

Персонализированный подход, доказательства, практика (по материалам XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания)

Е.Н.Барабанова

ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»: 121614, Москва, ул. Крылатская, 17–3

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-630-634

Individualized approach, evidence, practice (based on proceedings of the 26th National Congress on Respiratory Diseases)

E.N.Barabanova

GlaxoSmithKline Trading PLC: 17, build. 3, Krylatskaya str., Moscow, 121614, Russia

18–21 октября 2016 г. в Москве прошел XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Большой интерес участников вызвали сложные вопросы ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — возможности ранней диагностики, основы персонализированного подхода к выбору терапии, пути улучшения выполнения пациентами рекомендаций врача, особенности различных устройств доставки ингаляционных препаратов. Активная дискуссия проходила по поводу позиции препаратов разных фармакологических классов в современных схемах терапии ХОБЛ.

В рамках Конгресса прошел симпозиум «Терапия хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): практика, основанная на доказательствах». Симпозиум проходил под председательством заведующего кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России профессора *А.И.Синопальникова* и медицинского руководителя глобального респираторного подразделения компании ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» (GSK) д-ра *Адама Хокинса* (Великобритания). Финансовую поддержку симпозиума осуществляла компания GSK. Обозначая глобальные проблемы в лечении пациентов с ХОБЛ, д-р Хокинс отметил, что существующие клинические рекомендации (GOLD, 2011–2016) ставят перед врачом дилемму, предлагая одни и те же варианты терапии больных с совершенно разным течением заболевания. Подобный вопрос возникает при лечении пациентов, относящихся к группам высокого риска (С и D) по классификации GOLD.

Для наглядности представлены 2 клинических наблюдения, каждое из которых можно отнести к группе высокого риска обострений и ускоренного прогрессирования заболевания. В первом случае у относительно молодого пациента с выявленными умеренными спирометрическими нарушениями (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после ингаляции бронхолитического препарата — 64 %_{долж.}) и жалобами на одышку легкой степе-

ни (1 балл по шкале mMRC)) отмечены повторные обострения ХОБЛ; больной госпитализирован по поводу такого обострения несколько месяцев назад. Другой пациент — пожилой человек с тяжелой степенью ограничения воздушного потока (ОФВ₁ — 32 %_{долж.}) и одышкой при минимальных физических нагрузках, но без обострений в течение последнего года наблюдения. Для обоих пациентов в клинических рекомендациях предложен выбор препаратов 2 фармакологических классов:

- ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА);
- длительно действующие антихолинэргические препараты (ДДАХП).

Очевидно, что в данной ситуации необходим взвешенный, персонализированный подход к терапии.

Еще одна общая для ХОБЛ и многих других заболеваний проблема связана с тем, что действующие клинические рекомендации опираются на результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) лекарственных препаратов, многие из которых выполнялись для регистрационных целей. Насколько пациенты, обычно включаемые в эти исследования, соответствуют общей популяции? В исследовании *K.Herland et al.* (2005) [1] с участием больных обструктивными заболеваниями легких ($n = 870$), посещавших медицинские учреждения, обнаружены неожиданные факты: например лишь у 5,4 % из общего числа больных бронхиальной астмой (БА) отмечено соответствие стандартным критериям включения в РКИ:

- отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний;
- уровень ОФВ₁ — 50–85 %_{долж.};
- обратимость ОФВ₁ при проведении пробы с бронхолитическим препаратом ≥ 12 % на момент рандомизации или в течение последнего года;
- курение < 10 пачко-лет.

При использовании дополнительных критериев (наличие явных симптомов и регулярное использование иГКС) число таких больных снижалось до

3,3 %. Среди пациентов с ХОБЛ таким критериям, как $ОФВ_1 < 70 \%_{\text{долж.}}$, стаж курения > 15 пачко-лет и отсутствие атопии отвечали только 17 %. Установлено, что рекомендации, основанные на доказательствах, базируются на результатах, полученных в ограниченной и тщательно отобранной группе пациентов [2, 3], при этом органам, принимающим решения в сфере здравоохранения, требуются данные, максимально соответствующие условиям повседневной клинической практики [4].

Еще одной особенностью РКИ является строгий контроль приверженности пациентов проводимой терапии. По данным 4 РКИ [5–8], выполненных у больных обструктивными заболеваниями легких, приверженность терапии составляла около 80 %. Однако в 6 исследованиях в условиях реальной клинической практики [9–14] показан другой результат: лишь 10–50 % «обычных» пациентов применяли назначенный препарат так, как предписано врачом. Таким образом, при всей важности данных об эффективности препаратов, которые получены в ходе РКИ, должен быть оценен их эффект и в общей популяции пациентов с учетом влияния совокупных факторов. В подобном случае имеет смысл говорить о результативности лечения.

Д-р Хокинс представил в своем докладе данные Солфордского исследования легких, опубликованные в сентябре 2016 г. [15]. Это первое клиническое исследование нового типа, начатое до регистрации лекарственного препарата, но в широкой популяции пациентов и в условиях, максимально близких к рутинной медицинской практике. Целью Солфордского исследования явилось изучение результативности и безопасности нового препарата вилантерол / флутиказона фураат (ВИ / ФФ) 22 / 92 мкг (Релвар Эллипта®) у больных ХОБЛ в сравнении с обычно назначаемой стандартной терапией. Солфордское исследование подготовлено при сотрудничестве многих региональных и национальных заинтересованных сторон, включая компанию GSK, Национальное агентство по регулированию лекарственных средств и продуктов для здравоохранения Великобритании (MHRA), Британский национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи (NICE), Национальный институт исследований в области здравоохранения (NIHR), академические институты, амбулаторные и стационарные медицинские учреждения.

При сохранении научной строгости, присущей РКИ (проспективное интервенционное рандомизированное с контрольной группой), в Солфордское исследование с минимальными критериями исключения включена большая часть больных ХОБЛ округа Солфорд и Южный Манчестер. Участниками Солфордского исследования ($n = 2\ 799$) являлись больные в возрасте 40 лет и старше, которые перенесли ≥ 1 обострения ХОБЛ в течение последних 3 лет и получали постоянную поддерживающую терапию ингаляционными препаратами. В качестве терапии назначались не менее 1 бронходилататора длительного действия, или иГКС в возможной ком-

бинации с ДДБА или ДДАХП, или тройная комбинация (иГКС + ДДБА + ДДАХП). Следует отметить, что монотерапия иГКС не предусмотрена современными клиническими рекомендациями по лечению ХОБЛ; тем не менее выяснилось, что отдельные больные получали данный вид терапии. Включению в исследование это не препятствовало. Отсутствовали ограничения, связанные с интенсивностью курения, наличием диагноза БА или спирометрическими критериями. Единственными критериями исключения являлись обострение, перенесенное в течение последних 2 нед., постоянный прием пероральных ГКС и неблагоприятный прогноз заболевания с высоким риском летального исхода в течение 12 мес.

Группы сравнения были сопоставимы по выраженности бронхиальной обструкции, статусу активного курения, возрасту, полу, выраженности симптомов, оцененных при помощи САТ (COPD Assessment Test), а также сопутствующим заболеваниям. Все больные были разделены на подгруппы (стратифицированы) в зависимости от объема ранее проводившейся терапии; 12 % из них до включения в исследование получали ДДБА, ДДАХП или комбинацию 2 бронхолитических препаратов; 34 % – иГКС ± ДДБА или ДДАХП (119 (5,2 %) больных получали иГКС в качестве монотерапии); 54 % получали тройную терапию, включавшую иГКС + ДДБА + ДДАХП.

У больных, ранее получавших тройную терапию, в случае рандомизации в группу ВИ / ФФ терапия ДДАХП сохранялась. Если, по мнению лечащего врача, применение ВИ / ФФ или любой комбинации иГКС / ДДБА в группе стандартной терапии оказывалось недостаточно эффективным, то ДДАХП добавлялись к терапии в ходе исследования.

У 2 269 (81 %) больных общей выборки с ≥ 1 среднетяжелым или тяжелым обострением в течение последнего года проспективно оценивалась частота среднетяжелых и тяжелых обострений на протяжении 12 мес. Во всей популяции исследования анализировались такие показатели, как время до 1-го обострения ХОБЛ, частота контактов с учреждениями здравоохранения в течение 1 года, изменение показателей САТ и Европейского вопросника по оценке качества жизни (EQ-5D), а также безопасность терапии.

Для сохранения максимального соответствия реальным условиям на 1-м визите пациенты лишь знакомились с условиями участия в исследовании и подписывали информированное согласие. В течение последующих 2 мес. на очередном плановом визите в соответствии с рандомизацией им назначался ВИ / ФФ или продолжалось лечение на усмотрение врача. Вне зависимости от назначенной терапии членами исследовательской группы проводился инструктаж пациентов по технике ингаляции и режиму применения препаратов; также была собрана базовая информация и проведена оценка при помощи САТ, вопросника EQ-5D и показателей спирометрии.

Временными точками для сбора информации о безопасности терапии явились 3, 6 и 9-й месяцы. Если по достижении индексной даты выяснялось, что пациент не обращался к врачу в течение послед-

них 8 нед., члены исследовательской группы связывались с ним по телефону для получения данных о нежелательных явлениях. Никакой коррекции лечения при этом не проводилось. Кроме того, мониторинг нежелательных явлений, а также контактов пациента с лечебными учреждениями выполнялся непрерывно при помощи электронной системы учета обращений в амбулаторные и стационарные медицинские учреждения. Окончательная оценка исходов со стороны пациентов (сбор информации и заполнение вопросников) проводилась через 12 мес.

По результатам исследования показано, что в сравнении со стандартной терапией при применении ВИ / ФФ в дозе 22 / 92 мкг 1 раз в сутки в ингаляторе Эллипта® количество среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ снижалось на 8,4 % среди больных хотя бы с 1 подобным обострением в течение последнего года. По результатам анализа подгруппы больных, прежняя терапия которых включала иГКС / ДДБА 2 раза в сутки ± ДДАХП, показано, что при переходе на ВИ / ФФ ± ДДАХП число обострений уменьшилось на 8 %, а NNT (*number needed to treat*) составило 6,25 — это означало, что применение ВИ / ФФ в течение 12 мес. помогало предотвратить 1 случай обострения для каждого 7 пациентов, ранее получавших иГКС / ДДБА 2 раза в день. В группе ВИ / ФФ у достоверно большей части пациентов отмечен ответ на лечение (снижение суммы баллов по CAT \geq 2). По результатам вопросника EQ-5D достоверных различий не наблюдалось.

Частота серьезных нежелательных явлений в ходе терапии была одинаковой в обеих группах, при этом не отмечалось различий и в частоте пневмонии, которая расценивалась исследователями как «нежелательное явление особого интереса».

Не отмечалось достоверной разницы между группами по времени до развития 1-го среднетяжелого / тяжелого обострения, частоте тяжелых обострений или времени до 1-го тяжелого обострения, а также в средней частоте обращений за медицинской помощью в течение 1 года. В группе ВИ / ФФ частота амбулаторных обращений была на 12,3 % выше. На исходный вариант терапии были переведены 22 % пациентов, получавших ВИ / ФФ, но лишь у 4 % причиной этого послужил недостаточный контроль заболевания. Коррекция стандартной терапии потребовалась у 11 % больных, при этом у 8 % — вследствие недостаточного контроля.

Таким образом, в Солфордском исследовании продемонстрировано, что при использовании ВИ / ФФ в сравнении со стандартной терапией достоверно снижается частота обострений ХОБЛ. Одним из возможных объяснений этому может быть удобство однократного применения и связанное с этим лучшее соблюдение пациентами рекомендаций по лечению. Это 1-е рандомизированное исследование результативности, которое проводилось в условиях повседневной клинической практики, которое может создать прецедент для оценки методов лечения в будущем.

Перспективы развития персонализированного подхода к лечению больных ХОБЛ представлены в докладе научно-медицинского эксперта GSK, к. м. н. Д.А.Нагаткина, напомнившего результаты исследования ECLIPSE, в котором впервые показано, что особенности течения ХОБЛ — частота обострений, качество жизни, степень одышки по шкале mMRC и по результатам 6-минутного шагового теста имеют лишь частичную корреляцию с показателями ОФВ₁ [16]. Кроме того, в исследовании ECLIPSE выявлено, что частота обострений ХОБЛ относительно стабильна, а больные с частыми обострениями представляют собой отдельный фенотип. Полученные данные учтены при создании классификации GOLD (2011), включающей оценку течения ХОБЛ по выраженности симптомов и показателям риска в будущем [17].

Итоги опубликованного испанского исследования CHAIN (2014) [18] в значительной степени соответствовали результатам европейского исследования POPE*. Большинство больных отнесены к группам с выраженными симптомами ХОБЛ — В и D соответственно. При этом группы, которые характеризуются повышенным риском обострений (С и D), составили 44,3 %.

Какие варианты терапии могут быть предложены больным с частыми обострениями ХОБЛ? По результатам 2 независимых кохрейновских метаанализов продемонстрировано, что при терапии иГКС / ДДБА частота обострений снижается примерно на 25 % в сравнении с плацебо и монотерапией ДДБА. Положительный эффект комбинации в сравнении с монотерапией ДДБА отмечен в ходе анализа 9 РКИ ($n \approx 10\,000$), при этом разницы между исследованиями с применением салметерола / флутиказона пропионата (5 РКИ) и будесонида / формотерола (4 РКИ) не наблюдалось [19].

В рамках еще одного кохрейновского метаанализа рассматривалась эффективность иГКС / ДДБА в отношении профилактики обострений ХОБЛ в сравнении с монотерапией иГКС. При использовании комбинации в сравнении с иГКС риск обострения снижался на 13 %, а в сравнении с ДДБА — на 24 %. Таким образом, в снижение частоты обострений иГКС вносят больший вклад, чем ДДБА [20]. Это подтверждено и в исследовании по применению комбинации ВИ / ФФ (Релвар Эллипта®), на фоне применения которой у больных ХОБЛ отмечалось на 30 % меньше обострений, чем при монотерапии ДДБА вилантеролом [21].

Применение иГКС / ДДБА при ХОБЛ сопровождается увеличением частоты такого осложнения, как пневмония [21–24]. Комитетом по оценке рисков в сфере фармаконадзора Европейской медицинской ассоциации (2016) опубликован пресс-релиз, где подтверждалось увеличение риска пневмонии на фоне иГКС-содержащих режимов терапии ХОБЛ, но подчеркивалось, что преимущества иГКС при

* Tkacova R. et al. [PA556] Pharmacotherapy of COPD in Central and Eastern Europe — The POPE study. Poster presented at American Thoracic Society Congress, 13–18 May 2016, San-Francisco, USA.

лечении ХОБЛ по-прежнему перевешивают риск. При этом сделано заявление об отсутствии убедительных доказательств в пользу существования различий по риску развития пневмонии между разными продуктами. Пневмонию можно считать побочным эффектом, присущим всем препаратам данной фармакологической группы.

Производителям рекомендовано обновить информацию о продукте, содержащуюся в инструкциях по их медицинскому применению. По утверждению Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора Европейской медицинской ассоциации, оснований вносить изменения в рекомендации по использованию иГКС в лечении ХОБЛ нет, но врачи и пациенты должны сохранять настороженность в отношении возможных симптомов развития заболевания [25].

В последнее время при решении вопроса о выборе иГКС-содержащей терапии у больных ХОБЛ обсуждается значение такого биомаркера, как эозинофилия периферической крови [26–28]. В исследовании WISDOM, в котором изучалось влияние отмены иГКС на частоту среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ у больных, получавших тройную терапию, показано, что частота обострений после отмены иГКС не нарастала, хотя в группе отмены иГКС отмечалось достоверное снижение ОФВ₁ и ухудшение качества жизни пациентов в конце исследования. Когда больные были разделены на подгруппы в зависимости от уровня эозинофилии крови в начале исследования (до назначения тройной терапии), оказалось, что при исходном содержании эозинофилов крови $\geq 2\%$ частота обострений после отмены иГКС достоверно увеличивалась на 22 %, а при содержании эозинофилов $\geq 4\%$ – на 63 % [29]. Похожие результаты получены и в исследовании ВИ / ФФ (Релвар Эллипта®), когда у пациентов с эозинофилией периферической крови > 150 кл. / мл снижение частоты обострений ХОБЛ оказалось на 49 % более выраженным, чем в группе монотерапии вилантеролом [27].

Еще одним фактором, влияющим на выбор терапии при ХОБЛ, может быть выраженность одышки. В реальной практике большинство пациентов с ХОБЛ, несмотря на проводимую терапию, продолжают страдать от одышки. Выраженная одышка (≥ 2 балла по шкале mMRC) отмечается у $> 40\%$ амбулаторных больных [30]. Потребностям этой популяции может отвечать применение комбинации ДДБА и ДДАХП. Согласно GOLD, при использовании сочетания бронходилататоров различных фармакологических групп может быть улучшена эффективность и снижен риск побочных эффектов в сравнении с увеличением дозы 1 бронходилататора [17].

В России зарегистрировано несколько бронходилататоров двойного действия (ДДБА / ДДАХП), в ряде исследований показавших достоверное улучшение функции дыхания у пациентов с ХОБЛ в сравнении с тиотропия бромидом [31–33]. Это улучшение особенно выражено у больных, ранее не получавших поддерживающей терапии. Так, в исследовании комбинации вилантерола / умеклидиния бромида (Аноро Эллипта®) разница с тиотропиумом по

среднему изменению конечного ОФВ₁ от исходного значения составила 146 мл у пациентов, не получавших лечения, и 95 мл – в общей группе [34]. Учитывая подобные данные, ряд экспертов предлагают начинать лечение ХОБЛ у больных с выраженной одышкой сразу с комбинаций длительно действующих бронхолитических препаратов [34, 35].

Одним из ведущих мировых экспертов Альваром Агустини (Alvar Agusti) предложена концепция развития представлений о лечении ХОБЛ [36]. До 2011 г. в рекомендациях GOLD предлагался единый подход для всех пациентов, и решение о выборе терапии основывалось исключительно на показателях ОФВ₁. С 2011 г. до настоящего времени GOLD рекомендуется стратифицированный подход, в котором при выборе варианта поддерживающей терапии ХОБЛ учитываются не только ОФВ₁, но и показатели риска обострений, а также симптомы.

Согласно предположению Альвара Агустини, в будущем лечение ХОБЛ станет в большей степени персонализированным, и решение вопроса о выборе тактики будет основано на серии характеристик заболевания, которые могут предоставить дополнительную клинически значимую информацию. По его мнению, в дополнение к ОФВ₁ и показателям риска обострений и выраженности симптомов, панель оценки этих характеристик должна включать ряд дополнительных параметров – биомаркеры (количество эозинофилов периферической крови), уровень активности (определяемый по тестам переносимости физической нагрузки), скорость снижения ОФВ₁ с течением времени, соотношение емкость вдоха / остаточная емкость легких и т. д. Подобный подход наилучшим образом позволит обеспечить выбор правильного варианта лечения для каждого пациента.

Публикация осуществлена при финансовой поддержке ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг». Все права защищены. The article is supported by GlaxoSmithKline Trading. All rights reserved. RU/CPD/0014/16 08.12.2016

Литература / References

1. Herland K., Akselsen J.P., Skjónsborg O.H. et al. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir. Med.* 2005; 99: 11–19.
2. Treweek S., Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials.* 2009; 10: 37.
3. Godwin M., Ruhland L., Casson I. et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med. Res. Methodol.* 2003; 3: 28.
4. ABPI. The Vision for Real World Data – Harnessing the opportunities in the UK. White Paper, September 2011. URL: <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/industry/Documents/Vision-for-Real-World-Data.pdf> (дата обращения 02.12.16).
5. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
6. Busse W.W., Shailen R.S., Somerville L. et al. Comparison of adjustable- and fixed-dose budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler and fixed-dose fluticasone propi-

- onate/salmeterol dry powder inhaler in asthma patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (6): 1407–1414. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.019.
7. Vestbo J., Anderson J.A., Calverley P.M.A. et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax.* 2009; 64: 939–943.
 8. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G. et al. Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study Group: beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 682–689.
 9. Breekveldt-Postma N.S., Koerselman J., Erkens J.A. et al. Treatment with inhaled corticosteroids in asthma is too often discontinued. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008; 17: 411–422.
 10. Janson C., de Marco R., Accordini S. et al. Changes in the use of anti-asthmatic medication in an international cohort. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1047–1055.
 11. Adams R.J., Fuhlbrigge A., Guilbert T. et al. Inadequate use of asthma medication in the United States: Results of the asthma in America national population survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 58–64.
 12. Ställberg B., Nystrom K.U., Olsson P. et al. Living with asthma in Sweden – the ALMA study. *Respir. Med.* 2003; 97: 835–843.
 13. de Marco R., Cazzoletti L., Cerveri I. et al. Are the asthma guideline goals achieved in daily practice? A population-based study on treatment adequacy and the control of asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005; 138: 225–234.
 14. Corrigan C.J. Asthma therapy: there are guidelines, and then there is real life. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20: 13–14.
 15. Vestbo J., Leather D., Bakerly N.D. et al. Effectiveness of fluticasone furoate–vilanterol for COPD in clinical practice. *N. Eng. J. Med.* 2016; 375: 1253–1260.
 16. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
 17. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD, 2016. URL: www.goldcopd.com
 18. Casanova C., Marin J.M., Martinez-Gonzalez C. et al. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. *Respir. Res.* 2014; 15: 3–12.
 19. Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 9: CD006829.
 20. Nannini L.J., Poole P., Milan S.J. et al. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 8: CD006826.
 21. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 210–223.
 22. Sharafkhaneh A., South J.G., Goldman M. et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir. Med.* 2012; 106: 257–268.
 23. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108: 1153–1162.
 24. Kardos P., Wencker M., Glaab T. et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 144–149.
 25. EMA completes review of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. EMA/488280/2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Inhaled_corticosteroids_Article_31/European_Commission_final_decision/WC500210489.pdf
 26. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood Eosinophils: A biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: 523–525.
 27. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3: 435–442.
 28. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 7: 118–125.
 29. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F.M. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4: 390–398.
 30. Müllerová H., Lu C., Li H. et al. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE.* 2014; 9 (1): e85540.
 31. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 869–871.
 32. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 1484–1494.
 33. Maleki-Yazdi M.R., Kaelin T., Richard N. et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir. Med.* 2014; 108: 1752–1760.
 34. Maleki-Yazdi M.R., Singh D., Anzueto A. et al. Assessing short-term deterioration in maintenance-naïve patients with COPD receiving umeclidinium/vilanterol and tiotropium: a pooled analysis of three randomized trials. *Adv. Ther.* 2017; 33: 2188–2199. Epub. Oct. 28, 2016.
 35. Calzetta L., Matera M.G., Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 761:168–173.
 36. Agusti A. The path to personalized medicine in COPD. *Thorax.* 2014; 69: 857–864.

Поступила 09.11.16
УДК 616.2(063)
 Received November 09, 2016
UDC 616.2(063)

Информация об авторе

Барабанова Екатерина Николаевна – к. м. н., менеджер по медицинским и научным коммуникациям ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com

Author information

Barabanova Ekaterina Nikolaevna, PhD, Manager on Medical and Scientific Communication, GlaxoSmithKline Trading PLC; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com