

# Максимальная бронходилатация со старта терапии хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания

С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов

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

## Резюме

Прогрессирующее экспираторное ограничение воздушного потока — кардинальный признак хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), следствием которого является гиперинфляция легких, приводящая к прогрессирующей одышке в ответ на физическую нагрузку, уменьшению повседневной физической активности, детренированности и существенному снижению качества жизни (КЖ). Этот феномен имеет клиническое значение уже на ранних стадиях ХОБЛ. Современная терапия с использованием комбинаций длительно действующих бронходилататоров, в частности с применением фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол, благодаря уменьшению бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции позволяет добиться значимых результатов в отношении клинического улучшения, прерывания порочного круга в развитии и прогрессировании диспноэ, ограничения активности, усугубления детренированности, снижения КЖ. Представляется логичным, что при раннем прерывании данного порочного круга существенно улучшится клинический исход. В связи с этим назначение эффективной терапии комбинацией длительно действующих бронходилататоров уже на ранних стадиях болезни является наиболее перспективным подходом.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилатация, легочная гиперинфляция, фиксированные комбинации бронходилататоров длительного действия, тиотропий, олодатерол.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-604-609

# Maximal bronchodilation with starting therapy of chronic obstructive pulmonary disease: an influence on the course of the disease

S.N.Avdeev, Z.R.Aisanov

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

## Summary

Progressive airflow limitation is a principal sign of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) which leads to pulmonary hyperinflation, progressive exertional breathlessness, reducing physical activity in daily life, deconditioning and significant decrease in quality of life. This phenomenon is noted in early stage of COPD. The earliest disruption of this 'vicious circle' is thought to result in better clinical outcome. Current combined bronchodilator therapy, such as a fixed combination of tiotropium/olodaterol, can significantly improve clinical status, dyspnea, physical limitation, deconditioning and quality of life of the patients due to improvement in bronchial obstruction and pulmonary hyperinflation. Therefore, the most promising approach today and in the nearest future is to start the optimal combined dual bronchodilator therapy at earlier stage of the disease.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilation, pulmonary hyperinflation, fixed combination, tiotropium bromide, olodaterol.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить. Заболевание характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, которое связано с поражением бронхов и альвеол, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов [1].

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов, повышения толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни (КЖ), уменьшения частоты и тяжести обострений и улучшения прогноза заболевания [1, 2]. Центральное место среди лекарственных средств, используемых для терапии ХОБЛ, занимают бронхорасширяющие препараты. Безусловно, при ХОБЛ в условиях не полностью обратимой

бронхиальной обструкции ответ на бронходилататоры не так выражен, как при бронхиальной астме, однако и здесь зачастую можно ожидать достаточный эффект. Например, в исследовании *Intermittent Positive Pressure Breathing Trial* ( $n = 985$ ), средний прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) в ответ на терапию  $\beta_2$ -агонистами у больных ХОБЛ составил около 15 %, а у  $1/3 - > 20$  % [3]. В исследовании UPLIFT прирост  $ОФВ_1 > 15$  % после пробы с бронхолитическим препаратом наблюдался у 66 % пациентов с ХОБЛ [4].

В настоящее время большое внимание уделяется не только способности бронхолитической терапии улучшать показатели спирометрии, но и влиянию бронхолитических препаратов на выраженность гиперинфляции легких (повышенной воздушности легких), т. к. именно с гиперинфляцией наиболее

тесно связаны кардинальные симптомы ХОБЛ – одышка и снижение толерантности к физическим нагрузкам [5, 6]. В случае использования бронходилататоров у больных ХОБЛ гиперинфляция легких может снижаться даже при отсутствии прироста ОФВ<sub>1</sub>, что, в свою очередь, приведет к уменьшению одышки, повышению физической работоспособности и КЖ [6, 7].

Наиболее эффективными препаратами для терапии ХОБЛ сегодня являются длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) – препараты с длительностью эффекта в течение 24 ч, которые в настоящее время являются основой базисной терапии ХОБЛ [1]. К ДДБД относятся 2 класса препаратов с различными механизмами действия – длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА). ДДАХП ингибируют влияние ацетилхолина на мускариновые рецепторы, а ДДБА усиливают влияние циклического аденозинмонофосфата через стимуляцию  $\beta_2$ -адренергических рецепторов ( $\beta_2$ -АР) [1].

### Фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА

Относительно недавно несколькими фармацевтическими компаниями созданы фиксированные комбинации ДДАХП и ДДБА, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью одного ингалятора. По результатам нескольких исследований показано, что ДДБА и ДДАХП в режиме монотерапии имеют линейный профиль бронходилатационного эффекта, т. е. повышение доз ДДБА или ДДАХП в режиме монотерапии не приводит к увеличению эффективности терапии, но может стать причиной дополнительных нежелательных явлений вследствие их системной абсорбции [8]. По результатам клинических исследований при ХОБЛ определены дозы ДДБД (как ДДБА, так и ДДАХП), обладающие оптимальным терапевтическим индексом [9, 10]. Дополнительный бронхорасширяющий эффект может быть достигнут при использовании комбинации ДДБА и ДДАХП благодаря их различным и комбинированным механизмам действия [11].

Предпосылками для использования комбинаций ДДАХП / ДДБА при ХОБЛ являются следующие положения. Паттерны бронходилатационного ответа на один бронходилататор у разных пациентов значительно различаются – у некоторых больных демонстрируется лучший ответ на какой-либо класс бронходилататоров по сравнению с другим. Более того, величина ответа на один и тот же препарат у больного ХОБЛ может значительно различаться в разные дни [12]. При комбинированной терапии ДДБА и ДДАХП отмечен потенциал максимизации бронходилатационного эффекта и преодоления вариабельности ответа на терапию одним из препаратов. По результатам лабораторных исследований показано, что совместное назначение ДДБА и ДДАХП может приводить к развитию синергичных эффектов вследствие различных механизмов. Например, при использовании  $\beta_2$ -агонистов активируются преси-

наптические  $\beta_2$ -АР, что приводит к уменьшению высвобождения ацетилхолина [11]. Кроме того, в гладкомышечных клетках дыхательных путей МЗ-холинорецепторы и  $\beta_2$ -АР могут оказывать взаимное влияние друг на друга [13]. Можно предположить, что использование фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА может усилить вероятность синергичного действия препаратов вследствие их депозиции в одних и тех же регионах дыхательных путей.

### Преимущество фиксированной комбинации ДДАХП / ДДБА перед монопрепаратами

Одним из новых комбинированных препаратов ДДАХП / ДДБА является тиотропий / олодатерол. По данным исследования VIVACITO, при терапии фиксированной комбинацией тиотропий / олодатерол существенно увеличивались максимальный и минимальный показатели ОФВ<sub>1</sub> – на 411 и 201 мл соответственно; эти изменения были статистически достоверны ( $p < 0,0001$ ) как при сравнении с группой плацебо, так и по сравнению с монотерапией олодатеролом и тиотропием [14]. При терапии тиотропием / олодатеролом достоверно улучшалась функция легких, независимо от того, получали ли больные ХОБЛ до или в период наблюдения ингаляционные глюкокортикостероиды, а также ДДБА или ДДАХП до включения в исследование, или не получали [15, 16]. Важно отметить более выраженное улучшение функции легких на фоне терапии тиотропием / олодатеролом у пациентов с менее тяжелой ХОБЛ (GOLD II), что подтверждает обоснованность более раннего назначения бронхолитической терапии пациентам с ХОБЛ [16].

Согласно результатам исследования VIVACITO, при использовании комбинации тиотропий / олодатерол достоверно уменьшалась гиперинфляция легких. На пике действия тиотропия / олодатерола (через 2,5 ч после ингаляции очередной дозы) функциональная остаточная емкость уменьшалась в среднем на 495 мл по сравнению с группой плацебо, а остаточный объем – на 605 мл. Различия были достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении как с плацебо, так и с монотерапией тиотропием или олодатеролом [14].

В исследованиях TONADO-1 и -2 показано, что комбинация тиотропий / олодатерол в дозе 5 / 5 мкг в большей степени улучшает КЖ больных ХОБЛ, чем тиотропий или олодатерол по отдельности. Это подтвердилось статистически значимым изменением оценки по вопроснику госпиталя Св. Георгия для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire* – SGRQ): различие составило 1,69 балла по сравнению с олодатеролом и 1,23 балла – по сравнению с тиотропием [15]. По результатам исследований ОТЕМТО-1 и -2 также продемонстрировано существенное уменьшение одышки у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропием / олодатеролом: увеличение динамики по шкале динамического индекса одышки (TDI) на 2,05 в исследовании ОТЕМТО-1 и на 1,20 – в ОТЕМТО-2 по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ), а также на 0,6 и 0,58 соответственно по

сравнению с тиотропием ( $p < 0,05$ ). Важно подчеркнуть, что данные изменения по сравнению с плацебо являются клинически значимыми (порог минимальной клинической значимости для шкалы TDI – 1 балл) [17]. В исследованиях TONADO-1 и -2 также продемонстрирована положительная тенденция к уменьшению числа обострений ХОБЛ на фоне терапии тиотропием / олодатеролом по сравнению с терапией монокомпонентами [15].

В ряде исследований, проведенных *in vitro*, показано усиление противовоспалительного действия тиотропия и олодатерола при их совместном назначении. По данным *M.Profita et al.*, тиотропий уменьшает нейтрофильное воспаление при ХОБЛ, а добавление к нему олодатерола усиливает данный эффект [18].

### Ведение пациентов с ранними стадиями ХОБЛ

В настоящее время большое внимание уделяется проблеме ранней диагностики и лечения ХОБЛ [19]. В соответствии с существующей классификацией ХОБЛ, к ранним стадиям ХОБЛ относятся легкая и среднетяжелая стадии ХОБЛ (GOLD I и II), т. е. это больные, у которых соотношение ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких составляет  $< 70\%$  (как и все больные ХОБЛ), но ОФВ<sub>1</sub>  $> 50\%$ <sub>долж.</sub> [20]. Диагностика пациентов на ранних стадиях ХОБЛ является достаточно сложной клинической проблемой [21]. Это связано с тем, что сами больные недооценивают свое состояние и поздно обращаются за медицинской помощью [22].

Важно отметить, что физическая выносливость снижена у больных ХОБЛ, начиная уже с ранних стадий. В исследовании *V.M.Pinto-Plata et al.* анализировался эталонный показатель физической выносливости больных – VO<sub>2</sub> (пиковое потребление кислорода) при выполнении эргоспирометрической пробы у больных с различными стадиями ХОБЛ в сравнении со здоровыми лицами [23]. По этому показателю больные с I стадией по GOLD не отличались от здоровых лиц, но начиная со II стадии данный показатель значительно снижался по сравнению с группой контроля (примерно на 15%). Уровень физической активности (общее число шагов за сутки, время выполнения повседневных нагрузок) больных ХОБЛ также начинал снижаться, начиная со II стадии GOLD [24].

Сегодня хорошо известно, что бронхиальная обструкция – мощный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ. Даже у больных с умеренной обструкцией (ОФВ<sub>1</sub>  $\approx 75\%$ <sub>долж.</sub>) риск летальности от сердечно-сосудистых заболеваний повышен в 1,5–2 раза [25, 26]. Кроме того, именно на ранних стадиях ХОБЛ наблюдается наиболее быстрое снижение ОФВ<sub>1</sub> (более быстрое прогрессирование ХОБЛ). По данным метаанализа *S.Tantucci* и *D.Modina*, скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> за 1 год составляла 47–79 мл у пациентов со II стадией, 56–59 мл – при III стадии и  $< 35$  мл – при IV стадии ХОБЛ [27].

Относительно недавно опубликованы исследования, в которых убедительно продемонстрирована эффективность терапии бронходилататорами уже на ранних стадиях ХОБЛ. В исследовании *D.E.O'Donnell et al.* изучалось влияние короткодействующего бронходилататора ипратропия бромиды на показатели механики дыхания и физическую выносливость у больных с I стадией ХОБЛ (средний ОФВ<sub>1</sub>  $\approx 90\%$ ) [28]. При терапии ипратропием стабильно улучшились показатели форсированных экспираторных потоков, емкости вдоха, бронхиального сопротивления и остаточного объема. Результатом терапии бронхолитическим препаратом явилось снижение динамического конечного экспираторного легочного объема на более высоких уровнях вентиляции, что привело к уменьшению интенсивности одышки при физических нагрузках. Таким образом, у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ с помощью бронходилататоров уменьшается динамическая легочная гиперинфляция, что обуславливает более глубокое дыхание при физической нагрузке и снижение интенсивности одышки.

В исследовании *G.Johansson et al.* ( $n = 224$ ) продолжительностью 12 нед. [29] больные ХОБЛ были разделены на 2 группы – тиотропия и плацебо. Исходно ОФВ<sub>1</sub> в обеих группах составлял 73%<sub>долж.</sub> Преимущество тиотропия перед плацебо по приросту ОФВ<sub>1</sub> к концу 1-го часа после ингаляции составило около 100 мл. Через 3 мес. после начала исследования этот разрыв стал еще более выраженным – средняя разница между ОФВ<sub>1</sub> в группах составляла уже около 200 мл.

Более крупное исследование по оценке эффективности ДДБД при ХОБЛ, в т. ч. на ранних стадиях, выполнено *K.-M.Beeh et al.* ( $n = 1\ 600$ ) [30]. В исследовании были включены больные ХОБЛ со средним ОФВ<sub>1</sub>  $\approx 45\%$ <sub>долж.</sub>, общая группа была разделена на 3 подгруппы – больные с легкой, умеренной и тяжелой степенью ХОБЛ соответственно. Оказалось, что при легкой ХОБЛ ответ на терапию тиотропием был самым высоким. В данном исследовании также проводилась оценка влияния тиотропия на число обострений в год в сравнении с плацебо. Больные ХОБЛ были разделены для этого сравнения на 2 группы в зависимости от показателя ОФВ<sub>1</sub> –  $< 50$  или  $\geq 50\%$ <sub>долж.</sub> В обеих группах выявлено значимое уменьшение числа обострений: в группе тяжелой ХОБЛ – на 32%, в группе больных с ранними стадиями ХОБЛ – на 39%.

### Комбинированные препараты ДДАХП / ДДБА у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ

В исследованиях, проведенных в рамках программы TOViTO, также показано, что терапия фиксированной комбинацией ДДАХП / ДДБА тиотропий / олодатерол является высокоэффективной при ранних стадиях ХОБЛ. Так, *G.T.Ferguson et al.* в *post-hoc* анализе исследований TONADO-1 и -2 продемонстрировано, что терапия тиотропием / олодатеролом приводит к сходному улучшению функциональных



показателей у пациентов ХОБЛ со II и III–IV стадиями, причем улучшение легочной функции не зависит от того, получал ли пациент ранее терапию ДДБА или ДДАХП [16].

Подобный анализ выполнен и на основе исследований ОТЕМТО-1 и -2 [17]. Сходная положительная динамика КЖ, связанного со здоровьем, по шкале SGRQ отмечена у пациентов со II и III стадиями ХОБЛ. К концу исследования на фоне терапии тиотропием / олодатеролом среднее улучшение по шкале SGRQ у больных со II стадией ХОБЛ составило 4 балла, а общая доля «ответчиков» (уменьшение SGRQ на  $\geq 4$  балла) было сходным у пациентов со II и III стадиями ХОБЛ (52,8 и 51,7 %). Уменьшение выраженности одышки по шкале TDI на фоне терапии тиотропием / олодатеролом также было сравнимо у больных со II и III стадиями ХОБЛ (в среднем 1,67 и 1,85). Общая доля «ответчиков» по шкале TDI (прирост на  $\geq 1$  балл) на фоне терапии тиотропием / олодатеролом у больных со II и III стадиями ХОБЛ составила 52,4 и 56,5 %.

Целью субанализа исследования ОТЕМТО\* явился ответ на вопрос: оказывает ли влияние выраженность исходной симптоматики на изменение легочной функции и КЖ под влиянием комбинированной бронходилатационной терапии по сравнению с монопрепаратами и плацебо? Исходная симптоматика оценивалась в соответствии с рекомендациями GOLD по шкале mMRC ( $< 2$  баллов – легкие симптомы;  $\geq 2$  баллов – выраженные) [1]. Согласно полученным результатам продемонстрировано улучшение легочной функции и КЖ на ранних стадиях ХОБЛ у пациентов как с выраженными, так и с легкими симптомами в группе получавших тиотропий / олодатерол по сравнению с монотерапией и плацебо.

В *post-hoc* анализе исследований TONADO-1 + 2\*\* использована новая методология оценки прогрессирования ХОБЛ – оценка времени до первого клинически значимого ухудшения (примененная ранее в исследовании UPLIFT). Данный анализ проводился с целью ответа на вопрос: эффективнее ли комбинация тиотропий / олодатерол, чем тиотропий в отношении отсрочки клинически значимых событий у больных ХОБЛ категории В в соответствии с классификацией GOLD (выраженная симптоматика, низкий риск обострений)? Клинически важное ухудшение определялось по 2 композитным конечным точкам:

- 1-я – любое из событий: снижение минимального ОФВ<sub>1</sub> на 100 мл от исходного уровня, ухудшение КЖ по шкале SGRQ на 4 единицы, тяжелое обострение (госпитализация), летальный исход;
- 2-я – любое из событий: снижение минимального ОФВ<sub>1</sub> на 100 мл от исходного уровня, ухудшение КЖ по шкале SGRQ на 4 единицы, среднетяжелое или тяжелое обострение.

\* 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. Poster presented at the American Thoracic Society International Conference, San Francisco, California, USA, May 13–18, 2016.

\*\* 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. Poster presented at the American Thoracic Society International Conference, San Francisco, California, USA, May 13–18, 2016.

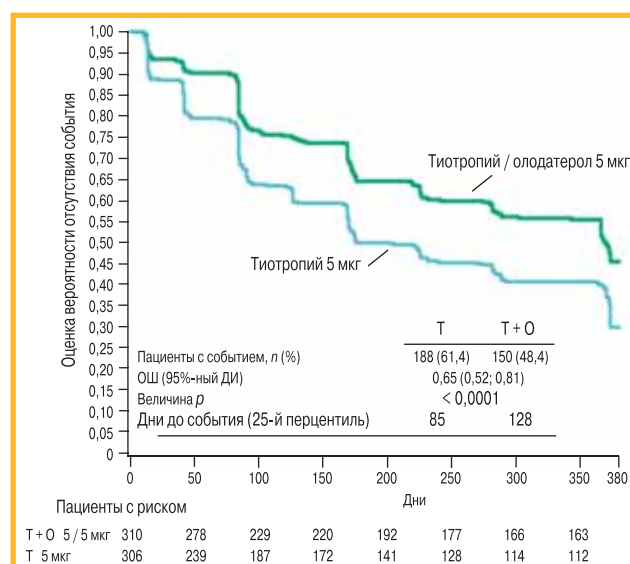


Рисунок. Риск клинически значимого ухудшения у больных ХОБЛ категории В при терапии тиотропием / олодатеролом и тиотропием (1-я композитная конечная точка – любое из событий – снижение минимального ОФВ<sub>1</sub> на 100 мл от исходного уровня, ухудшение КЖ по шкале SGRQ на 4 единицы, тяжелое обострение, летальный исход)

Примечание: Т – тиотропий; Т + О – тиотропий / олодатерол; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Figure. A risk of significant deterioration in patients with COPD (GOLD category B) treated with tiotropium/olodaterol vs tiotropium (the composite cut-point 1 that is any of the following events: decrease in trough FEV<sub>1</sub> > 100 mL compared to the baseline, worsening in quality of life > 4 according to SGRQ total score, severe exacerbation or death)

Время до 1-го появления какого-либо из этих событий регистрировалось как период до клинически значимого ухудшения.

Комбинация тиотропий / олодатерол достоверно увеличивала время до клинически значимого ухудшения ХОБЛ по сравнению с тиотропием у пациентов категории В, снижая риск неблагоприятных событий на 35 % (см. рисунок). Таким образом, комбинация тиотропий / олодатерол более эффективно, чем монотерапия тиотропием, снижает риск клинического прогрессирования ХОБЛ у этой категории пациентов. Эти результаты являются очень важными в отношении тактики начальной терапии ХОБЛ на ранних стадиях заболевания.

## Заключение

Прогрессирующее экспираторное ограничение воздушного потока – кардинальный признак ХОБЛ, следствием которого является гиперинфляция легких, приводящая к прогрессирующей одышке в ответ на физическую нагрузку, уменьшению повседневной физической активности, детренированности и существенному снижению КЖ у больных ХОБЛ. Этот феномен имеет клиническое значение уже на ранних стадиях ХОБЛ. Острые эпизоды усиления гиперинфляции, превышающей уже имеющийся

уровень, лежат в основе резкого утяжеления симптоматики при повышении физической активности и обострении заболевания.

При современной комбинированной бронходилатационной терапии (в частности, комбинацией ДДАХП / ДДБА тиотропий / олодатерол) благодаря уменьшению бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции отмечаются ранее невиданные результаты в отношении клинического улучшения, прерывания порочного круга в развитии и прогрессировании диспноэ, ограничения активности, усугубления детренированности, снижения КЖ у больных ХОБЛ. Представляется вполне логичным, что раннее прерывание данного порочного круга приведет к существованию лучшим клиническим исходам. В связи с этим наиболее перспективным подходом является назначение более эффективной терапии комбинацией длительно действующих бронходилататоров уже на ранних стадиях болезни.

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

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2017. GOLD website ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–54.
- Anthonisen N.R., Wright E.C., the IPPV Trial Group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 814–819.
- Hanania N.A., Sharafkhaneh A., Celli B. et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respir. Res.* 2011, 12: 6.
- Авдеев С.Н. Роль легочной гиперинфляции в патогенезе ХОБЛ. Эффективность поддерживающей терапии в уменьшении легочной гиперинфляции. *Пульмонология*. 2004; 6: 101–110.
- Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109: 785–802.
- O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1557–1565.
- Casasola P., Bouysson T., Germeyer S. et al. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 330: 660–668.
- Rennard S., Bantje T., Centanni S. et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir. Med.* 2008; 102: 1033–1044.
- Singh D., Magnussen H., Kirsten A. et al. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25: 248–253.
- Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 450–504.
- Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003; 58: 659–664.
- Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1201–1208.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Profita M., Bonanno A., Montalbano A.M. et al. Beta2-long-acting and anticholinergic drugs control TGF  $\beta_1$ -mediated neutrophilic inflammation in COPD. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822: 1079–1089.
- Price D., Freeman D., Cleland J. et al. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20: 15–22.
- Lee J.Y., Rhee C.K., Jung K.S., Yoo K.H. Strategies for management of the early chronic obstructive lung disease. *Tuberc. Respir. Dis.* 2016; 79: 121–126.
- Авдеев С.Н. Выбор оптимальной терапии при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. *Справочник поликлинического врача*. 2009; 11: 27–31.
- 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.
- 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.
- Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 262–272.
- Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–715.
- Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000; 118: 656–664.
- Tantucci C., Modina D. Lung function decline in COPD. *Int. J. COPD*. 2012; 7: 95–99.
- O'Donnell D.E., Laveneziana P., Ora J. et al. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax*. 2009; 64: 216–223.
- Johansson G., Lindberg A., Romberg K. et al. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17: 169–175.
- Beeh K.M., Beier J., Buhl R. et al. Efficacy of tiotropium bromide (Spiriva) in patients with chronic-obstructive pulmonary disease (COPD) of different severities [Article in German]. *Pneumologie*. 2006; 60: 341–346.

Поступила 29.11.16  
УДК 616.24-036.12-085.23

## References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2017. GOLD website ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).
- Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdeev S.N., et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–54 (in Russian).
- Anthonisen N.R., Wright E.C., the IPPB Trial Group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 814–819.
- Hanania N.A., Sharafkhaneh A., Celli B. et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respir. Res.* 2011; 12: 6.
- Avdeev S.N. A role of pulmonary hyperinflation for pathogenesis of COPD. An efficacy of basic therapy for reduction of pulmonary hyperinflation. *Pul'monologiya*. 2004; 6: 101–110 (in Russian).
- Rossi A., Aysanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109: 785–802.
- O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1557–1565.
- Casarsa P., Bouyssou T., Germeyer S. et al. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 330: 660–668.
- Rennard S., Bantje T., Centanni S. et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir. Med.* 2008; 102: 1033–1044.
- Singh D., Magnussen H., Kirsten A. et al. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25: 248–253.
- Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 450–504.
- Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003; 58: 659–664.
- Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1201–1208.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Profita M., Bonanno A., Montalbano A.M. et al. Beta2-long-acting and anticholinergic drugs control TGF  $\beta_1$ -mediated neutrophilic inflammation in COPD. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822: 1079–1089.
- Price D., Freeman D., Cleland J. et al. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20: 15–22.
- Lee J.Y., Rhee C.K., Jung K.S., Yoo K.H. Strategies for management of the early chronic obstructive lung disease. *Tuberc. Respir. Dis.* 2016; 79: 121–126.
- Avdeev S.N. A choice of optimal therapy for early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2009; 11: 27–31 (in Russian).
- 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.
- 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.
- Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 262–272.
- Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–715.
- Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000; 118: 656–664.
- Tantucci C., Modena D. Lung function decline in COPD. *Int. J. COPD*. 2012; 7: 95–99.
- O'Donnell D.E., Laveneziana P., Ora J. et al. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax*. 2009; 64: 216–223.
- Johansson G., Lindberg A., Romberg K. et al. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17: 169–175.
- Beeh K.M., Beier J., Buhl R. et al. Efficacy of tiotropium bromide (Spiriva) in patients with chronic-obstructive pulmonary disease (COPD) of different severities [Article in German]. *Pneumologie*. 2006; 60: 341–346.

Received November 29, 2016  
UDC 616.24-036.12-085.23

## Информация об авторах

Avdeev Sergey Nikolaevich – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)  
Aysanov Zaurbek Ramazanovich – д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru)

## Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Science, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)  
Aysanov Zaurbek Ramazanovich, MD, Professor, Head of Division of Clinical Physiology and Clinical Trials, Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru)