.A.Zykov, I.V.Leshchenko, S.I.Ovcharenko, E.I.Shmelev, V.V.Arhipov, Yu.Yu.Gorblyanskiy, A.V.Emel'yanov, G.L.Ignatova, V.A.Kazantsev, N.A.Karoli, S.V.Kolbasnikov, L.M.Kudelya, N.A.Kuzubova, A.I.Sinopal'nikov, I.E.Stepanyan, I.N.Trofimenko, R.S.Fassakhov, R.F.Khamitov, N.L.Shapорова

25 июня 2016 г. состоялся Совет экспертов Российского респираторного общества под председательством профессоров *С.Н.Авдеева* и *А.С.Белевского*, посвященный проблемам стартовой терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Его итогом явилось формирование заключения Совета экспертов. Тексты разделов документа подготовлены докладчиками (указаны в скобках после названия каждого из разделов). Заключение принято на Совете экспертов и утверждено после редактирования и доработки авторским коллективом.

Актуальные проблемы стартовой терапии ХОБЛ (Лещенко И.В.)

Цели терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — уменьшение симптомов и снижение риска обострений [1]. Независимо от тяжести течения, ХОБЛ характеризуется наличием одышки, кашля и продукцией мокроты [2]. Большинство пациентов при обращении к врачу сообщают о наличии хотя бы одного из следующих симптомов: одышка, кашель, мокрота, свистящие хрипы или чувство сдавливания в грудной клетке. Пациенты с наличием симптомов имеют худший прогноз и большее снижение качества жизни (общее самочувствие, депрессия, тревожность, качество сна) [2]. Выживаемость при ХОБЛ хуже у больных с выраженными симптомами, несмотря на относительно сохранную функцию дыхания (постбронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁ ≥ 50 % от должной величины) — группа В, по сравнению с пациентами, у которых симптомы невыраженные, но ОФВ₁ < 50 %_{долж.} — группа С [3].

Наиболее распространенными симптомами у пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ являются кашель и мокрота, тогда как у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ преобладает одышка. Одыш-

ка, являясь субъективным ощущением пациента, — один из основных симптомов, отражающих тяжесть ХОБЛ (оценка по модифицированной шкале mMRC (*Modified Medical Research Council*) в соответствии с GOLD (2011–2016)) [1]. По данным наблюдательного исследования ASSESS ($n = 2\,441$), больные ХОБЛ (от легкой до тяжелой степени) на фоне лечения продолжают испытывать одышку в 84–94 % случаев [2]. Именно одышка как основная причина ограничения физической активности и прогрессирующего ухудшения качества жизни при ХОБЛ является прогностически важным симптомом [4]. Ограничение физической активности происходит уже при легкой и среднетяжелой ХОБЛ (на 13 и 29 % соответственно по сравнению со здоровыми лицами) [5]. У больных ХОБЛ на ранних стадиях снижение физической активности сопровождается наиболее быстрым падением ОФВ₁ [6]. Установлена прямая зависимость между физической активностью и 5-летней выживаемостью [4]. В открытом наблюдательном 4,5-летнем исследовании показано достоверное ($p < 0,001$) повышение вероятности выживания пациентов с ХОБЛ ($n = 170$; ОФВ₁ — 56 %_{долж.}) при сохранном уровне физической активности (по кри-

териям Всемирной организации здравоохранения) по сравнению с пациентами с малоподвижным или крайне неактивным образом жизни [7].

Симптомы ХОБЛ могут недооцениваться больными и врачами, что ведет к недостаточно адекватной стартовой терапии, при этом лечение нередко ограничивается бронхолитиками короткого действия. В связи с этим наибольшее клинико-функциональное значение имеет адекватная стартовая терапия пациентов на ранних стадиях ХОБЛ. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ХОБЛ и программе GOLD, бронходилататоры длительного действия (БДД) составляют основу регулярной терапии больных ХОБЛ [1, 8].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) широко используются при лечении больных ХОБЛ, несмотря на то, что они рекомендованы только пациентам с частыми обострениями при отсутствии клинического эффекта от комбинированной терапии БДД [1, 8]. Перед решением вопроса о регулярной терапии иГКС больные ХОБЛ должны быть фенотипированы по основному заболеванию и по характеру обострений на основании медицинской документации. Так, например, лечение иГКС / ДДБА не приводит к клиническому или функциональному улучшению у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ [9].

При назначении иГКС должны учитываться ожидаемые положительные эффекты и нежелательные явления. Назначение иГКС больным ХОБЛ на старте терапии в долгосрочной перспективе не оказывает существенного влияния на одышку по сравнению с плацебо (52-недельное исследование TRISTAN) [10], уступая фиксированной комбинации ДДБА и длительно действующего антихолинэргического препарата (ДДАХП) (26-недельное рандомизированное исследование ILLUMINATE) [11]. Также иГКС не замедляют падения ОФВ₁ (3-летние многоцентровые рандомизированные исследования ISOLDE и ISEEC) [12, 13], не имеют преимуществ по сравнению с тиотропием по предупреждению обострений [14] и достоверно реже их предотвращают по сравнению с фиксированной комбинацией ДДБА / ДДАХП [15]. В то же время лечение иГКС / ДДБА у больных ХОБЛ повышает риск развития остеопороза [16], инфекционных обострений, в т. ч. пневмоний [17, 18], и сахарного диабета [19].

Вывод. При обращении к врачу у пациентов с ХОБЛ, как правило, уже имеется клинически значимая одышка, приводящая к ограничению физической активности. Выраженность симптомов ХОБЛ и возможность их коррекции могут недооцениваться, при этом терапия нередко ограничивается бронхолитиками короткого действия. Использование иГКС в составе стартовой терапии чаще всего неоправданно.

Возможности антихолинэргических препаратов длительного действия в качестве стартовой терапии ХОБЛ (Овчаренко С.И.)

Бронходилататоры длительного действия (ДДАХП и ДДБА) являются основой базисной терапии боль-

ных ХОБЛ и применяются на регулярной основе для предупреждения и уменьшения симптомов и обострений [1].

ДДАХП, в т. ч. тиотропий, остаются препаратами первого выбора для пациентов с выраженными симптомами (группы В и D), а также для пациентов с невыраженными симптомами, но имеющими высокий риск обострений (группа С). Они могут быть и препаратами альтернативного выбора для пациентов с редкими обострениями и маловыраженными симптомами (группа А), когда короткодействующие бронходилататоры оказываются неэффективными [1]. Тиотропий имеет преимущества перед другими ДДАХП, обеспечивая самое большое число положительных эффектов, что позволяет наиболее широко назначать его в качестве монотерапии. Другие ДДАХП (аклидиний, гликопирроний) оказывают сходное с тиотропием действие на функцию легких и одышку, однако их влияние на другие исходы, в т. ч. обострения и летальность, менее изучено [1].

Чрезвычайно важным аргументом в пользу применения тиотропия в качестве стартовой монотерапии является его способность предотвращать обострения ХОБЛ [20]. Обострения – чрезвычайно неблагоприятные события в жизни пациентов с ХОБЛ, которые определяют прогноз заболевания, отягощают течение болезни и приводят к снижению ОФВ₁ [21].

В клинических рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества «Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений» (2015) указывается, что больным среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ рекомендуется назначать ДДАХП, использование которых помогает предотвратить развитие среднетяжелых и тяжелых обострений (класс рекомендаций 1А), их назначение предпочтительнее, чем ДДБА [22, 23].

Как показали многочисленные исследования (UPLIFT, TIOSPIR и др.), тиотропий имеет самую большую доказательную базу по влиянию на обострения ХОБЛ [24–27]. Так, тиотропий предотвращает обострения эффективнее, чем ДДБА салметерол и индакатерол [26, 28]. Тиотропий не уступает комбинации иГКС / ДДБА флутиказон / салметерол по влиянию на обострения и риск смерти от всех причин (INSPIRE) [14]. Очень важны результаты исследования IGNITE, в котором показано, что тиотропий не уступает комбинации индакатерол / гликопирроний в отношении среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [29].

Все это делает возможным обсуждать использование ДДАХП, в первую очередь тиотропия, в качестве стартовой монотерапии в группе нетяжелых больных, имеющих маловыраженные симптомы (оценка по шкале САТ ≤ 10) и умеренную бронхиальную обструкцию (ОФВ₁ > 50 % долж.).

Вывод. Бронхолитики длительного действия (ДДАХП или ДДБА) в настоящее время широко применяются в качестве препаратов первой линии для лечения ХОБЛ, при этом ДДАХП (тиотропий) и ДДБА оказывают одинаковое влияние на ОФВ₁ и симптомы заболевания. Тиотропий уменьшает частоту обострений

ХОБЛ в большей степени, чем ДДБА, и не уступает комбинациям иГКС / ДДБА, а также снижает риск смерти больных ХОБЛ от всех причин. Другие ДДАХП (аклидиний и гликопирроний) оказывают сходное с тиотропием действие на функцию легких и одышку, однако намного менее изучено их влияние на другие исходы, такие как обострения и летальность.

Комбинация бронходилататоров длительного действия тиотропий / олодатерол: доказательная база (Авдеев С.Н.)

В настоящее время убедительно доказано взаимно потенцирующее действие ДДБА и ДДАХП [1]. Относительно недавно были созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью единого ингалятора. В большинстве исследований, изучавших комбинации ДДБА / ДДАХП, было продемонстрировано, что они превосходят по эффективности монотерапию входящими в их состав бронходилататорами. Одним из новых комбинированных препаратов ДДБА / ДДАХП является Спиолто Респимат (тиотропий / олодатерол).

По данным исследования VIVACITO, комбинированная терапия препаратом тиотропий / олодатерол существенно увеличивала максимальный (на 411 мл) и минимальный (на 201 мл) ОФВ₁ у больных ХОБЛ. Различия были статистически достоверны ($p < 0,0001$) при сравнении как с плацебо, так и с монотерапией тиотропием или олодатеролом [30].

Тиотропий / олодатерол достоверно улучшал функцию легких независимо от того, получали ли больные ХОБЛ до или в период наблюдения иГКС, а также ДДБА или ДДАХП до включения в исследование [31, 32]. Важно отметить, что улучшение функции легких на фоне терапии тиотропием / олодатеролом было более значимым у пациентов с меньшей тяжестью заболевания (II степень по GOLD), что подтверждает обоснованность более раннего назначения бронхолитической терапии пациентам с ХОБЛ [32].

Тиотропий / олодатерол достоверно уменьшал гиперинфляцию легких (исследование VIVACITO [30]). Через 2,5 ч после ингаляции тиотропия / олодатерола функциональная остаточная емкость уменьшалась в среднем на 495 мл, а остаточный объем — на 605 мл по сравнению с плацебо. По влиянию на гиперинфляцию комбинация достоверно превосходила не только плацебо, но и монотерапию тиотропием.

В исследованиях TONADO 1 и 2 было показано, что тиотропий / олодатерол в большей степени влияет на качество жизни больных ХОБЛ, чем тиотропий и олодатерол по отдельности. Это подтвердилось достоверным улучшением качества жизни по вопроснику SGRQ: на –1,69 балла по сравнению с олодатеролом и на –1,23 балла по сравнению с тиотропием [31].

Результаты исследований ОТЕМТО 1 и 2 [33] продемонстрировали существенное уменьшение одышки у больных ХОБЛ при терапии тиотропием / олодатеролом: прирост по шкале динамического

индекса одышки (TDI) на 2,05 и на 1,2 балла по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Важно подчеркнуть, что это улучшение является клинически значимым (порог минимальной клинической значимости для шкалы TDI — 1 балл).

В исследованиях TONADO 1 и 2 также была продемонстрирована положительная тенденция к снижению риска обострений ХОБЛ на фоне терапии тиотропием / олодатеролом по сравнению с терапией тиотропием и достоверные различия по сравнению с олодатеролом [31].

В ряде исследований, проведенных *in vitro*, показано усиление противовоспалительного действия тиотропия при совместном назначении с олодатеролом. Тиотропий уменьшает нейтрофильное воспаление при ХОБЛ, а добавление к нему олодатерола усиливает данный эффект [34].

Согласно результатам исследований TONADO 1 и 2, длившихся 52 нед., частота развития нежелательных явлений была сходной в группах пациентов, получавших комбинированную терапию тиотропием / олодатеролом и тиотропий или олодатерол по отдельности. Большинство нежелательных явлений относились к категории легкой и средней степени тяжести [34].

Общепризнано, что залогом успешной ингаляционной терапии являются не только свойства лекарственного препарата, но и выбор оптимальной системы для его доставки. Средством доставки тиотропия / олодатерола является ингалятор Респимат — устройство, позволяющее получать водный аэрозоль, не содержащий пропеллентов. Этот ингалятор функционирует за счет механической энергии, которую генерирует сжимаемая пружина. Респимат обеспечивает высокий (> 50 %) уровень депозиции действующего вещества в легких независимо от скорости вдоха, снижает вероятность развития парадоксального бронхоспазма, вызываемого вспомогательными веществами, обеспечивает хорошую координацию вдоха и активации ингалятора и уменьшает вероятность ошибок при ингаляции [35]. Все это существенно повышает эффективность ингаляционной терапии и комплаентность у больных ХОБЛ.

Вывод. Фиксированная комбинация двух бронхолитиков длительного действия тиотропий / олодатерол, сохраняя преимущества тиотропия в отношении влияния на прогноз заболевания, значительно превосходит монотерапию тиотропием по влиянию на бронхиальную обструкцию, гиперинфляцию легких, одышку и качество жизни у больных ХОБЛ II–IV степени тяжести. Комбинация тиотропий / олодатерол сопоставима по безопасности с монотерапией тиотропием. Ингаляционное устройство Респимат обеспечивает высокую легочную депозицию независимо от тяжести бронхиальной обструкции.

Применение комбинации бронходилататоров длительного действия в качестве стартовой терапии ХОБЛ (Айсанов З.Р.)

Назначение наиболее эффективной стартовой терапии у больных ХОБЛ чрезвычайно важно для дальнейшей динамики заболевания и его прогноза.

Стартовая терапия наиболее часто назначается на ранних стадиях заболевания, поэтому сравнение эффективности монотерапии БДД и их комбинаций у этой категории больных позволяет судить о целесообразности назначения каждого из этих режимов. Именно с этой целью была проведена серия дополнительных (*post-hoc*) анализов исследований ОТЕМТО и TONADO.

Дополнительный анализ исследования ОТЕМТО [36] ставил своей целью изучить, как влияет выраженность исходной симптоматики на изменение легочной функции и качество жизни под влиянием комбинированной терапии тиотропием / олодате-ролом по сравнению с монопрепаратами и плацебо. Для этого была оценена устойчивость полученных результатов к ошибкам основного анализа с применением других пороговых уровней оценки симптоматики (по шкале mMRC — < 3 и > 3 , по шкале BDI — < 5 и > 5 , а также < 6 и > 6). Полученные результаты продемонстрировали, что улучшение легочной функции (минимального предбронходилатационного ОФВ₁) и качества жизни по вопроснику Госпиталя Святого Георгия (SGRQ) на ранних стадиях ХОБЛ происходит при терапии комбинацией тиотропий / олодате-рола у пациентов как с выраженными, так и с маловыраженными симптомами.

О целесообразности назначения комбинации тиотропий / олодате-рола в качестве стартовой терапии ХОБЛ свидетельствует и то, что при назначении комбинации у достоверно большего числа больных ХОБЛ II степени тяжести произошло клинически значимое уменьшение одышки по шкале TDI и улучшение качества жизни (SGRQ) по сравнению с тиотропием (исследование ОТЕМТО) [33].

В одном из субанализов исследования TONADO показано, что улучшение легочной функции при комбинированной терапии тиотропием / олодате-ролом по сравнению с монотерапией является особенно существенным у больных ХОБЛ II степени тяжести [32]. При этом наибольшее (2-кратное) увеличение прироста минимального ОФВ₁ при комбинированной терапии было достигнуто у пациентов, ранее не получавших монотерапии БДД. Эти данные убедительно говорят в пользу использования комбинации тиотропий / олодате-рола именно в качестве стартовой терапии.

Целью другого субанализа исследования TONADO [37] было сравнение комбинации тиотропий / олодате-рола с монотерапией тиотропием в отношении риска клинически важных ухудшений у больных ХОБЛ категории В (с выраженной симптоматикой и низким риском обострений). Для этого была использована методология оценки времени до первого клинически важного ухудшения, сходная с применявшейся ранее в исследовании UPLIFT. Анализ проводился по композитной конечной точке, включавшей любое из 4 событий: снижение минимального ОФВ₁ на ≥ 100 мл, ухудшение качества жизни по SGRQ на ≥ 4 балла, возникновение тяжелого обострения или летальный исход. Показано, что комбинация тиотропий / олодате-рола увеличивает время до

клинически важного ухудшения у больных ХОБЛ категории В (за счет предотвращения падения ОФВ₁ и ухудшения качества жизни), позволяя на 35 % снизить риск прогрессирования ХОБЛ по сравнению с текущим стандартом лечения — тиотропием.

Вывод. Выраженные клинические преимущества фиксированной комбинации тиотропий / олодате-рола перед монотерапией бронхолитиком длительного действия наблюдаются в т. ч. на ранних стадиях заболевания. Старт длительной терапии ХОБЛ с назначения фиксированной комбинации тиотропий / олодате-рола позволяет уменьшить выраженность симптомов, увеличить переносимость физических нагрузок, улучшить качество жизни и снизить риск клинически значимого прогрессирования ХОБЛ (снижения минимального ОФВ₁ и ухудшения качества жизни).

Остается ли место для монотерапии бронходилататорами длительного действия? (Шмелев Е.И., Зыков К.А.)

Основным клиническим симптомом, вынуждающим больного ХОБЛ обращаться к врачу, является одышка, которая в основном отражает выраженность гиперинфляции легких. В формировании гиперинфляции легких у больных ХОБЛ участвуют как аднергические, так и холинергические механизмы, на которые направлено действие бронходилататоров. Хорошо известно взаимно потенцирующее действие ДДБА и ДДАХП, их комбинации превосходят по эффективности монотерапию входящими в их состав бронходилататорами. В связи с этим закономерно возникают сомнения, можно ли добиться успеха при воздействии лишь на один из двух механизмов, т. е. с помощью монотерапии?

Снижение выраженности гиперинфляции легких позволяет уменьшить одышку при ХОБЛ, повысить толерантность к физической нагрузке и улучшить качество жизни. Решение «отложить на будущее» назначение комбинации ДДБА и ДДАХП может привести к тому, что будет упущен момент достижения максимальной выгоды для пациента, когда он еще может восстановить свою физическую активность.

Безусловно, при выборе между комбинацией и монотерапией на старте лечения пациентов с ХОБЛ необходимо учитывать тяжесть симптомов, доступность лекарственного препарата, а также профиль безопасности препаратов.

В серии масштабных исследований [30–33] были продемонстрированы преимущества фиксированной комбинации тиотропий / олодате-рола перед монотерапией ее компонентами в отношении спирометрических показателей, гиперинфляции легких, одышки и качества жизни пациентов. При этом частота развития нежелательных явлений в группах комбинированной и монотерапии не различалась.

Важно отметить, что в целом у пациентов с ХОБЛ преимущества комбинации были отмечены вне зависимости от наличия предшествующей терапии, что обосновывает использование фиксированной комбинации тиотропий / олодате-рола в качестве стартовой терапии ХОБЛ. Однако в рамках *post-hoc*

анализа данных, полученных в исследовании ОТЕМТО, было показано, что у пациентов группы А (невыраженная симптоматика и сохранная легочная функция) комбинация тиотропий / олодатерол и монотерапия тиотропием достоверно не различались по влиянию на динамику минимального ОФВ₁, площадь под кривой ОФВ₁ за 3 ч и одышку. Необходимо отметить, что у этих пациентов также не отличалась динамика качества жизни по вопроснику SGRQ [38].

Ключевым параметром, определяющим большую эффективность комбинированной бронходилатационной терапии по сравнению с монотерапией, является выраженность симптомов у пациентов с ХОБЛ. В исследовании ОТЕМТО она измерялась с помощью шкалы mMRC, при этом динамика качества жизни у пациентов с невыраженной одышкой (mMRC < 2) через 12 нед. терапии достоверно не различалась в группах больных, получавших монотерапию тиотропием или комбинацию тиотропий / олодатерол. Авторы анализа сделали вывод, что эффективность комбинированной терапии выше, чем монотерапии, у пациентов с выраженными симптомами [36]. Таким образом, стартовая терапия одним бронхолитиком длительного действия возможна в случаях невыраженных симптомов у больных с легкой / умеренной бронхиальной обструкцией.

Подавляющее большинство пациентов с ХОБЛ имеют коморбидные состояния, ведущими среди которых являются заболевания сердечно-сосудистой системы [39]. По данным многоцентровых клинических исследований, современные пролонгированные бронходилататоры (ДДАХП и ДДБА) имеют хороший профиль безопасности. Наиболее полной клинической базой в отношении безопасности обладает тиотропий. Так, в 4-летнем плацебо-контролируемом исследовании UPLIFT продемонстрировано, что тиотропий достоверно снижает частоту инфарктов миокарда у больных ХОБЛ на 29 %, а кардиологическую смертность — на 14 % [40]. Хороший профиль безопасности тиотропия был подтвержден исследованием TIOSPIR, включавшим более 17 000 пациентов (в т. ч. с кардиологической патологией). Смертность среди пациентов с аритмией и без таковой при применении различных средств доставки тиотропия (ХандиХалер и Респимат) не различалась, как не различалась и частота развития аритмий [41].

В исследовании TIOSPIR установлены высокие стандарты обследования пациентов с ХОБЛ, в особенности, направленных на оценку безопасности используемой терапии [42]. Пациенты с выраженной сердечно-сосудистой патологией в большинстве случаев не включаются в клинические исследования при ХОБЛ, в то время как именно эта группа больных является наиболее уязвимой для нежелательных эффектов бронхолитиков. В большей степени эти опасения связаны с применением ДДБА, при использовании которых у небольшого числа пациентов (зачастую одновременно принимающих большое количество других препаратов, что увеличивает риск лекарственных взаимодействий) могут возникать

сердцебиение, тремор, гипокалиемия, нарушения углеводного обмена, ишемические изменения, удлинение интервала QT или аритмии [43, 44]. Таким образом, стартовая терапия одним бронхолитиком длительного действия целесообразна также при наличии ограничений к назначению комбинации (чаще ДДБА).

Вывод. Назначение фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол показано пациентам, обратившимся за медицинской помощью по поводу ХОБЛ, уже со старта плановой терапии для облегчения симптомов и сохранения физической активности. Стартовая терапия одним бронхолитиком длительного действия целесообразна только в случаях маловыраженных симптомов у пациентов с легкой / умеренной бронхиальной обструкцией, а также при наличии противопоказаний к назначению комбинации (чаще ДДБА).

Рекомендации по применению комбинации бронходилататоров длительного действия в терапии ХОБЛ (Белевский А.С.)

Фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА — наиболее новый и перспективный класс препаратов для лечения ХОБЛ. Хотя данные препараты относительно недавно появились в арсенале практических врачей, они уже включены в международные рекомендации по лечению ХОБЛ [1]. В рекомендациях GOLD (2016) рассматриваются фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА (в частности, комбинация тиотропий / олодатерол) в качестве альтернативных препаратов для категорий больных В, С и D (рис. 1) [1]. Эти категории объединены клинически значимыми симптомами ХОБЛ (В и D) и / или высоким риском обострений (С и D). Назначение комбинации ДДАХП / ДДБА позволяет достичь лучших результатов в отношении симптомов ХОБЛ по сравнению с монотерапией ДДАХП или ДДБА. Появляющиеся данные о том, что терапия комбинацией тиотропий / олодатерол способна замедлять прогрессирование ХОБЛ (данные получены при *post-hoc*-анализе крупного исследования TONADO [37]), заставляют экспертов задуматься о пересмотре стандартов лечения, включающих монотерапию БДД или комбинацию иГКС / ДДБА, в пользу более эффективной терапии комбинацией ДДАХП / ДДБА.

Другой важный аспект проблемы — отсутствие четких и при этом доступных для использования врачом первичного звена алгоритмов терапии ХОБЛ. В настоящее время врач может выбрать любой из нескольких вариантов стартовой терапии ХОБЛ для пациента с одинаковой тяжестью симптомов и риском обострений, а ясные ориентиры для принятия решения отсутствуют.

В сложившейся практике врачи необоснованно часто назначают комбинации, содержащие иГКС, больным ХОБЛ (в т. ч. категории В), и уже через 2–3 года после установления диагноза большинство пациентов получают тройную терапию.

Для упрощения подходов к стартовой терапии ХОБЛ предложен алгоритм терапии, который в настоящее время обсуждается в рамках подготовки российских рекомендаций по лечению ХОБЛ



Рисунок. Алгоритм терапии ХОБЛ для практического врача
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца.
Figure. Algorithm of therapy of COPD for practitioners

(см. рисунок). Этот подход предлагает врачу у всех пациентов с клинически значимыми симптомами ХОБЛ (прежде всего, одышкой) добиваться максимальной бронходилатации с помощью комбинации ДДАХП / ДДБА, что позволит облегчить симптомы, сохранить активность и улучшить качество жизни пациентов.

Если двойная терапия ДДАХП / ДДБА не была назначена ранее, то она может применяться и для усиления недостаточно эффективной бронхолитической терапии. Старт терапии с одного БДД может рассматриваться только у пациентов с невыраженными симптомами или при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации.

Вывод. Применение фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол может быть рекомендовано для всех пациентов с клинически значимыми симптомами ХОБЛ (прежде всего, одышкой) в качестве стартовой терапии или для усиления недостаточно эффективной бронхолитической терапии.

Выводы экспертного совета целесообразно учитывать при подготовке рекомендаций по лечению ХОБЛ.

Заключение Совета экспертов

1. При обращении к врачу у пациентов с ХОБЛ, как правило, уже имеется клинически значимая одышка, приводящая к ограничению физической активности. Выраженность симптомов ХОБЛ и возможность их коррекции могут недооцениваться, при этом терапия нередко ограничивается бронхолитиками короткого действия. Использование иГКС в составе стартовой терапии чаще всего неоправданно.
2. Бронхолитики длительного действия (ДДАХП или ДДБА) в настоящее время широко применяются в качестве препаратов первой линии для лечения ХОБЛ, при этом ДДАХП (тиотропий) и ДДБА оказывают одинаковое влияние на ОФВ₁ и симптомы заболевания. Тиотропий уменьшает частоту обострений ХОБЛ в большей степени, чем ДДБА, и не уступает комбинациям иГКС / ДДБА, а также снижает риск смерти больных ХОБЛ от всех причин. Другие ДДАХП (аклидиний и гликопирроний) оказывают сходное с тиотропием действие на функцию легких и одышку, однако намного менее изучено их влияние на другие исходы, такие как обострения и летальность.
3. Фиксированная комбинация двух бронхолитиков длительного действия тиотропий / олодатерол, сохраняя преимущества тиотропия в отношении влияния на прогноз заболевания, значительно превосходит монотерапию тиотропием по влиянию на бронхиальную обструкцию, гиперинфляцию легких, одышку и качество жизни у больных ХОБЛ II–IV степени тяжести. Комбинация тиотропий / олодатерол сопоставима по безопасности с монотерапией тиотропием. Ингаляционное устройство Респимат обеспечивает высокую легочную депозицию независимо от тяжести бронхиальной обструкции.

4. Выраженные клинические преимущества фиксированной комбинации тиотропий / олодате́рол перед монотерапией бронхолитиком длительного действия наблюдаются в т. ч. на ранних стадиях заболевания. Старт длительной терапии ХОБЛ с назначения фиксированной комбинации тиотропий / олодате́рол позволяет уменьшить выраженность симптомов, увеличить переносимость физических нагрузок, улучшить качество жизни и снизить риск клинически значимого прогрессирования ХОБЛ (снижения минимального ОФВ₁ и ухудшения качества жизни).
5. Назначение фиксированной комбинации тиотропий / олодате́рол показано пациентам, обратившимся за медицинской помощью по поводу ХОБЛ, уже со старта плановой терапии для облегчения симптомов и сохранения физической активности. Стартовая терапия одним бронхолитиком длительного действия целесообразна только в случаях маловыраженных симптомов у пациентов с легкой / умеренной бронхиальной обструкцией, а также при наличии противопоказаний к назначению комбинации (чаще ДДБА).
6. Применение фиксированной комбинации тиотропий / олодате́рол может быть рекомендовано для всех пациентов с клинически значимыми симптомами ХОБЛ (прежде всего, одышкой) в качестве стартовой терапии или для усиления недостаточно эффективной бронхолитической терапии.
7. Выводы экспертного совета целесообразно учитывать при подготовке рекомендаций по лечению ХОБЛ.
7. 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: 331–342.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–61.
9. Lee J.-H., Lee Y.K., Kim E.-K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104: 542–549.
10. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 8 (361): 449–456.
11. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60.
12. Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al. Randomized, double blind placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE-trial. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7245): 1297–1303.
13. Soriano J.B., Sin D.D., Zhang X. et al. A pooled analysis of FEV₁ decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest*. 2007; 131 (3): 682–689.
14. Wedzicha J.A., Calverley P., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 19–26.
15. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K. R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
16. Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94 (11): 1079–1084.
17. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Int. Med.* 2009; 169: 219–229.
18. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 295–304.
19. Lapi F., Kezouh A., Suissa S., Ernst P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 79–86.
20. Tashkin D.P. et al. UPLIFT study investigators. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
21. 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.
22. Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений. Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества (часть 1-я). *Пульмонология*. 2016; 2: 155.
23. Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений. Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества (часть 2-я). *Пульмонология*. 2016; 3: 170.
24. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 1171–1178.

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 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

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. Last updated 2016. www.goldcopd.org
2. 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: 122–127.
3. Lange P., Marott J.L., Vestbo J. et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (10): 976–981.
4. 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.
5. Troosters T., Sciurba F., Battaglia S. et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multicenter pilot-study. *Respir. Med.* 2010; 104: 1005–1011.
6. Donaire-Gonzalez D., Gimeno-Santos E., Balcells E. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 993–1002.

25. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD: The TIOSPIR Trial. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (10): 1491–501.
26. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
27. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients. *Resp. Med.* 2010; 104: 1460–1472.
28. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (7): 524–533.
29. Frampton J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2014; 74 (4): 465–488.
30. Beeh K.-M., Westerman J., Kirsten A.-M. et al. The 24-h lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 32: 53–59.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Profita M., Bonanno A., Montalbano A.M. et al. β_2 -Long-acting and anticholinergic drugs control TGF β_1 -mediated neutrophilic inflammation in COPD. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822: 1079–1089.
35. Авдеев С.Н. Новые возможности использования тiotропия бромидом с помощью аэрозольного устройства доставки — ингалятора Респимат. *Пульмонология.* 2013; 5: 70–80.
36. Martinez F.J., Abrahams R., Ferguson G.T. et al. Effects of symptom severity at baseline on lung-function and SGRQ responses in the OTEMTO® studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: A6787.
37. Buhl R., McGarvey L., Korn S. et al. Benefits of tiotropium + olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: A6779.
38. Singh D., Gaga M., Schmidt O. et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO® studies. *Respir. Res.* 2016; 17: 73.
39. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). *Системные гипертензии.* 2013; 10 (1): 5–34.
40. Celli B., Decramer M., Kesten S. et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 948–955.
41. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–501.
42. Jenkins C.R. More than just reassurance on tiotropium safety. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1555–1556.
43. Cave A.C., Hurst M.M. The use of long acting β_2 -agonists, alone or in combination with inhaled corticosteroids, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a risk-benefit analysis. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130: 114–143.
44. Lahousse L., Verhamme K., Stricker B., Brusselle G. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4: 149–164.

Поступила 07.09.16
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. Last updated 2016. www.goldcopd.org
2. 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: 122–127.
3. Lange P., Marott J.L., Vestbo J. et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (10): 976–981.
4. 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.
5. Troosters T., Sciurba F., Battaglia S. et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multicenter pilot-study. *Respir. Med.* 2010; 104: 1005–1011.
6. Donaire-Gonzalez D., Gimeno-Santos E., Balcells E. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 993–1002.
7. 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: 331–342.
8. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya.* 2014; 3: 15–61 (in Russian).
9. Lee J.-H., Lee Y.K., Kim E.-K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104: 542–549.
10. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9361): 449–456.
11. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60.
12. Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al. Randomized, double blind placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE-trial. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7245): 1297–1303.
13. Soriano J.B., Sin D.D., Zhang X. et al. A pooled analysis of FEV₁ decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest.* 2007; 131 (3): 682–689.
14. Wedzicha J.A., Calverley P., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 19–26.
15. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K. R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
16. Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94 (11): 1079–1084.
17. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Int. Med.* 2009; 169: 219–229.

18. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 295–304.
19. Lapi F., Kezouh A., Suissa S., Ernst P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 79–86.
20. Tashkin D.P. et al. UPLIFT study investigators. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
21. 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.
22. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Preventing Acute Exacerbations. Clinical Guidelines of American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline (part 1). *Pul'monologiya.* 2016; 2: 155 (in Russian).
23. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Preventing Acute Exacerbations. Clinical Guidelines of American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline (part 2). *Pul'monologiya.* 2016; 3: 170 (in Russian).
24. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374: 1171–1178.
25. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD: The TIOSPIR Trial. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (10): 1491–501.
26. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
27. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients. *Resp. Med.* 2010; 104: 1460–1472.
28. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (7): 524–533.
29. Frampton J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2014; 74 (4): 465–488.
30. Beeh K.-M., Westerman J., Kirsten A.-M. et al. The 24-h lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 32: 53–59.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Profita M., Bonanno A., Montalbano A.M. et al. β_2 -Long-acting and anticholinergic drugs control TGF β_1 -mediated neutrophilic inflammation in COPD. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822: 1079–1089.
35. Avdeev S.N. New abilities of treatment with tiotropium bromide delivered via Respimat aerosol device. *Pul'monologiya.* 2013; 5: 70–80 (in Russian).
36. Martinez F.J., Abrahams R., Ferguson G.T. et al. Effects of symptom severity at baseline on lung-function and SGRQ responses in the OTEMTO® studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: A6787.
37. Buhl R., McGarvey L., Korn S. et al. Benefits of tiotropium + olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2016; 193: A6779.
38. Singh D., Gaga M., Schmidt O. et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO® studies. *Respir. Res.* 2016; 17: 73.
39. Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A., Ratova L.G. Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Guidelines of Russian Medical Society on Hypertension and Russian Respiratory Society). *Sistemnye gipertenzii.* 2013; 10 (1): 5–34 (in Russian).
40. Celli B., Decramer M., Kesten S. et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 948–955.
41. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–501.
42. Jenkins C.R. More than just reassurance on tiotropium safety. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1555–1556.
43. Cave A.C., Hurst M.M. The use of long acting β_2 -agonists, alone or in combination with inhaled corticosteroids, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a risk-benefit analysis. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130: 114–143.
44. Lahousse L., Verhamme K., Stricker B., Brusselle G. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4: 149–164.

Received September 07, 2016
UDC 616.24-036.12-085.23