

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФАРМОКОТЕРАПИИ ПРИ ХОБЛ**Рузибоева Дурдона Шухрат кизи**

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

Рузибоева Дилдора Гайрат кизи

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

Баходиров Сардор Баходир угли

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

Рузибоева Мохинур Гайрат кизи

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7308725>

Аннотация. Ведущей терапевтической стратегией при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) до настоящего времени остается применение бронходилататоров (БД), при этом наиболее перспективным представляется назначение фиксированных комбинаций длительно действующих бронхорасширяющих препаратов. Вместе с тем активно обсуждаются и вопросы противовоспалительной терапии ХОБЛ, в первую очередь целесообразность широкого использования фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) с длительно действующими β 2-агонистами (ДБА). Последние годы характеризуются появлением на фармацевтическом рынке значительного числа новых БД, противовоспалительных препаратов и их комбинаций. Роль и место новых препаратов в лечении ХОБЛ стабильного течения рассматриваются в представленной статье.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фармакотерапия, вилантерол/умеклидиний, вилантерол/ флутиказона фуروات.

NEW POSSIBILITIES OF PHARMACOTHERAPY FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abstract. The use of bronchodilators (DB) remains up to the present day the leading therapeutic strategy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in which case administration of fixed-dose combinations of long-acting bronchodilators seem the most promising. At the same time, the issues of anti-inflammatory therapy of COPD are also actively discussed, first of which is feasibility for the wide use of fixed-dose combinations of inhaled glucocorticosteroids (IHGC) with long-acting β 2-agonists (LABA). Recent years are characterized by the launch of a significant number of new BDs, anti-inflammatory drugs and their combinations to the pharmaceutical market. The article considers the role and place of new drugs in the treatment of COPD having a stable course.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, pharmacotherapy, vilanterol/umeclidinium, vilanterol / fluticasone fuoroate.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Согласно прогнозам экспертов, к 2030 г. заболевание займет третье место среди причин смертности в мире [1]. Экономический ущерб от ХОБЛ огромен: только в США затраты, связанные с заболеванием, превышают 50 млрд долл. в год, большинство из которых приходится на лечение обострений [2]. Актуальность проблемы определяет необходимость поиска новой терапевтической

концепции, направленной на снижение риска возникновения таких событий, как обострения, прогрессирующее падение легочной функции и смерть, а также уменьшение влияния ХОБЛ на повседневную активность пациентов. Современные взгляды на лечение заболевания находят свое отражение на страницах международных и национальных рекомендаций, наиболее авторитетными из которых следует признать подготовленную ведущими международными экспертами и регулярно обновляющуюся Глобальную стратегию по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) [3]. Анализируя подходы, предложенные экспертами, прежде всего, нужно отметить возрастающее значение таких нефармакологических методов контроля над заболеванием, как отказ от курения, обучение больных и побуждение их к физической активности. В качестве приоритетного направления фармакотерапии ХОБЛ стабильного течения рассматривается использование бронходилататоров (БД), причем основное внимание в настоящее время уделяется применению фиксированных комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ). Вместе с тем на страницах согласительных документов активно обсуждается и место в лечении ХОБЛ противовоспалительных препаратов, в первую очередь фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов с ДДБА (ИГКС/ДДБА). Согласно результатам фармакоэпидемиологических исследований ИГКС/ ДДБА продолжают широко использоваться при ведении больных ХОБЛ [4].

Следует отметить и тот факт, что в последние годы наблюдается появление значительного количества новых лекарственных препаратов и их комбинаций, предназначенных для лечения ХОБЛ, что позволяет существенно расширить возможности фармакотерапии. Роль и место новых комбинированных препаратов в лечении ХОБЛ стабильного течения в рамках современной концепции ведения пациентов с данным заболеванием обсуждаются в представленной статье.

БРОНХОДИЛАТАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ХОБЛ

Бронходилатация, традиционно являющаяся фармакологической основой лечения ХОБЛ, достигается применением двух стратегий: прямой, осуществляемой через стимуляцию β_2 -адренорецепторов (β_2 -агонисты), и непрямой – путем ингибирования влияния ацетилхолина на мускариновые рецепторы (антихолинергические препараты). Релаксация гладкомышечных клеток бронхов сопровождается увеличением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), уменьшением легочной гиперинфляции. Многочисленные терапевтические эффекты, связанные с применением БД, определяют их ключевую роль в лечении заболевания. В рамках фармакотерапии ХОБЛ применяются БД короткого и длительного действия, продолжительность эффекта которых составляет 4–6 и 12–24. У больных со стабильным течением заболевания длительно действующие БД имеют клинические преимущества перед короткодействующими препаратами, назначаемыми по потребности [3, 7]. Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) Стимуляция β_2 -адренорецепторов гладкомышечных клеток бронхов приводит к активации аденилатциклазы и накоплению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что, в свою очередь, ведет к изменению концентрации внутриклеточного кальция и релаксации клеток. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что ДДБА достоверно улучшают функцию легких,

уменьшают выраженность симптомов, повышают толерантность к физическим нагрузкам и, что особенно важно, снижают частоту обострений ХОБЛ [8]. Бронхорасширяющий эффект препаратов не зависит от выраженности бронхиальной обструкции. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ), ассоциирующимися с приемом ДДБА, являются тахикардия, тремор, беспокойство и бессонница. Наличие у больных ХОБЛ патологии сердечно-сосудистой системы может сопровождаться повышением риска возникновения тахиаритмий, связанных с приемом препаратов данного класса [9].

МЕТОД И МЕТОДОЛОГИЯ

Скромный арсенал ДДБА, состоящий из препаратов 12-часового действия салметерола и формотерола, в последние годы пополнился БД с 24-часовой активностью – индакатеролом, олодатеролом и вилантеролом. Эффективность новых ДДБА имеет солидную доказательную базу. Согласно результатам проведенных исследований, по степени влияния на легочную функцию индакатерол сопоставим с тиотропия бромидом (ТБ) и значительно превосходит традиционные формотерол и салметерол [1]. В ходе рандомизированных исследований подтверждена эффективность и безопасность длительного применения при тяжелой ХОБЛ олодатерола [2]. Особого внимания заслуживает вилантерол. Новый БД демонстрирует высокую селективность в отношении β_2 -адрено рецепторов, сопоставимую с таковой салметерола, и вместе с тем превосходит его по времени начала действия ($5,8 \pm 0,5$ и $15,2 \pm 0,6$ мин соответственно) [3]. В ходе исследований было показано, что однократное применение вилантерола в дозе 25 мкг у больных ХОБЛ уже через 6 мин увеличивает ОФВ1 более чем на 100 мл от исходного [4]. Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ) Антихолинергические препараты блокируют действие ацетилхолина на мускариновые холинергические рецепторы дыхательных путей, тем самым уменьшая бронхоконстрикцию. Согласно существующим данным, именно парасимпатическая холинергическая активность является доминирующим обратимым компонентом обструкции дыхательных путей при ХОБЛ [5]. Долгое время единственным доступным длительно действующим представителем этого класса БД оставался ТБ, что способствовало накоплению большого количества доказательных данных о применении препарата при ХОБЛ. Согласно полученным данным, ТБ улучшает показатели вентиляционной функции легких, снижает выраженность симптомов заболевания, значительно, чем ДДБА, уменьшает частоту обострений и частоту госпитализаций, улучшает качество жизни и увеличивает эффективность легочной реабилитации у больных ХОБЛ [6–8]. В последние годы на фармацевтическом рынке появились новые представители ДДАХ: гликопиррония бромид, аклидиния бромид и умеклидиния бромид. Отличительной чертой новых препаратов стало более быстрое, по сравнению с ТБ, развитие бронхолитического эффекта. В ходе контролируемых исследований получены убедительные доказательства эффективности новых ДДАХ. Препараты обладают хорошим профилем безопасности. Наиболее частыми НЯ, связанными с их приемом, являются сухость во рту, тошнота, запор, задержка мочи. Результаты клинических исследований демонстрируют отсутствие влияния препаратов на смертность от кардио васкулярных событий [9, 10]. Осторожность следует проявлять при назначении ДДАХ пациентам с глаукомой и состояниями, способствующими задержке мочи. Фиксированные комбинации « β_2 -агонист длительного действия/антихолинергический

препарат длительного действия» (ДДБА/ДДАХ) Использование одного механизма бронходилатации, реализуемого при назначении ДДБА или ДДАХ оказывается недостаточным для значительной части больных ХОБЛ, что определяет необходимость комбинированного применения БД. Преимущества комбинированной терапии ДДБА и ДДАХ можно объяснить несколькими факторами: а) воздействием на оба механизма бронходилатации, б) синергизмом компонентов на пре- и постсинаптическом уровне, в) отсутствием влияния циркадной активности симпатической и парасимпатической нервных систем на выраженность бронхолитического эффекта [1, 2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комбинированное применение ДДБА и ДДАХ позволяет увеличить степень бронходилатации с меньшим или сопоставимым риском НЯ по сравнению с терапией БД одного класса, используемым в более высоких дозах [2]. Так, комбинированное применение ТБ и салметерола в отдельных ингаляторах сопровождалось более выраженным увеличением ОФВ1 по сравнению с таковым при назначении отдельных компонентов при сопоставимой частоте возникновения НЯ [3]. Вместе с тем очевидно, что необходимость использования различных устройств доставки БД снижает комплаентность пациентов и эффективность терапии ХОБЛ, что обуславливает целесообразность использования фармакокинетически сопоставимых препаратов в виде фиксированных комбинаций. В настоящее время в РФ зарегистрированы четыре фиксированных комбинированных препарата ДДБА/ДДАХ: вилантерол/умеклидиний, олодатерол/тиотропий, индакатерол/ гликопирроний и формотерол/аклидиний. Эффективность их применения при ХОБЛ подтверждена результатами контролируемых исследований. В одной дозе препарата содержится 22 мкг вилантерола (ВИ) и 55 мкг умеклидиния бромид (УМЕК). Оба компонента препарата характеризует быстрое начало действия и длительно сохраняющийся бронхорасширяющий эффект (24 часа), что позволяет использовать ВИ/ УМЕК один раз в сутки. В ходе исследований комбинированного препарата, помимо улучшения функции дыхания, было продемонстрировано снижение риска обострений ХОБЛ по сравнению с таковыми при терапии отдельными компонентами [1, 3]. Особый интерес представляют результаты сравнительного исследования эффективности ВИ/УМЕК и ТБ (18 мкг) при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [3]. При оценке первичной конечной точки (конечного ОФВ1 на 169-й день) разница между группами ВИ/УМЕК и ТБ оказалась статистически значимой и составила 112 мл ($p < 0,001$). Причем среднее время развития бронхолитического эффекта (увеличение ОФВ1 на 100 мл и более) было на 12 мин меньше в группе ВИ/УМЕК. Достоверные различия были выявлены также в сумме баллов вопросника госпиталя Святого Георгия на 168-й день исследования (2,1 балла, $p = 0,006$) и в количестве ингаляций препарата «по требованию» (1,4 раза в сутки, $p = 0,022$). При анализе трех 24-недельных рандомизированных исследований было показано, что у пациентов, ранее не получавших постоянной бронхолитической терапии, улучшение функции дыхания может быть еще существеннее: разница по величине конечного ОФВ1 на 169-й день между группами ВИ/УМЕК и ТБ составила 146 мл ($p < 0,001$). Согласно данным, полученным в ходе сравнительных исследований, профиль безопасности ВИ/УМЕК сопоставим с таковым ТБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В недавно опубликованном систематическом обзоре, включавшем результаты 22 рандомизированных клинических исследований с участием 23 168 больных ХОБЛ, оценивалась эффективность лечения комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХ в сравнении с монокомпонентами или другими бронхолитиками [3]. Главным выводом исследователей стало подтверждение преимущества фиксированных комбинаций во влиянии на функцию дыхания больных ХОБЛ. Применение каждой из фиксированной комбинаций более значимо улучшало ОФВ1 в сравнении с отдельными компонентами. Достоверных различий между комбинированными препаратами выявлено не было, однако ВИ/УМЕК более других улучшал функцию дыхания. Исследованные комбинации (ВИ/УМЕК, формотерол/аклидиний, индакатерол/гликопирроний) приводили к статистически достоверному ($p < 0,001$) уменьшению одышки в сравнении с монокомпонентами. Кроме того, было показано, что все комбинации ДДБА/ДДАХ не повышали риска серьезных НЯ и сердечно-сосудистых событий в сравнении с отдельными компонентами. В первом прямом сравнительном исследовании фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ 24-часового действия ВИ/УМЕК сравнивался с олодатеролом/тиотропиумом в отношении влияния на функцию легких у больных ХОБЛ [7]. Согласно полученным данным, прирост конечного ОФВ1, форсированной жизненной емкости легких и емкости вдоха через 4 и 8 недель приема ВИ/УМЕК оказался достоверно выше таковых после приема олодатерола/тиотропия. На фоне терапии ВИ/УМЕК более значимо, чем в группе сравнения, сократилась частота применения препаратов скорой помощи: на 0,94 и 0,68 инг/сут соответственно ($p < 0,001$). Препараты продемонстрировали сопоставимые профили безопасности. ИГКС/ДДБА ПРИ ХОБЛ. Современные подходы к назначению ИГКС/ДДБА при ХОБЛ без преувеличения можно назвать одним из наиболее обсуждаемых вопросов лечения заболевания. Фиксированные комбинированные препараты ИГКС/ДДБА были разработаны для лечения пациентов с бронхиальной астмой (БА), но, кроме того, они продемонстрировали свою эффективность и у пациентов с ХОБЛ. Научным обоснованием для использования комбинации ИГКС/ДДБА служит комплементарное взаимодействие компонентов: ИГКС повышают экспрессию гена $\beta 2$ -рецептора и уменьшают потенциал для развития его десенситизации, в свою очередь, ДДБА повышают чувствительность ГКСрецепторов [8]. «Классическими» представителями данного класса препаратов являются широко используемые при лечении ХОБЛ салметерол/флутиказона пропионат (САЛ/ФП) и будесонид/формотерол (БУД/ФОРМ). К настоящему времени накоплены многочисленные доказательства преимущества эффективности ИГКС/ДДБА по сравнению с монотерапией отдельными компонентами у пациентов с ХОБЛ. Особенно важно отметить влияние фиксированных комбинированных препаратов на частоту обострений заболевания. Как свидетельствуют результаты метаанализов контролируемых клинических исследований, применение ИГКС/ДДБА сопровождается достоверным уменьшением частоты обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо и монотерапией ДДБА [9, 10]. Так, согласно данным, полученным в ходе исследования TORCH, применение САЛ/ФП позволило уменьшить частоту среднетяжелых и тяжелых обострений заболевания на 25% по сравнению с плацебо, что оказалось более значимым, чем снижение данного показателя при приеме салметерола и флутиказона пропионата [1]. Сопоставимые результаты были получены и при изучении эффективности БУД/ФОРМ: было показано, что длительный прием препарата

сопровождается снижением частоты тяжелых обострений заболевания на 24% по сравнению с плацебо, а также увеличением продолжительности периода до следующего обострения ХОБЛ, требующего назначения глюкокортикостероидов (ГКС) внутрь [2, 3]. Кроме того, в ходе контролируемых исследований было продемонстрировано, что назначение фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА ассоциируется с уменьшением выраженности симптомов ХОБЛ, улучшением показателей легочной функции и качества жизни пациентов [4, 5]. Влияние ИГКС на течение заболевания нашло подтверждение и в ходе 12-месячного исследования у пациентов с тяжелой ХОБЛ. В течение run-in-периода (6 недель) все пациенты (n = 2488) принимали трехкомпонентную терапию (ТБ 18 мкг/сут, салметерол 50 мкг 2 р/сут и флутиказона пропионат 500 мкг 2 р/сут). В ходе исследования было показано, что постепенный (в течение 12 недель) отказ от приема ИГКС не сопровождался увеличением частоты среднетяжелых и тяжелых обострений заболевания, но в то же время ассоциировался с достоверным снижением показателей легочной функции [4]. Вилантерол/флутиказона фуруат В 2014 г. в РФ был зарегистрирован новый представитель фиксированных комбинированных препаратов вилантерол/флутиказона фуруат (ВИ/ФФ – Релвар Эллипта®). Препарат выпускается в форме дозированного порошкового ингаляционного устройства Эллипта®, содержащего в 1 дозе 22 мкг вилантерола (ВИ) и 92 или 184 мкг флутиказона фуруата (ФФ). Доза, рекомендованная для лечения пациентов с ХОБЛ, составляет 22/92 мкг 1 р/сут. Помимо нового высокоселективного ДДБА вилантерола, вызывающего быструю и длительно сохраняющуюся бронходилатацию, препарат содержит и новый ИГКС. Второй компонент ВИ/ФФ является синтетическим трехфтористым ГКС с выраженным противовоспалительным действием. Аффинность ФФ к ГКС-рецепторам превосходит таковую флутиказона пропионата и мометазона фуруата [47]. Пероральная биодоступность нового ИГКС низкая и составляет 1,26% [8]. Оба компонента ВИ/ФФ характеризуются 24-часовой активностью, что определяет возможность его однократного приема и выгодно отличает новый препарат от уже существующих представителей ИГКС/ДДБА. В ходе контролируемых клинических исследований было показано, что прием ВИ/ФФ сопровождается достоверным улучшением показателей легочной функции по сравнению с плацебо и отдельными компонентами препарата [9]. Так, увеличение конечного (trough) ОФВ1 в группе пациентов, принимавших ВИ/ФФ в дозе 92/22 мкг, по сравнению с пациентами, принимавшими ВИ, согласно совокупным данным двух 12-месячных исследований, составило 40 мл. Особого внимания заслуживает влияние ВИ/ФФ на частоту обострений ХОБЛ. При объединенном анализе данных, полученных в ходе двух сравнительных исследований, частота среднетяжелых и тяжелых обострений в группе пациентов, принимавших ВИ/ФФ, была на 30% меньше таковой у пациентов в группе ВИ [5]. Следует отметить, что наиболее выраженным данный эффект оказался при назначении препарата в дозе 22/92 мкг/сут, дополнительных преимуществ использования ВИ/ФФ в дозе 22/184 мкг/сут показано не было [5]. Результаты исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения ВИ/ФФ у пациентов с ХОБЛ, свидетельствуют о хорошей переносимости препарата, сопоставимой с таковой САЛ/ФП. Наиболее частыми НЯ, зарегистрированными в ходе исследований, были головная боль и назофарингит [1]. Вместе с тем следует отметить, что применение ВИ/ФФ, как и других представителей ИГКС/ДДБА, сопровождается повышением риска

возникновения пневмоний у больных ХОБЛ [5, 2]. Помимо этого, определенные сомнения в целесообразности широкого использования ИГКС/ДДБА при ХОБЛ вызывают и не всегда однозначные результаты их применения при данном заболевании [3]. Объяснением данного факта служат особенности развития воспаления: если при БА основными клеточными элементами воспаления являются эозинофилы, то в реализации воспалительного ответа при ХОБЛ основную роль играют нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты (CD8+). Эозинофильная инфильтрация дыхательных путей выявляется во время обострений, а также при наличии хронического кашля. Указанные ограничения определяют необходимость поиска фенотипов пациентов с ХОБЛ, назначение ИГКС/ДДБА которым является наиболее оправданным. Особый интерес в этой связи представляют результаты анализа клинических исследований ВИ/ФФ, в ходе которого были получены доказательства того, что количество эозинофилов крови, определяемое при стабильном течении ХОБЛ, коррелирует с выраженностью терапевтического ответа на применение ИГКС [5]. При анализе результатов двух 12-месячных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке влияния ВИ/ФФ на частоту обострений ХОБЛ, было показано, что у пациентов с эозинофилией крови $\geq 2\%$, принимавших ВИ/ФФ, частота тяжелых и среднетяжелых обострений уменьшилась на 29% по сравнению с таковой в группе ВИ. Вместе с тем среди пациентов, количество эозинофилов крови которых было менее 2%, эффективность комбинированного препарата была не столь выражена: частота обострений уменьшилась на 10%. Схожие результаты были получены и при стратификации пациентов по абсолютному числу эозинофилов (менее или $\geq 150/\text{мм}^3$). Следует отметить, что на момент включения в исследования у 66% пациентов с тяжелой и среднетяжелой ХОБЛ уровень эозинофилов крови составил $\geq 2\%$. Частота обострений заболевания у таких пациентов в группе ВИ оказалась достоверно выше таковой у пациентов с низким количеством эозинофилов, что свидетельствует о прогностической значимости данного маркера при ХОБЛ. Корреляция между количеством эозинофилов крови и частотой возникновения пневмонии у пациентов, принимавших ВИ/ФФ, выявлена не была. В то же время такая корреляция была обнаружена в группе пациентов, принимавших ВИ. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют, что число эозинофилов крови служит предиктором терапевтической эффективности ИГКС/ДДБА при ХОБЛ, и, таким образом, позволяют выделить фенотип пациентов, у которых назначение препаратов данного класса будет наиболее целесообразным [3, 7]. Говоря о месте ИГКС/ДДБА в терапии ХОБЛ, необходимо отметить и преимущества сочетанного применения данных препаратов с ДДАХ. Так, в ходе сравнительного исследования эффективности и безопасности комбинированной терапии БУД/ФОРМ и ТБ при тяжелой ХОБЛ, помимо благоприятного влияния тройной терапии на показатели легочной функции и качество жизни пациентов, было показано значительное снижение частоты тяжелых обострений заболевания по сравнению с таковой в группе пациентов, получавших монотерапию ТБ. Преимущества тройной терапии с использованием нового ИГКС/ДДБА также были подтверждены в ходе контролируемых исследований. Результаты двух параллельных исследований применения ВИ/ФФ в дозе 22/92 мкг в сочетании с УМЕК 55 мкг у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ продемонстрировали, что в группе пациентов, получавших тройную

терапию, отмечалось достоверное улучшение показателей легочной функции и снижение количества ингаляций препарата «по требованию» [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным направлением фармакотерапии ХОБЛ до настоящего времени остается использование БД, при этом наиболее перспективным представляется применение комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХ, что нашло отражение на страницах современных рекомендаций по ведению больных данной категории. Вместе с тем у части больных ХОБЛ оправданно назначение ИГКС/ДДБА. Показанием для назначения данных препаратов служат сохраняющиеся, несмотря на проводимую терапию, обострения у пациентов групп С и D. Для пациентов группы D рекомендовано комбинированное использование ИГКС/ДДБА с ДДАХ. Предикторами терапевтической эффективности ИГКС/ДДБА являются повышенное содержание эозинофилов в мокроте и/или в крови (вне обострения), а также наличие смешанного фенотипа БА-ХОБЛ [3, 7]. Появление значительного числа новых лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ, наблюдаемое в последние годы, отражает сохраняющуюся актуальность проблемы ведения больных данной категории и позволяет расширить возможности фармакотерапии заболевания.

REFERENCES

1. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*, 2014, 35(1): 7–16.
2. Marchetti N, Criner GJ, Albert RK. Preventing acute exacerbations and hospital admissions in COPD. *Chest*, 2013, 143(5): 1444–1454.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2018). Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
4. Barrecheguren M, Monteagudo M, Ferrer J, et al. Treatment patterns in COPD patients newly diagnosed in primary care. A population-based study. *Respir Med*, 2016, 111: 47–53.
5. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю. и соавт. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология*, 2016, 3: 20–25. /Arkhipov VV, Arkhipova DE, Stukalina EYu, et al. Frequency of separate phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation, characteristics and approaches to treatment. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2016, 3: 20-25.
6. Ohar JA, Donohue JF. Mono-and combination therapy of long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids in advanced COPD. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010, 31: 321–333.
7. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации (пересмотр 2018 года). /Russian Respiratory Society. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines (2018 revision). <http://spulmo.ru/obrazovatelnyeresursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.
8. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356(8): 775–789.

9. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest*, 2012, 142: 305-311.
10. Korn S, Kerwin E, Atis S, et al. Indacaterol oncedaily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med*, 2011, 105(5): 719–726.
11. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(2): 155–162.
12. Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD