

## **ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ПУТЬ К ДВОЙНОЙ БРОНХОДИЛАТАЦИИ (заключение совета экспертов Приволжского федерального округа России)**

**ШМЕЛЕВ ЕВГЕНИЙ ИВАНОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. 8-499-785-90-01, e-mail: eishmelev@mail.ru

**ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-3960-830X](https://orcid.org/0000-0002-3960-830X), докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. 8-846-260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ**, ORCID ID : [orcid.org/0000-0001-5028-5276](https://orcid.org/0000-0001-5028-5276), докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой физиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-987-296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

**ЗАГИДУЛЛИН ШАМИЛЬ ЗАРИФОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. +7-917-442-48-63, e-mail: zshamil@inbox.ru

**КАРОЛИ НИНА АНАТОЛЬЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел. +7-845-249-14-37, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com

**МИШЛАНОВ ВИТАЛИЙ ЮРЬЕВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, тел. +7-950-467-76-96, e-mail: permmed@hotmail.com

**ФАССАХОВ РУСТЭМ САЛАХОВИЧ**, SCOPUS Author ID : 6507842427, докт. мед. наук, профессор ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18, тел. +7-987-296-19-28, e-mail: farrus@mail.ru

**ХАМИТОВ РУСТЭМ ФИДАГИЕВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

**ВАВАШКИНА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСЕЕВНА**, врач-пульмонолог медицинского реабилитационного отделения ГБУ РМЭ «Медсанчасть № 1 г. Йошкар-Олы», Россия, 424000, Йошкар-Ола, ул. Водопроводная, 83б, тел. +7-905-008-24-42, e-mail: pulmonolog.rme@yandex.ru

**ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры физиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-903-388-71-64, e-mail: tatpulmo@mail.ru

**ВОРОБЬЕВА НАТАЛИЯ БОРИСОВНА**, врач-пульмонолог Медицинского центра «Танар» г. Набережные Челны, Россия, 423800, Набережные Челны, бульвар Юных Ленинцев, 3а (27/22а), тел. +7-917-294-73-15, e-mail: nataliavorobeva61@mail.ru

**КУЛБАИСОВ АМИРЖАН МАГАЖАНОВИЧ**, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением ГАУЗ «Оренбургская ОКБ № 2», Россия, 460000, Оренбург, ул. Невельская, 24, тел. 8-903-360-89-74, e-mail: kul60@yandex.ru

**КОСТИНА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Россия, 440060, Пенза, ул. Стасова, 8а, тел. +7-905-367-58-14, e-mail: elena-kostina-br@rambler.ru

**КУНЯЕВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, Республика Мордовия, 430005, Саранск, ул. Большевикская, 68, тел. +7-927-175-53-18, e-mail: kunya\_eva@mail.ru

**ПАВЛОВ ПЕТР ИВАНОВИЧ**, зав. пульмонологическим отделением Республиканской клинической больницы Минздрава Чувашской Республики, Россия, 428018, Чебоксары, Московский проспект, 9, тел. +7-927-854-72-24, e-mail: pi\_pavlov@mail.ru

**ПЕСКОВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины ГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Россия, 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, тел. +7-903-320-17-11, e-mail: abp\_sim@mail.ru

**ПОСТНИКОВА ЛАРИСА БОРИСОВНА**, докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней, руководитель Городского пульмонологического консультативного центра ГБУЗ НО «Городская больница № 28», Россия, 603035, Нижний Новгород, ул. Чаадаева, 7, тел. 8-910-390-64-37, e-mail: plbreath@mail.ru

**СТАРОДУБЦЕВА ОКСАНА ИВАНОВНА**, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР», Россия, 426039, Ижевск, Воткинское шоссе, 57, тел. +7-912-458-70-56, e-mail: staroduboksan@mail.ru

**СУШЕНЦОВ ВАДИМ ГЕННАДЬЕВИЧ**, зав. пульмонологическим отделением ГБУ РМЭ «Медсанчасть № 1», Россия, 424037, Йошкар-Ола, ул. Водопроводная, 83б, тел. +7-937-939-38-32, e-mail: vadiksushentsov@mail.ru  
**ФАРХУТДИНОВ УСМАН РАУЛЬЕВИЧ**, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-917-431-00-66, e-mail: babe@bk.ru

**Реферат. Цель** — обобщение мнения специалистов в области респираторной медицины, работающих в Приволжском федеральном округе (ПФО), о новом подходе к терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в виде применения фиксированной комбинации двух бронхолитиков длительного действия разных фармакологических классов. **Материал и методы.** Метод достижения согласия: встреча экспертов ПФО и федерального эксперта, обсуждение проблемы, разработка согласительной резолюции с достижением консенсуса в режиме online. **Результаты и их обсуждение.** Была выработана резолюция относительно места двойной бронходилатации в общем и в отношении комбинации тиотропий/олодатерол (Т/О) в частности. Была подтверждена позиция тиотропия как стандарта базисной терапии ХОБЛ для применения у всех категорий пациентов. Эксперты пришли к согласию относительно того, что фиксированная комбинация двух бронходилататоров длительного действия (Т/О) снижает риск обострений ХОБЛ и обладает значительными преимуществами перед монотерапией тиотропием или олодатеролом по влиянию на бронхиальную обструкцию, гиперинфляцию легких, одышку и качество жизни у больных ХОБЛ II—IV степени тяжести. Выраженные клинические преимущества Т/О перед тиотропием наблюдаются уже в самом начале терапии (начиная со II степени тяжести). **Заключение.** Комбинация Т/О сопоставима по безопасности с монотерапией тиотропием. Данная комбинация включена в международные и российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ. Она показана пациентам с выраженными симптомами и низким риском обострений (категория В), а также пациентам с высоким риском обострений (категории С и D). Наибольший клинический эффект в виде облегчения одышки, сохранения активности и улучшения качества жизни достигается при раннем назначении Т/О, начиная со степени GOLD II. **Ключевые слова:** ХОБЛ, двойная бронходилатация, тиотропий, олодатерол.

**Для ссылки:** Оптимизация лечения ХОБЛ: путь к двойной бронходилатации (заключение совета экспертов Приволжского федерального округа России) / Е.И. Шмелев, А.В. Жестков, А.А. Визель [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 3. — С.82—89.

## OPTIMIZATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE TREATMENT: THE WAY TO DOUBLE BRONCHODILATION (conclusion of the expert council of the Volga federal district of Russia)

**SHMELEV EVGENY I.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of differential diagnosis pulmonary tuberculosis and extracorporeal therapies of Central Research Institute of Tuberculosis, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-903-192-32-74, e-mail: eishmelev@mail.ru

**ZHESTKOV ALEXANDER V.**, ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3960-830X, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya str., 89, tel. +7-846-260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**VIZEL ALEXANDER A.**, ORCID ID : orcid.org/0000-0001-5028-5276, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-987-296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

**ZAGIDULLIN SHMAMIL Z.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of propedeutic internal diseases of Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. +7-917-442-48-63, e-mail: zshamil@inbox.ru

**KAROLI NINA A.**, D. Med. Sci., professor of the Department of hospital therapy of Saratov State Medical University, Russia, 410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112, tel. +7-845-249-14-37, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com

**MISHLANOV VITALIY YU.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of propedeutic internal diseases № 1 of Perm State Medical University, Russia, 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26, tel. +7-950-467-76-96, e-mail: permmed@hotmail.com

**FASSAKHOV RUSTEM S.**, SCOPUS Author ID : 6507842427, D. Med. Sci., professor of Kazan (Federal) State University, Russia, Kazan, Kremlevskaya str., 18, tel. +7-987-296-19-28, e-mail: farrus@mail.ru

**KHAMITOV RUSTEM F.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal diseases № 2 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

**VAVASHKINA EKATERINA A.**, pulmonologist of Medical station № 1 of Ioshkar-Ola, Russia, 424000, Ioshkar-Ola, Vodoprovodnaya str., tel. +7-905-008-24-42, e-mail: pulmonolog.rme@yandex.ru

**VIZEL IRINA YU.**, C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-903-388-71-64, e-mail: tatpulmo@mail.ru

**VOROBIOVA NATALIYA B.**, pulmonologist of Medical center «Tanar», Russia, 423800, Naberezhnie Chelni, Young Lenintsev ave., 3a (27/22a), tel. +7-917-294-73-15, e-mail: nataliavorobeva61@mail.ru

**KULBAISOV AMIRZHAN M.**, C. Med. Sci., Head of the Department of pulmonology of Orenburg Regional Clinical Hospital № 2, Russia, 460000, Orenburg, Nevelskaya str., 24, tel. +7-903-360-89-74, e-mail: kul60@yandex.ru

**KOSTINA ELENA M.**, D. Med. Sci., professor of the Department of allergology and immunology of Penza Medical Refresher Institute, Russia, 440060, Penza, Stasov str., 8a, tel. +7-905-367-58-14, e-mail: elena-kostina-br@rambler.ru

**KUNYAEVA TATIANA A.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of outpatient therapy with the course of public health and health organization of National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, 430005, Saransk, Bolshhevistskaya str., 68, tel. +7-927-175-53-18, e-mail: kunya\_eva@mail.ru

**PAVLOV PETR I.**, Head of the Department of pulmonology of Republican Clinical Hospital of Ministry of Health of the Chuvash Republic, Russia, 428018, Cheboksari, Moskovskiy ave., 9, tel. +7-927-854-72-24, e-mail: pi\_pavlov@mail.ru

**PESKOV ANDREW B.**, D. Med. Sci., professor of the Department of postgraduate education and family medicine of Ulyanovsk State University, Russia, 432017, Ulyanovsk, Tolstoy str., 42, tel. +7-903-320-17-11, e-mail: abp\_sim@mail.ru

**POSTNIKOVA LARISA B.**, D. Med. Sci, associate professor, professor of the Department of internal diseases, Head of Municipal Pulmonology Advisory Center of City Hospital № 28, Russia, 426039, Nizhny Novgorod, Chaadaev str., 7, tel. 8-910-390-64-37, e-mail: plbreath@mail.ru

**STARODUBTSEVA OKSANA I.**, C. Med. Sci, Head of the Department of pulmonology of the First Republic Clinical Hospital of Ministry of Health of Udmurtia, Russia, 426039, Izhevsk, Votkinskoe shosse, 57, tel. +7-912-458-70-56, e-mail: staroduboksan@mail.ru

**SUSHENTSOV VADIM G.**, Head of the Department of pulmonology of Medical station № 1 of Ioshkar-Ola, Russia, 424000, Ioshkar-Ola, Vodoprovodnaya str., 83b, tel. +7-937-939-38-32, e-mail: vadiksushentsov@mail.ru

**FARKHUTDINOV USMAN R.**, D. Med. Sci., professor of the Department of internal diseases of Bashkir State Medical University, Head of the Department of pulmonology of City Clinical Hospital № 21, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. +7-917-431-00-66, e-mail: babe@bk.ru

**Abstract. Aim.** To summarize the opinions of experts in respiratory medicine on a new approach in COPD treatment using dual bronchodilation with LAMA/LABA fixed dose combination (FDC). **Material and methods.** A collaborative analysis of randomized clinical trials data and real practice experience has been performed. **Results and conclusions.** Based on discussion the consensus about LAMA/LABA FDC and tiotropium/olodaterol (T/O) FDC role in COPD treatment was developed by the experts. The role of tiotropium as a standard treatment for all the COPD patients' categories has been endorsed. Based on existing data conclusion has been developed that T/O FDC reduce COPD exacerbation rate and have significant advantages in effects on bronchial obstruction, lung hyperinflation, dyspnea and quality of life in COPD patients stages II—IV. Pronounced clinical advantages of T/O in comparison with tiotropium can be observed from stage II of COPD. **Conclusion.** The T/O combination has comparable safety with tiotropium monotherapy and placebo. T/O is indicated for patients with low risk and higher symptom burden (category B), as well as for patients with a high risk of exacerbations (categories C and D).

**Key words:** COPD, double bronchodilation, tiotropium, olodaterol.

**For reference:** Shmelev EI, Zhestkov AV, Vizel AA et al. Optimization of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatment: the way to double bronchodilation (conclusion of the expert council of the Volga Federal District of Russia). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (3): 82—89.

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — предотвратимое и курательное заболевание, характеризующееся постоянным ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенной хронической воспалительной реакцией дыхательных путей и легких в ответ на контакт с вредными частицами и газами.

**Актуальность проблемы.** Широкая распространенность курения, других причин загрязнения вдыхаемого воздуха привело к тому, что ХОБЛ еще в 2008 г. вошла в пятерку лидирующих причин летальности в США [1]. При изучении распространенности ХОБЛ в 12 регионах России в период 2010—2011 гг. среди лиц с клиническими симптомами и по результатам проведенной спирометрии доля больных ХОБЛ составила 21,8%. При экстраполяции на общую популяцию населения эта величина составила 15,3% [2].

**Анализ литературных данных.** Оказание медицинской помощи больным ХОБЛ в России регламентируется клиническими рекомендациями, подготовленными экспертами Российского респираторного общества (РРО), согласно которым построение клинического диагноза согласуется с инициативой GOLD:

- степень тяжести нарушения бронхиальной проходимости (I — легкая, II — среднетяжелая, III — тяжелая, IV — крайне тяжелая);

- выраженность клинических симптомов: выраженные ( $CAT \geq 10$ ,  $mMRC \geq 2$ ,  $CCQ \geq 1$ ), невыраженные ( $CAT < 10$ ,  $mMRC < 2$ ,  $CCQ < 1$ );

- частота обострений: редкие (0—1), частые ( $\geq 2$  или  $\geq 1$ ) и требующие госпитализации;

- оценка фенотипа (если возможно) сопутствующих заболеваний [3].

Согласно рекомендациям экспертов GOLD, начиная с 2011 г. лечебные подходы помимо тяжести

обструктивных нарушений определяются выраженностью симптомов (значимостью их для пациента), частотой и тяжестью обострений. При этом должны учитываться сопутствующие заболевания, особенно сердечно-сосудистые, значимо влияющие на выживаемость пациентов, а также склонность к тревоге и депрессиям, которые снижают приверженность больных к лечению [4].

Проведенное международное исследование продемонстрировало различия в понимании врачами первичного звена важности указанных отправных точек диагностики ХОБЛ. Так, во многих странах наиболее значимым для диагностики ХОБЛ, а значит, в большей степени определяющим лечебную тактику, явилась верификация симптомов заболевания (одышки и кашля) при меньшей значимости спирометрической характеристики вентиляционных нарушений и важности анамнеза обострений ХОБЛ [5].

В настоящее время растет понимание ХОБЛ как заболевания с круглосуточным проявлением симптомов. Это подтвердило исследование ASSESS, по данным которого 90,5% пациентов отмечали респираторные симптомы в любое время суток, при том что пациенты с ночными симптомами имели значительно более выраженную одышку, худшее качество жизни и с большей вероятностью имели утренние симптомы [6]. Доказано также, что утренние симптомы особенно значимы для трудоспособных пациентов с ХОБЛ. Они определяют их дневное самочувствие, влияют на частоту применения препаратов по потребности и частоту обострений [7].

Таким образом, новая терапевтическая стратегия должна обязательно учитывать актуальность круглосуточного контроля симптомов ХОБЛ, обеспечивать быстрое начало действия препаратов, уменьшать частоту обострений заболевания, замедлять долгосрочное ухудшение вентиляционной функции легких

пациента, вызывать минимум побочных эффектов; отсутствие негативного влияния на сопутствующую патологию должно улучшать качество жизни пациентов и в конечном итоге — долгосрочную их выживаемость.

Основу терапии всех фенотипов заболевания составляет применение бронходилататоров длительного действия — антихолинергических (ДДАХ) и  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) [4]. Выбор стартовой терапии больного ХОБЛ должен учитывать патогенетические и клинические аспекты. Среди патогенетических факторов важнейшим является преобладающий механизм обструкции дыхательных путей. Многие авторы отдают предпочтение М-холинолитикам как препаратам, подавляющим образование избыточного бронхиального секрета, предупреждающим сокращение гладкомышечных клеток, устраняющим гиперинфляцию. М-холинорецепторы расположены преимущественно в дыхательных путях крупного и среднего калибра.  $\beta_2$ -адренорецепторы представлены на гладкомышечных клетках средних и мелких дыхательных путей. Эффективность холинолитиков зависит также от соотношения их аффинности к  $M_2$ - и  $M_3$ -холинорецепторам, с учетом положительного эффекта преобладающей аффинности к  $M_3$ -рецепторам [8].

Путь к пониманию преимущества двойной бронходилатации длительного действия шел через сравнение препаратов как внутри фармакологических групп, так и между ними. Рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные сравнению ДДБА и ДДАХ (Inhance, Intensity, Invigorate, РОЕТ-COPD и др.), с одной стороны, демонстрируют умеренное достоверное преимущество индакатерола перед тиотропием в способности увеличивать объем форсированного выдоха ( $ОФВ_1$ ) у больных ХОБЛ в конце 12-недельного периода наблюдения [9, 10, 11], а также снижать потребность больных в применении короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов в режиме «по требованию» [12]. С другой стороны, тиотропий проявил превосходство над индакатеролом в снижении числа обострений заболевания на 29% [13]. В исследовании РОЕТ-COPD тиотропий превзошел сальметерол в способности снизить риск тяжелых обострений ХОБЛ на 28%, продемонстрировал увеличение времени до первого обострения (снижение риска на 17%), уменьшение общей частоты обострений на 11% и частоты тяжелых обострений в течение года на 27% по отношению к периоду, предшествующему активной фазе исследования [14].

За последние годы появилось несколько новых препаратов, блокирующих  $M_3$ -холинорецепторы: аклидиний (применяется 2 раза в день), гликопирроний, умеклидиний (назначаются 1 раз в сут). В 2015 г. был опубликован один из самых крупных метаанализов по изучению сравнительной эффективности различных ДДАХ, обобщивший 24 исследования у 21311 пациентов с ХОБЛ. По результатам метаанализа аклидиний, гликопирроний, тиотропий и умеклидиний продемонстрировали благоприятные результаты по сравнению с плацебо по влиянию на  $ОФВ_1$  через 12 нед [среднее изменение показателя

(95% ДИ) соответственно: 101,40 мл, 117,20 мл, 114,10 мл, 136,70 мл; через 24 нед — 128,10 мл, 135,80 мл, 106,40 мл, 115,00 мл; SGRQ через 24 нед — -4,60, -3,14, -2,43, -4,69; индекс одышки TDI через 24 нед — 1,00, 1,01, 0,82, 1,00] [15].

Новые антихолинергические препараты длительного действия (аклидиний, гликопирроний, умеклидиний), по-видимому, оказывают сходное с тиотропием действие на функцию легких и одышку, однако эксперты GOLD отметили, что намного меньше данных известно относительно их влияния на другие исходы [4].

Отечественные авторы отметили, что применение ингаляционных глюкокортикостероидных средств (ИГКС) в первый год после выявления ХОБЛ сопровождалось улучшением  $ОФВ_1$ , но при дальнейшем наблюдении динамика была слабее (7—8 лет наблюдения), чем у получавших только бронхолитические препараты [16]. Это созвучно современной позиции по ХОБЛ, когда применение ИГКС ограничено отдельными фенотипами этого заболевания.

Эксперты GOLD пришли к соглашению, что комбинирование бронхолитиков различных фармакологических классов длительного действия более эффективно и безопасно по сравнению с увеличением доз отдельных бронхолитиков [4]. В новой редакции программы GOLD-2016 впервые появляется новый длительно действующий комбинированный бронхолитик тиотропий/олодатерол (Т/О). Этому предшествовали многочисленные клинические исследования нового препарата.

Возможность однократного назначения препарата в сочетании с быстрым началом действия и сохранением клинического эффекта в течение суток способствовала высокой приверженности пациентов. В течение 5 мин после ингаляции первой дозы прирост  $ОФВ_1$  составил 137 мл для тиотропия/олодатерола, тогда как для тиотропия (5 мкг) — 58 мл ( $p < 0,0001$ ) [17]. В исследовании Vivacito, в котором детально изучалось влияние комбинации тиотропий/олодатерол на функцию легких, было продемонстрировано выраженное положительное влияние на  $ОФВ_1$  [прирост максимального в течение суток  $ОФВ_1$  составил 411 мл, минимального (на спаде активности препарата, перед приемом очередной дозы) — 201 мл, что достоверно больше по сравнению с монотерапией тиотропием и олодатеролом ( $p < 0,0001$ )]. Динамика минимального  $ОФВ_1$  (201 мл при исходном среднем значении 1553 мл) существенно превысила порог минимальных клинически значимых различий для больных ХОБЛ (5—10% от исходного значения) [18].

По данным исследований ОТЕМТО®1 и 2, улучшение легочной функции (по  $ОФВ_1$ ,  $AUC_{0-3}$ ) также было достоверно выше в группе пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, получавших в течение 12 нед тиотропий/олодатерол по сравнению с группой монотерапии тиотропием ( $p < 0,0001$ ). Все это определяло более значимое улучшение качества жизни по данным опросника госпиталя Св. Георгия в группе пациентов на исследуемой комбинированной терапии, причем данное улучшение превысило порог клинической значимости [19].

В исследованиях TONADO® 1 и 2 пациенты, получавшие на протяжении 52 нед тиотропий/олодатерол, также демонстрировали значимое улучшение легочной функции по сравнению с пациентами, получавшими мототерапию тиотропием или олодатеролом ( $p < 0,0001$ ), что определило значимое снижение потребности в симптоматических препаратах в группе тиотропий/олодатерол по сравнению с группой тиотропия, причем различие сохранялось и даже возрастало к 52-й нед лечения. Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений была в пределах ожидаемого диапазона и была сбалансирована между группами лечения, что дополнительно продемонстрировало высокую безопасность комбинированной терапии тиотропием/олодатеролом [17].

Наиболее выраженные изменения респираторной и сердечно-сосудистой систем, формирование ограничений физической активности и образа жизни, обусловленное заболеванием, происходят при ранних степенях тяжести ХОБЛ [20]. В то же время именно на ранних стадиях существует возможность обратного развития этих изменений. Для исследований OTEMTO® и TONADO® был проведен субанализ, в котором отдельно оценивали влияние комбинации тиотропий/олодатерол у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести. В OTEMTO® 1 и 2 было показано, что облегчение одышки у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ на 12-й нед лечения в группе тиотропий/олодатерол было клинически значимым, причем различие по сравнению с группой монотерапии тиотропием составило 43%. Улучшение качества жизни у пациентов данной группы, также как у пациентов с тяжелым течением, было не только статистически, но и клинически значимым (более 4 баллов по шкале SGRQ) [19]. Целесообразность назначения комбинации со старта терапии ХОБЛ, в том числе и у пациентов со средней степенью тяжести бронхиальной обструкции, была подтверждена и при проведении post-hoc-анализа исследований TONADO® 1 и 2. Ferguson et al. было показано, что комбинация тиотропий/олодатерол 5/5 мкг вызывала лучший бронходилатационный ответ на терапию, чем монотерапия отдельными компонентами во всех проанализированных группах. Комбинация эффективна независимо от возраста, тяжести заболевания и предшествующей терапии бронхолитиками или ингаляционными кортикостероидами. Изменения  $ОФВ_1$  по сравнению с исходным уровнем наиболее выражено было у пациентов с менее тяжелым течением заболевания (средней степени тяжести), что подтверждает правильность выбора препарата со старта терапии [21].

В настоящее время одобрены к применению и в то же время широко изучаются в реальной практике 4 комбинации ДДБА/ДДАХ — тиотропий/олодатерол, гликопироний/индакатерол, умеклидиний/вилантерол и аклидиний/формотерол. Все они показали свои преимущества по сравнению с монотерапией каждым из бронхолитиков по эффективности при отсутствии суммы побочных эффектов каждого компонента. Однако прямых сопоставлений этих препаратов пока не проведено, а косвенные срав-

нения теряют значимость ввиду несопоставимости исследованных групп [22].

Комбинацию тиотропий/олодатерол 5/5 мкг в ряду других выделяют данные по воздействию препарата на гиперинфляцию легких, которая, по современным данным, в большей степени, чем показатели бронхиальной обструкции, определяет выраженность симптомов и прогноз заболевания [23, 24]. В исследовании Vivacito терапия фиксированной комбинацией тиотропий/олодатерол привела к достоверному уменьшению функциональной остаточной емкости (–547 мл) по сравнению с плацебо (–52 мл), олодатеролом (–435 мл) и тиотропием (–431 мл) через 2 ч 30 мин после ингаляции с сохранением достоверности различий через 22 ч 30 мин. Остаточный объем легких в результате терапии комбинацией тиотропий/олодатерол уменьшился более чем на 600 мл по сравнению с плацебо через 2 ч 30 мин после ингаляции и более чем на 350 мл через 22 ч 30 мин. Теми же авторами с применением бодиплетизмографии было изучено влияние другой комбинации ДДБА/ДДАХ, при этом было продемонстрировано лучшее действие на остаточный объем по сравнению с плацебо, но не по сравнению с тиотропием [23].

В настоящее время большая программа РКИ III фазы TOViTO, в которой тиотропий/олодатерол применялся во всем мире более чем у 15 000 пациентов с различными уровнями тяжести ХОБЛ, показала эффективность и безопасность этого сочетания в качестве поддерживающей терапии больных ХОБЛ от среднетяжелого до крайне тяжелого течения [25]. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать комбинированную терапию тиотропием/олодатеролом в качестве стартовой у пациентов с выраженными симптомами (группы В и D) и/или с тяжелыми обструктивными нарушениями ( $ОФВ_1 < 50\%$  от д.в.) (группы С и D). При этом у пациентов с минимальными симптомами и нетяжелыми вентиляционными нарушениями (группа А) возможна стартовая терапия тиотропием.

При назначении бронхолитика больному с бронхообструктивным синдромом важно учитывать скорость вдоха, которую может развить пациент во время ингаляции препарата, способность координации вдоха и точности в подготовке устройства-ингалятора к доставке лекарства. С этой точки зрения оригинальное устройство «Респимат» относится к устройствам с наилучшими параметрами как с точки зрения врачей, так и пациентов [26, 27].

Анализ литературы и обсуждение результатов этого анализа группой специалистов, являющихся соавторами данной публикации, позволил выработать следующие **выводы**:

1. Тиотропий является стандартом базисной терапии ХОБЛ и рекомендуется для применения у всех категорий пациентов. Тиотропий уменьшает частоту обострений ХОБЛ в большей степени, чем  $\beta_2$ -агонисты длительного действия и не уступает комбинациям ИГКС/ДДБА. Тиотропий снижает риск смерти у больных ХОБЛ от всех причин и уменьшает скорость снижения  $ОФВ_1$  у пациентов с ХОБЛ II степени тяжести.

2. ИГКС следует применять у больных ХОБЛ с частыми неинфекционными обострениями и при недостаточной эффективности терапии бронходилататорами длительного действия, а также при сочетании с бронхиальной астмой. В остальных случаях ИГКС не замедляют прогрессирование ХОБЛ, но повышают риск нежелательных эффектов, в том числе пневмонии. Неоправданная терапия ИГКС может способствовать более быстрому снижению ОФВ<sub>1</sub>.

3. Фиксированная комбинация двух бронходилататоров длительного действия тиотропий/олодатерол (Т/О) снижает риск обострений ХОБЛ и обладает значительными преимуществами перед монотерапией тиотропием или олодатеролом по влиянию на бронхиальную обструкцию, гиперинфляцию легких, одышку и качество жизни у больных ХОБЛ II—IV степени тяжести.

4. На ранних стадиях ХОБЛ происходит наиболее быстрое падение ОФВ<sub>1</sub> и развитие гиперинфляции легких, что приводит к одышке при физической нагрузке и уменьшению физической активности. Максимальная бронходилатация уже в самом начале терапии влияет на механизмы прогрессирования ХОБЛ и позволяет сохранить физическую активность пациентов. Выраженные клинические преимущества Т/О перед тиотропием наблюдаются уже в самом начале терапии (начиная со II степени тяжести). Комбинация Т/О сопоставима по безопасности с монотерапией тиотропием.

5. Комбинация Т/О выпускается в ингаляционном устройстве Респимат, обеспечивающем высокую легочную депозицию независимо от тяжести бронхиальной обструкции. Применение ингалятора «Респимат» способствует повышению безопасности лечения, уменьшает риск ошибок при использовании средства доставки и увеличивает приверженность к терапии.

6. Комбинация Т/О включена в международные и российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ. Она показана пациентам с выраженными симптомами и низким риском обострений (категория В), а также пациентам с высоким риском обострений (категории С и D). Наибольший клинический эффект в виде облегчения одышки, сохранения активности и улучшения качества жизни достигается при раннем назначении Т/О, начиная со II степени тяжести ХОБЛ.

Данные выводы совещания экспертов целесообразно учитывать при подготовке региональных стандартов и рекомендаций по лечению ХОБЛ, а также формуляров лекарственных средств для лечебно-профилактических учреждений.

**Прозрачность исследования.** Исследование спонсировалось компанией *Boehringer-Ingelheim*. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Jemal, A.* Trends in the leading causes of death in the United States, 1970—2002 / A. Jemal, E. Ward, Y. Hao, M. Thun // *JAMA*. — 2005. — Vol. 294 (10). — P.1255—1259.
2. *Chuchalin, A.G.* Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2014. — Vol. 9. — P.963—974.
3. *Чучалин, А.Г.* Российское респираторное общество: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.П. Айсанов [и др.] // *Пульмонология*. — 2014. — № 3. — С.15—36.
4. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD)*. — Updated, 2015. — 80 p.
5. *Aisanov, Z.* Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world / Z. Aisanov, C.X. Bai, O. Bauerle [et al.] // *International Journal of COPD*. — 2012. — Vol. 7. — P.271—282.
6. *Miravittles, M.* Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study / M. Miravittles, H. Worth, J.J. Soler Cataluña [et al.] // *Respiratory Research*. — 2014. — Vol. 15. — P.122.
7. *Small, M.* Impact of morning symptoms experienced by COPD patients on exacerbation risk, rescue inhaler usage and normal daily activities / M. Small, S. Broomfield, R. Pollard, S. Fermer // *Thorax*. — 2012. — Vol. 67. — P.A155 (doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202678.269).
8. *Barnes, P.J.* Distribution of receptor targets in the lung / P.J. Barnes // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2004. — Vol. 1 (4). — P.345—351.
9. *Kornmann, O.* Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison / O. Kornmann [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 37. — P.273—279.
10. *Dahl, R.* Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled b<sub>2</sub>-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD / R. Dahl [et al.] // *Thorax*. — 2010. — Vol. 65. — P.473—479.
11. *Donohue, J.F.* Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium / J.F. Donohue [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 182. — P.155—162.
12. *Buhl, R.* Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD / R. Buhl [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 38. — P.797—803.
13. *Decramer, M.L.* INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study / M.L. Decramer, K.R. Chapman, R. Dahl [et al.] // *Lancet Respir. Med.* — 2013. — Vol. 1 (7). — P.524—533.
14. *Vogelmeier, C.* POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD / C. Vogelmeier, B. Hederer, T. Glaab [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364 (12). — P.1093—1103.
15. *Ismaila, A.S.* Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis / A.S. Ismaila, E.L. Huisman, Y.S. Punekar, A. Karabis // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2015. — Vol. 10. — P.2495—2517.
16. *Шмелев, Е.И.* Изменение параметров спирометрии форсированного выдоха у больных ХОБЛ (результаты длительного наблюдения) / Е.И. Шмелев, И.Ю. Визель,

- A.A. Визель // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 8. — С.50—56.
17. Buhl, R. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2—4) / R. Buhl, M. François, A. Roger [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2015. — Vol. 45. — P.969—979.
  18. Beeh, K.M. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease / K.M. Beeh [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol. 32. — P.53—59 (doi: 10.1016/j.pupt.2015.04.002. Epub. 2015. May 6).
  19. Singh, D. Tiotropium + olodaterol fixed-dose combination shows clinically meaningful improvements in quality of life versus placebo / D. Singh, G.T. Ferguson, J. Bolitschek [et al.] // *Respir. Med.* — 2015. — Vol. 109. — P.1312—1319.
  20. Hueper, K. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study / K. Hueper // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 192 (5). — P.570—580 (doi: 10.1164/rccm.201411-2120OC).
  21. Ferguson, G.T. Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Initial Disease Severity and Treatment Intensity: A Post Hoc Analysis / G.T. Ferguson // *Adv. Ther.* — 2015. — Vol. 32 (6). — P.523—536 (doi: 10.1007/s12325-015-0218-0. Epub 2015 Jun).
  22. Matera, M.G. Safety considerations with dual bronchodilator therapy in COPD: An Update / M.G. Matera, P. Rogliani, L. Calzetta, M. Cazzola // *Drug Saf.* — 2016. — Feb 29.
  23. Varga, J. Mechanisms to dyspnoea and dynamic hyperinflation related exercise intolerance in COPD / J. Varga // *Acta Physiol. Hung.* — 2015. — Vol. 102 (2). — P.163—175 (doi:10.1556/036.102.2015.2.7).
  24. Budweiser, S. Co-morbidities and hyperinflation are independent risk factors of all-cause mortality in very severe COPD / S. Budweiser, M. Harlacher, M. Pfeifer, R.A. Jörres // *COPD.* — 2014. — Vol. 11(4). — P.388—400 (doi: 10.3109/15412555.2013.836174).
  25. Calzetta, L. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of COPD / L. Calzetta, C. Ciapriani, E. Puxeddu, M. Cazzola // *Expert Rev. Respir. Med.* — 2016. — Vol. 22. — P.1—8 [Epub ahead of print].
  26. Pitcairn, G. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by RespiMat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler / G. Pitcairn, S. Reader, D. Pavia, S. Newman // *J. Aerosol Med.* — 2005. — Vol. 18 (3). — P.264—272.
  27. Miravittles, M. A cross-sectional study to assess inhalation device handling and patient satisfaction in COPD / M. Miravittles, J. Montero-Caballero, F. Richard, [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2016. — Vol. 11. — P.407—415.
- i lecheniju hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih [Russian respiratory society: Federal guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologija [Pulmonology]*. 2014; 3: 15-36.
4. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Updated. 2015; 80 p.
  5. Aisanov Z, Bai CX, Bauerle O, Colodenco FD, Feldman C, Hashimoto S, Jardim J, Lai CKW, Laniado-Laborin R, Nadeau G, Sayiner A, Shim JJ, Tsai YH, Walters RD, Waterer G. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world. *International Journal of COPD*. 2012; 7: 271—282.
  6. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, Godtfredsen NS, van der Molen T, Löfdahl C-G, Padullés L, Ribera A. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respiratory Research*. 2014; 15: 122.
  7. Small M, Broomfield S, Pollard R, Fermer S. Impact of morning symptoms experienced by COPD patients on exacerbation risk, rescue inhaler usage and normal daily activities. *Thorax*. 2012; 67: 155: doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202678.269.
  8. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. *Proc Am Thorac Soc*. 2004; 1 (4): 345-351.
  9. Kornmann O et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J*. 2011; 37: 273—279.
  10. Dahl R et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010; 65: 473-479.
  11. Donohue JF et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 155—162.
  12. Buhl R et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J*. 2011; 38: 797—803.
  13. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, Cameron R, Shoaib M, Lawrence D, Young D, McBryan D. 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.
  14. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, Rabe KF, Fabbri LM. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011; 364 (12): 1093-1103.
  15. Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 2495—2517.
  16. Shmel'jov EI, Vizel' IJu, Vizel' AA. Izmenenie parametrov spirometrii forsirovannogo vydoha u bol'nyh HOBL (rezul'taty dlitel'nogo nabljudenija) [Changing parameters forced expiratory spirometry in COPD patients (results of long-term monitoring)]. *Tuberkuljoz i bolezni ljogkih [Tuberculosis and lung diseases]*. 2010; 8: 50-56.
  17. Buhl R, François M, Roger A et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2—4). *Eur Respir J*. 2015; 45: 969-979.
  18. Beeh KM 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: doi: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.

## REFERENCES

1. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*. 2005; 294 (10): 1255-1259.
2. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P, Murphy M, Solodovnikov AG, Bousquet J, Pereira MH, Demko IV. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 963-974.
3. Chuchalin AG, Avdeev SN, Ajsanov ZR, Belevskij AS, Leshhenko IV, Meshherjakova NN, Ovcharenko SI, Shmelev EI. Rossijskoe respiratornoe obshchestvo: Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike

19. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J et al. Tiotropium + olodaterol fixed-dose combination shows clinically meaningful improvements in quality of life versus placebo. *Respir Med.* 2015; 109: 1312-1319.
20. Hueper K. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema; the MESA COPD Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192 (5): 570-80: doi: 10.1164/rccm.201411-2120OC
21. Ferguson GT. 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 (6): 523-536: doi: 10.1007/s12325-015-0218-0
22. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Safety considerations with dual bronchodilator therapy in COPD: An Update. *Drug Saf.* 2016 Feb 29.
23. Varga J. Mechanisms to dyspnoea and dynamic hyperinflation related exercise intolerance in COPD. *Acta Physiol Hung.* 2015; 102 (2): 163-175: doi: 10.1556/036.102.2015.2.7
24. Budweiser S, Harlacher M, Pfeifer M, Jörres RA. Comorbidities and hyperinflation are independent risk factors of all-cause mortality in very severe COPD. *COPD.* 2014; 11 (4): 388-400: doi: 10.3109/15412555.2013.836174
25. Calzetta L, Ciapri C, Puxeddu E, Cazzola M. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of COPD. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 22: 1-8.
26. Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med.* 2005; 18 (3): 264-272.
27. Miravittles M, Montero-Caballero J, Richard F, Santos S, Garcia-Rivero JL, Ortega F, Ribera X. A cross-sectional study to assess inhalation device handling and patient satisfaction in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 407-415.