

Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации

А.А. Визель , ORCID: 0000-0001-5028-5276, e-mail: lordara@inbox.ru
И.Ю. Визель, e-mail: tatpulmo@mail.ru

Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является хроническим, экологически опосредованным заболеванием, проявляющимся бронхообструктивным синдромом, который полностью не обратим. **Целью** данного обзора было обобщение последних изменений в ведении этих больных, которые произошли в международных и отечественных руководящих документах. **Методы.** Был проведен анализ работ по проблеме ХОБЛ, доступных в электронных библиотеках E-Library и PubMed. **Результаты.** 2019 г. ознаменовался обновлением глобальной инициативы GOLD и внедрением в практику национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ. Наиболее значимыми положениями стали следующие: двойные бронходилататоры длительного действия являются основой терапии стабильной ХОБЛ; для назначения ИГКС нужны конкретные показания, и они не являются универсальными в лечении ХОБЛ; не все двойные бронходилататоры одинаковы — доказательная база у них пока неравнозначна. Анализ реальной практики показывает, что пока применение бронхолитиков короткого действия, ИГКС и тройной терапии остается избыточным. **Заключение.** Понимание ХОБЛ совершенствуется, выявляются наиболее уязвимые точки, проблемы, решение которых позволит сделать новые шаги к улучшению качества жизни этих больных и снижению смертности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, лечение, двойная бронходилатация

Для цитирования: Визель И.Ю., Визель А.А. Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации. *Медицинский совет.* 2019;(15):17-21. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-17-21.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Global initiative gold and national recommendations on the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the place of double bronchodilation

Aleksandr A.Vizel , ORCID: 0000-0001-5028-5276, e-mail: lordara@inbox.ru
Irina Yu.Vizel, e-mail: tatpulmo@mail.ru

Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, environmentally mediated disease manifested by broncho-obstructive syndrome, which is not completely reversible. **The purpose** of this review was to summarize the latest changes in the management of these patients, which occurred in international and domestic guidelines. **Methods.** The analysis of work on the problem of COPD, available in the E-Library and PubMed electronic libraries, was carried out. **Results.** The year 2019 was marked by the renewal of global GOLD initiatives and the implementation of national guidelines for the diagnosis and treatment of COPD in practice. The most significant provisions are the following: double long-acting bronchodilators are the main treatment for stable COPD; specific indications are needed for the administration of ICS and they are not universal in the treatment of COPD; not all double bronchodilators are the same – their evidence base is not yet equivalent. The analysis of real practice shows that the use of short-acting bronchodilators, ICS and triple therapy remains excessive. **Conclusion.** Understanding of COPD is improving, identifying the most vulnerable points, problems, the solution of which will make it possible to take new steps to improve the quality of life of these patients and reduce mortality.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, treatment, double bronchodilation

For citation: Vizel A.A., Vizel I.Yu. Global initiative gold and national recommendations on the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (copd): the place of double bronchodilation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(15):17-21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-17-21.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз. Так определяют нозологию, кодируемую МКБ-10, как J44, национальные клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России [1], и глобальная инициатива по ХОБЛ – GOLD-2017 [2].

Целью данного обзора было обобщение последних изменений в ведении этих больных, которые произошли в международных и отечественных руководящих документах. **Методы.** Был проведен анализ работ по проблеме ХОБЛ последних лет, доступных в электронных библиотеках E-Library и PubMed.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Простая на первый взгляд нозология, представляющая собой результат понимания болезни как сочетания хронического обструктивного бронхита и эмфиземы, следующих неразрывно друг за другом, порожденная чаще всего неразумным поведением человека – многолетним курением или вдыханием различных паров, дымов и пылей, – до сих пор не получила универсальной терапии, приводящей к обратному развитию патологического процесса. В конце 2018 г. Россия получила новую официальную версию клинических рекомендаций по ХОБЛ [1], а мир познакомился с пересмотром глобальной инициативы GOLD-2019 [3]. Частые пересмотры в стратификации больных ХОБЛ и терапевтических алгоритмов требуют от врачей постоянного переосмысления этого заболевания, но в то же время создают определенные трудности в сравнении больных, наблюдавшихся в разные периоды времени. Современные эпидемиологические данные также ведут к совершенствованию понимания ХОБЛ. При проведении большинства клинических исследований, на которых основаны доказательства действия современных лекарственных средств, среди критериев включения обычно были больные ХОБЛ в возрасте старше 40 лет со стажем курения более 10 пачкалет, и в этих исследованиях преобладали мужчины. Однако в недавно проведенном в Швеции исследовании было отмечено, что женщины, страдающие ХОБЛ, получали более интенсивную терапию, чаще пропускали работу по болезни [4]. В популяции больных ХОБЛ в Португалии 26% пациентов были некурящими, а сопоставление степеней тяжести по данным спирометрии от I до IV (9,9, 41,9, 35,0 и 13,2% соответственно) не совпадало с классификацией GOLD-2017 (23,1, 39,6, 2,3 и 35,0% от А до D) [5]. При анализе популяции больных ХОБЛ в Татарстане также было отмечено несоответствие больных по оценке тяжести при применении документов GOLD разных лет [6].

Метаморфозы изменений в стратификации пациентов в документах GOLD (2007–2011–2017) и влияния этих изменений на клиническую практику ведения больных ХОБЛ были проанализированы в Польше и в Канаде. Было проведено моделирование назначений лечения 500 пациентам ХОБЛ на основании алгоритмов GOLD 2007, 2011 и 2017 гг. пересмотра. При применении документа 2007 г. больным чаще могли быть назначены ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и бронходилататоры короткого действия (60,2 и 50% соответственно). По сравнению с алгоритмом GOLD-2007 частота использования бронхолитиков короткого действия при использовании алгоритма GOLD-2011 была почти в 8 раз меньше и более чем в 4 раза меньше при использовании алгоритма GOLD-2017. При каждом последующем пересмотре инициативы GOLD частота применения ИГКС достоверно снижалась. В соответствии с режимами, рекомендованными документами GOLD-2011 и GOLD-2017, преобладало применение бронхолитиков длительного действия из групп β_2 -агонистов (ДДБА – длительно действующие бета₂-адреномиметики) и мускариновых антагонистов (ДДАХ – длительно действующие антихолинергические) [7]. Анализ данных популяции больных ХОБЛ в Татарстане показал, что на выбор лечения (попадание пациента в группы ABCD) влияло наличие и отсутствие госпитализаций, которые далеко не всегда были следствием тяжелого обострения, как это предусматривает инициатива GOLD [6]. Наряду с фактором госпитализаций, глобальная инициатива GOLD никак не комментирует расчет должных величин параметров спирометрии. Эти формулы предложены и одобрены разными научными сообществами, и результаты расчетов могут приводить к изменению степени тяжести только при смене формулы расчета (например, при исследовании в динамике на разных приборах). В то же время главный функциональный диагностический признак ХОБЛ – соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ менее 0,7 после применения бронхолитика короткого действия – остается универсальным критерием, не зависимым от расчета должных величин.

Удобными и универсальными средствами первичной и последующей динамической оценки состояния больных ХОБЛ стали стандартные вопросники состояния больных (CAT) или степени выраженности одышки (mMRC) [1, 3]. Они вошли в национальные клинические рекомендации по ХОБЛ и, следовательно, в течение ближайших двух лет должны стать обязательными компонентами медицинских карт больных ХОБЛ. Врач должен понимать, что вопросники, заранее заполненные (отмеченные галочкой или крестиком) пациентом, сокращают время приема, стандартизируют сравнение состояния пациентов.

В 2019 г. свет увидел очередной пересмотр глобальной инициативы GOLD. В ней был сохранен принцип деления на группы ABCD, предложенный в 2017 г., однако в очередной раз была сменена концепция выбора лекарственной терапии. Теперь универсальный, единый подход к больным ХОБЛ рекомендован только на этапе стартовой терапии, на этом этапе применение ИГКС рассматривается только у тяжелых больных группы D. Дальнейшее

ведение больных различается у пациентов с сохраняющейся одышкой (арсенал лечения – бронхолитики длительного действия и ингаляционные стероиды) и у пациентов с частыми обострениями (арсенал дополнен рофлумиластом и азитромицином, в применении алгоритма присутствует оценка эозинофилов периферической крови) [3].

Вне зависимости от тяжести, от типа течения ХОБЛ и даже от фенотипа последний пересмотр глобальной инициативы на первое место в лекарственной терапии ставит бронхолитики длительного действия в виде монотерапии или в виде комбинации «ДДБА/ДДАХ». Не рекомендуется стартовать с тройной комбинации даже у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (больные группы D). В этой редакции GOLD впервые рекомендуется осуществлять выбор двойной бронходилатации внутри класса, что подтверждает положение, что не все двойные бронходилататоры и/или устройства доставки одинаково хорошо подходят для конкретного пациента. И наконец, при назначении лечения «наивному» пациенту комбинация «ИГКС/ДДБА» рекомендуется только пациентам группы D с эозинофилией крови ≥ 300 кл/мкл. Кроме того, в алгоритм добавлено понятие градации эозинофилии крови менее 100, 100–300 и более 300 кл/мкл, которое позволяет дифференцированно подойти к выбору терапии у пациентов с повторными обострениями. Таким образом, значительно снижена доля больных ХОБЛ, которым будет назначена гормональная терапия (по предварительным расчетам, не более 10%) [3].

Работа над национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению больных ХОБЛ ведется много лет. Одобренная научным советом Министерства здравоохранения Российской Федерации и опубликованная на сайте министерства последняя версия этих рекомендаций представляется наиболее лаконичной и приемлемой для применения врачами первичного звена. В ней обобщен большой опыт российских ученых и в то же время учтены все положения экспертов GOLD, основанные на тщательном метаанализе рандомизированных клинических исследований. Особенно ценно, что этот подход предусматривает не только поступательную, нарастающую по объему терапию, но и переоценку и модификацию терапии на разных ее этапах. Как и в международных инициативах, ведущее место в отечественных рекомендациях занимают бронхолитики длительного действия. В недавно опубликованной в международном журнале по ХОБЛ работе отечественных экспертов был очень четко прописан алгоритм назначения и отмены ИГКС при ХОБЛ, строго ограничивая показания к их применению при этой нозологии. Они отметили, что ИГКС при ХОБЛ не показаны вновь выявленным больным, больным с развитием нежелательных явлений на применение ИГКС и тем, у кого не было обострений в анамнезе [8].

Практическое применение бронхолитиков длительного действия начиналось с ДББА – салметерола и формотерола. Однако уже в то время отмечалось, что эффективность монотерапии салметеролом при ХОБЛ была недостаточной [9]. Большие надежды возлагались на комбина-

цию салметерола/флутиказона, с применением которого было проведено одно из крупнейших мультицентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) лечения ХОБЛ – TORCH. Но последующий тщательный ретроспективный анализ показал недостаточное влияние препарата на смертность больных ХОБЛ при повышении риска развития пневмонии [10]. Несмотря на быстроту наступления эффекта формотерола, монотерапия этим препаратом больных ХОБЛ также не стала «золотым стандартом» [11]. Более оптимистичны были результаты применения формотерола/будесонида – комбинация приводила к более значимому улучшению параметров спирометрии [12], однако добавление холиноблокатора тиотропия приводило к существенному снижению частоты обострений [13].

Первым 24-часовым бронхолитиком, вошедшим в широкую клиническую практику (а в России еще и в списки жизненно важных лекарственных средств и препаратов для лиц, имеющих инвалидность), стал тиотропия бромид. Его эффект при доставке через дозирующий порошковый ингалятор Хандихалер был доказан в мультицентровом 4-летнем (2004–2008) исследовании UPLIFT. Последующие ретроспективные анализы данных этого РКИ подтвердили эффективность и безопасность тиотропия бромида при ХОБЛ [14]. В 2011–2013 гг. было проведено сравнение двух лекарственных форм тиотропия бромида в двух дозировках и в разных средствах доставки – Хандихалер и Респимат. В нем было показано, что эти две лекарственные формы идентичны по частоте и времени наступления первого респираторного события, приведшего к госпитализации. Данное РКИ доказало, что этот бронхолитик эффективен в гетерогенной популяции пациентов ХОБЛ, включая тяжелую дыхательную недостаточность и нестабильную ХОБЛ [15]. В настоящее время в России бронхолитики длительного действия представлены рядом препаратов: бета₂-адреномиметики – 24-часового действия индакатерол, 12-часового действия – формотерол; холиноблокаторы – 24-часового действия гликопирроний и 12-часового – аклидиний.

Вполне логично, что следующим шагом в развитии терапии ХОБЛ стало одновременное применение бронхолитиков двух типов – ДДБА и ДДАХ. В реальной медицинской практике двойная бронходилатация короткого действия применяется более 40 лет в виде, например, сочетания ипратропия бромида с фенотеролом. Следует заметить, что и это сочетание может быть доставлено пациенту через безфреоновый инновационный ингалятор Респимат, что повышает эффективность бронходилатации [16].

Комплементарным к тиотропия бромиду бронхолитиком из группы бета₂-адреномиметиков длительного действия стал олодатерол, который в России в виде монотерапии ранее не применялся. В международных клинических исследованиях при ХОБЛ олодатерол показал преимущества в сравнении с плацебо и сходный бронхолитический профиль по эффективности и безопасности с тиотропия бромидом. Дополнительным по сравнению с тиотропием свойством олодатерола была быстрота наступления бронхолитического эффекта [17].

В настоящее время в национальные клинические рекомендации включены три препарата с 24-часовой двойной бронходилатацией: тиотропий/олодатерол с устройством Респимат, гликопирроний/индакатерол с устройством Бризхалер и умеклидиний/вилантерол с устройством Эллипта, а также двойной бронхолитик 12-часового действия аклидиний/формотерол с устройством Джелуэйр [1].

Тиотропий/олодатерол зарегистрирован и применяется для лечения ХОБЛ в России, США, Японии, Китае и ряде стран Евросоюза. Эффективность комбинации «тиотропий/олодатерол» 5/5 мкг при ХОБЛ была доказана в РКИ III и IV фазы, которые продолжались от 6 до 52 недель. Препарат улучшал легочную функцию в большей степени, чем каждый из его компонентов или плацебо на 12-й и 52-й неделе лечения. В 6-недельном РКИ тиотропий/олодатерол обеспечивал больший прирост легочной функции в течение 24 часов, чем каждый из компонентов, плацебо или применявшийся два раза в день флутиказон-пропионат/салметерол. Тиотропий/олодатерол проявил также достоверное положительное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, одышку, емкость вдоха, переносимость нагрузок и потребность в бронхолитиках короткого действия. Профиль безопасности тиотропия/олодатерола был сходным с каждым из компонентов. Все это позволило исследователям сделать вывод о том, что данная комбинация является эффективным вариантом поддерживающей терапии ХОБЛ, поскольку обеспечивает применение один раз в сутки двух веществ через одно устройство [18]. Значимость сочетания бета₂-адреномиметика с ДДАХ была доказана в международном РКИ, в котором была проведена оценка комбинации 5 мкг тиотропия с 2, 5 и 10 мкг олодатерола при ингаляциях с помощью Респимата. Пропорционально дозе олодатерола усиливался бронхолитический ответ на сочетание двух препаратов. Иначе говоря, дополнительный к тиотропию бронхолитический эффект олодатерола имел достоверную зависимость от дозы [19].

Доказательная база применения тиотропия/олодатерола посредством устройства Респимат в значительной степени основана на всеобъемлющей и согласованной программе клинических исследований TOVITO, в которых было оценено влияние этой комбинации на легочную функцию (РКИ TONADO, ENERGITO), качество жизни (OTEMPTO), переносимость физической нагрузки (PHYSACTO, TORRACTO и MORACTO) и частоту обострений (DINAGITO) у более чем 16 000 больных ХОБЛ [20].

Важным компонентом эффективной бронходилатации является улучшение гемодинамики. Пациент с тяже-

лой обструкцией значительную часть времени находится в состоянии повышенного внутригрудного давления, что обусловлено затрудненным выдохом. Повышенное внутригрудное давление затрудняет венозный возврат. Вполне логично ожидать, что снижение бронхиального сопротивления и внутригрудного давления должно благоприятно влиять на гемодинамику, если нет самостоятельной органической патологии миокарда. Этот факт был продемонстрирован в докладе на конференции Американского торакального общества в США, где комбинация тиотропия/олодатерола обладала достоверно лучшим влиянием на гемодинамику левого желудочка, чем салметерол/флутиказон¹.

При всех достижениях клинических фармакологов, при постоянном совершенствовании алгоритмов ведения больных ХОБЛ серьезным барьером к достижению стабильности течения заболевания являются приверженность пациентов назначениям врача и правильность использования устройств [1, 3, 21]. С другой стороны, важна приверженность врачей первичного звена международным рекомендациям. Так, в Италии было установлено, что больным с нетяжелым течением ХОБЛ назначенное лечение в 77,1% соответствовало глобальной инициативе GOLD, а при тяжелом течении – только в 46,7%. Дефицит приверженности рекомендациям GOLD в реальной клинической практике в Италии состоял в том, что тройная терапия ДДАХ + ДДБА/ИГКС была наиболее часто назначаемой на всех визитах исследования вне зависимости от частоты обострений в анамнезе [22]. Все это говорит о том, что даже при использовании такого совершенного устройства, как Респимат, крайне важна работа медицинских работников по обучению технике ингаляций, партнерские отношения «врач – больной», которые обеспечат не покорное следование указаниям доктора, а осознанную приверженность назначенной терапии и поведенческим рекомендациям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ постоянно обновляемых клинических рекомендаций и итогов клинических исследований показал, что понимание ХОБЛ совершенствуется, выявляются наиболее уязвимые точки, проблемы, решение которых позволяет сделать новые шаги к улучшению качества жизни этих больных и снижению смертности.



Поступила / Received 18.06.2019
Отрецензирована / Review 16.07.2019
Принята в печать / Accepted 19.07.2019

¹ Herth F.J. et al., ATS 2019; A3308.

Список литературы / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российское респираторное общество. *Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации*. 2018. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskaja-obstruktivnaja-bolezni-legkikh-utv-minzdravom-rossii/>
2. Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Respiratory Society. *Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines*. 2018. (In Russ.) Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskaja-obstruktivnaja-bolezni-legkikh-utv-minzdravom-rossii/>
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Revised 2017. Available at: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>

3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2019. Available at: www.goldcopd.com.
4. Åberg J, Hasselgren M, Montgomery S, Lisspers K, Stållberg B, Janson C, Sundh J. Sex-related differences in management of Swedish patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;(14):961-969. doi: 10.2147/COPD.S193311.
5. Duarte-de-Araújo A, Teixeira P, Hespanhol V, Correia-de-Sousa J. Characterisation of morbidity in a COPD hospital cohort. *Pulmonology*. 2019;25(4):200-207. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.02.010.
6. Салахова И.Н., Вафина А.Р., Визель И.Ю., Визель А.А., Ильинский В.И., Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З. Перераспределение больных хронической обструктивной болезнью легких в соответствии с изменениями классификации глобальной инициативы GOLD. *Фарматека*. 2018;(8):66-71. doi: 10.18565/pharmateca.2018.8.66-71.
- Salakhova I.N., Vafina A.R., Vazel I.Yu., Vazel A.A., Ilyinsky V.I., Shakirova G.R., Kudryavtseva E.Z. Redistribution of patients with chronic obstructive pulmonary disease in accordance with changes in gold global initiative classification. *Pharmateca = Farmateka*. 2018;(8):66-71. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2018.8.66-71.
7. Brożek G.M., Nowak M., Zejda J.E., Jankowski M., Lawson J., Pierzchała W. Consequences of changing the GOLD reports (2007-2011-2017) on the treatment regimen of patients with COPD. *COPD*. 2019;16(1):1-7. doi: 10.1080/15412555.2019.1615872.
8. Avdeev S., Aisanov Z., Arkhipov V., Belevskiy A., Leshchenko I., Ovcharenko S., Shmelev E., Miravitles M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019;14:1267-1280. doi: 10.2147/COPD.S207775.
9. Grove A., Lipworth B.J., Reid P., Smith R.P., Ramage L., Ingram C.G., Jenkins R.J., Winter J.H., Dhillon D.P. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1996;51(7):689-693. doi: 10.1136/thx.51.7.689.
10. Vaz Fragoso C.A., Gill T.M., Leo-Summers L.S., Van Ness P.H. Re-evaluation of combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2019;(151):27-34. doi: 10.1016/j.rmed.2019.03.020.
11. Rabe K.F., Ukena D., Magnussen H. Long-acting beta(2)-adrenoceptor agonists for asthma and COPD. *Med Klin (Munich)*. 1997;92(5):44-49. doi: 10.1007/BF03041980.
12. Cazzola M., Santus P., Di Marco F., Carlucci P., Mondoni M., Matera M.G., Centanni S. Onset of action of formoterol/budesonide in single inhaler vs. formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2004;17(3):121-125. doi: 10.1016/j.pupt.2004.01.001.
13. Welte T. Optimising treatment for COPD – new strategies for combination therapy. *Int. J. Clin. Pract*. 2009;63(8):1136-1149. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02139.x.
14. Callejas González F.J., Genovés Crespo M., Cruz Ruiz J., Godoy Mayoral R., Agustín Martínez F.J., Martínez García A.J., Tàrraga López P.J. UPLIFT study – understanding potential long-term impacts on function with tiotropium - and sub-analyses. Bibliographic resume of the obtained results. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(9):1023-1033. doi: 10.1080/17476348.2016.1188693.
15. Spila-Alegiani S., Trotta F., Da Cas R., Rossi M., Venegoni M., Traversa G. Comparative effectiveness of two tiotropium formulations: a retrospective cohort study. *COPD*. 2018;15(5):418-423. doi: 10.1080/15412555.2018.1554032.
16. Brand P, Hederer B, Austen G, Dewberry H, Meyer T. Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):763-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2650591/>
17. Deeks E.D. Olodaterol: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2015;75(6):665-673. doi: 10.1007/s40265-015-0371-4.
18. Blair H.A. Tiotropium/Olodaterol: A review in COPD. *Drugs*. 2019;79(9):997-1008 doi: 10.1007/s40265-019-01133-w.
19. Maltais F., Hamilton A., Voß F., Maleki-Yazdi M.R. Dose determination for a fixed-dose drug combination: A phase II randomized controlled trial for tiotropium/olodaterol versus tiotropium in patients with COPD. *Adv Ther*. 2019;36(4):962-968. doi: 10.6084/m9.figshare.7713635.
20. Russell R.E.K. What Does the TOVITO Programme Tell Us about How We Can Manage COPD? *Turk Thorac J*. 2018;19(4):216-219. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.182609.
21. Corsico A.G., Braido F., Contoli M., Di Marco F., Rogliani P., Scognamiglio C., Olivi I., Santus P., Scichilone N., Lazzaro C. Healthcare costs of the SATisfaction and adherence to COPD treatment (SAT) study follow-up. *Respir Med*. 2019;(153):68-75. doi: 10.1016/j.rmed.2019.05.017.
22. Scalone G., Nava S., Ventrella F., Bussoli G., Catapano G.A., Pennisi A., Dadduzio F., Schino P., Pela R., Bartzaghi M., Morini P., Porpiglia A., Muscianisi E.; Mistral study group. Pharmacological approach and adherence to treatment recommendations in frequently and non-frequently exacerbating COPD patients from Italy: MISTRAL – The prospective cohort, observational study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;53:68-77. doi: 10.1016/j.pupt.2018.09.001.

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195 447; e-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Vazel, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Phthisiopulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; SPIN-kod: 5918-5465; Author ID: 195 447; e-mail: lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vazel, Dr. of Sci. (Med.), Professor of RANH, Associate Professor of Chair for Phthisiopulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «Central Research Institute of Tuberculosis»; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; e-mail: tatpulmo@mail.ru