

Тиотропия бромид для терапии хронической обструктивной болезни легких: слагаемые успеха

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

S.N.Avdееv

Tiotropium bromide in therapy of chronic obstructive pulmonary disease: a recipe for success

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting bronchodilators, tiotropium bromide.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующие бронходилататоры, тиотропия бромид.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее заболевание с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов (главным из которых является курение) [1]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % – у мужчин, 8,5 % – у женщин) [2]. В Российской Федерации ХОБЛ страдают около 16 млн человек [3]. ХОБЛ является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, это обусловлено не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смертности, в т. ч. среди трудоспособного населения [1].

Современная терапия ХОБЛ

Современный уровень развития клинической медицины дает возможность эффективно воздействовать на течение ХОБЛ. Спектр лекарственных средств (ЛС), которые рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, включает в себя: коротко и длительно действующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), комбинированные препараты (иГКС / длительно действующие β_2 -агонисты), антиоксиданты (N-ацетилцистеин) и вакцины [1, 4]. Особое место среди лекарственных средств, используемых для терапии стабильного периода ХОБЛ, занимают длительно действующие бронходилататоры (ДДБД). Согласно руководству GOLD, ДДБД более эффективны и удобны, чем коротко действующие бронходилататоры (КДБД) (уровень доказательности А) [1]. В настоящее время к ДДБД относятся всего 3 препарата: формотерол и салметерол (которые являются длительно действующими β_2 -агонистами – ДДБА) и тиотропия бромид (длительно действующий антихолинэргический препарат – ДДАХП).

Достоинством тиотропия (Спиривы) является его селективность по отношению к М1- и М3-рецепторам и длительная продолжительность его действия [5, 6]. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 ч, что делает возможным его назначение 1 раз в сутки. Такие свойства препарата значительно упрощают режим дозирования и улучшают комплаенс больных к терапии.

Прирост функциональных легочных показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропием во всех исследованиях превышал таковой у пациентов, получавших препараты сравнения, и данное улучшение поддерживалось на протяжении всего периода исследования без развития тахифилаксии [7]. Тиотропий оказался 1-м препаратом, у которого положительное влияние на легочную гиперинфляцию было подтверждено в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [8]. Улучшение функциональных параметров на фоне терапии тиотропием сопровождалось улучшением клинической картины, переносимостью физических нагрузок, изменением качества жизни больных, снижением кратности приема КДБА [6]. У больных, принимавших тиотропий, было отмечено меньшее число обострений ХОБЛ, значительно увеличивалось время до 1-го обострения, уменьшилось число госпитализаций больных [6].

Согласно современным международным и национальным рекомендациям по лечению ХОБЛ, любой из ДДБД – тиотропий, формотерол или салметерол – должен назначаться всем больным ХОБЛ, начиная со средней степени тяжести заболевания (II стадия по классификации GOLD) [1]. Есть ли различия между данными препаратами?

Безусловно, на сегодня тиотропий является единственным препаратом 24-часового действия, и он также является, пожалуй, наиболее изученным ЛС при ХОБЛ [1]. Однако в течение ближайших лет в нашем арсенале ЛС для лечения ХОБЛ появятся

новые препараты ультрадлительного действия (≥ 24 ч), как ДДБА (индакатерол, кармотерол, мил-ветерол и др.), так и ДДАХП (аклидиниума бромид, даротропиума бромид, гликопирролиума бромид и др.) [9]. Так, первые исследования, посвященные новому ДДБА индакатеролу, продемонстрировали, что этот препарат, также как и тиотропий, улучшает функциональные легочные показатели, симптомы, физическую работоспособность, качество жизни больных ХОБЛ, уменьшает число обострений заболевания [10–19]. Тем не менее только терапия тиотропием продемонстрировала следующие преимущества, которые пока не были показаны при изучении всех других известных ДДБД:

- замедление прогрессирования ХОБЛ;
- уменьшение летальности больных ХОБЛ;
- снижение риска сердечно-сосудистых событий;
- высокая эффективность при всех изученных фенотипах ХОБЛ.

Терапия тиотропием замедляет прогрессирование ХОБЛ

Прогрессирование обструктивных заболеваний легких обычно оценивается по скорости снижения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), у здоровых он составляет около 20–30 мл / год, а у больных ХОБЛ – 40–80 мл / год [20, 21]. Для оценки скорости прогрессирования заболевания необходимо исследование большого количества больных (обычно > 100 человек) в течение довольно продолжительного срока (несколько лет) [22].

Долгое время единственным мероприятием, способным приостановить прогрессирование ХОБЛ, являлся ранний отказ от курения [23, 24]. Изучению влияния длительной поддерживающей терапии тиотропием на клиническое течение ХОБЛ (ежегодное снижение функциональных показателей, качество жизни, частоту обострений и летальность больных) было посвящено глобальное исследование UPLIFT [25]. Исследование UPLIFT имело рандомизированный контролируемый двойной слепой дизайн, продолжалось 4 года, в нем участвовали 490 исследовательских центров из 37 стран мира и в него были включены в общей сложности 5 993 больных ХОБЛ. В данном исследовании все больные были рандомизированы в 2 группы терапии – прием тиотропия 18 мкг 1 раз в сутки (2 986 больных) или плацебо (3 006

больных). Дизайн исследования был максимально приближен к условиям "реальной жизни", т. е. больным, принимающим участие в исследовании, разрешался прием любых препаратов (включая иГКС, ДДБА и теофиллины), за исключением АХП.

Несмотря на то, что в нескольких годичных исследованиях были получены обнадеживающие результаты о замедлении прогрессирования ХОБЛ на фоне приема тиотропия, по сравнению с приемом ипратропия [26] или плацебо [27], в исследовании UPLIFT при оценке всей когорты пациентов с ХОБЛ не было выявлено различий между группами по скорости изменения ОФВ₁. В то же время обращает на себя внимание тот факт, что ежегодное снижение постбронходилатационного показателя ОФВ₁ (42 мл / год) даже в группе плацебо оказалось меньшим [25], чем в других известных исследованиях (47–69 мл / год) (таблица) [28–33]. Как можно объяснить полученные результаты?

Почти "нормальные физиологические" ежегодные изменения функциональных показателей в исследовании UPLIFT можно объяснить с точки зрения дизайна исследования, приближенного к "реальной жизни". Как уже говорилось, в данном исследовании разрешался прием любых лекарственных препаратов (кроме АХП), и в итоге > 70 % больных ХОБЛ принимали и иГКС и ДДБА [25]. Возможно, такая комплексная терапия, а также активная терапия обострений заболевания сама по себе могла замедлить прогрессирование ХОБЛ, и последующее добавление других препаратов (тиотропия) не привело к дальнейшему замедлению снижения ОФВ₁, т. к. этот показатель уже не отличался от "нормы", – т. н. "эффект потолка". Справедливость данного положения подтверждает субгрупповой анализ, показавший достоверные отличия между группами тиотропия и плацебо по скорости ежегодного снижения ОФВ₁ у больных, которые не получали ни иГКС, ни ДДБА (40 vs 47 мл / год, $p = 0,046$) [25].

Кроме того, в исследовании UPLIFT доля актуальных курильщиков составляла всего 30 %, что намного меньше, по сравнению с другими исследованиями (38–90 %), и в ходе самого исследования еще 26 % больных изменили свой статус курения (большинство бросили курить). Еще одним объяснением отсутствия различий между группами по скорости

Таблица
Скорость ежегодного снижения ОФВ₁ (мл / год) у больных ХОБЛ

Исследование	n	Длительность исследования, лет	Исследуемый показатель / препарат	Снижение ОФВ ₁ в группе приема препарата, мл / год	Снижение ОФВ ₁ в группе приема плацебо, мл / год
LHS I	3 926	5	Отказ от курения	31	62
EUROSCOP	1 277	3	Будесонид	57	69
ISOLDE	751	3	Флутиказон	50	59
LHS II	1 116	4	Триамцинолон	44	47
BRONCUS	573	3	N-ацетилцистеин	56	47
	6 112	3	Флутиказон / сальметерол	39	55
TORCH			Флутиказон	42	55
			Сальметерол	42	55
UPLIFT	5 993	4	Тиотропий	40	42

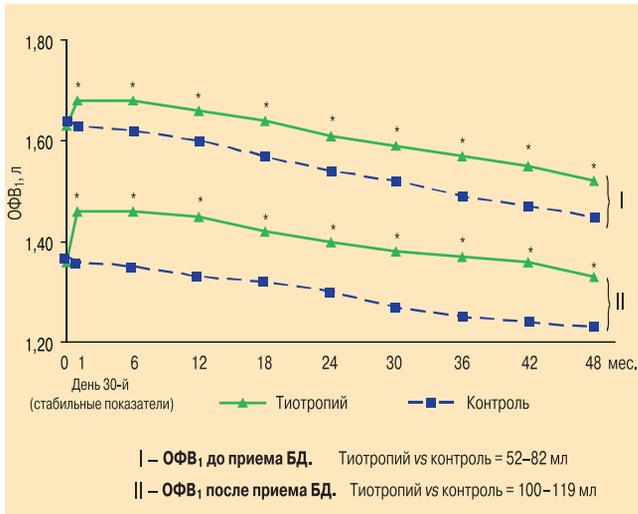


Рис. 1. Устойчивое улучшение функции легких и замедление прогрессирования заболевания при терапии тиотропием больных ХОБЛ II стадии по GOLD [34]

изменения функциональных показателей является более высокий риск выбывания из исследования больных, принимавших плацебо [25].

Исследование UPLIFT, благодаря большому объему выборки больных, позволило также оценить эффективность терапии тиотропием в отдельных группах пациентов с ХОБЛ: у больных с ранними стадиями ХОБЛ, у "наивных" больных (т. е. никогда не получавших никакой терапии по поводу ХОБЛ), у пациентов моложе 50 лет; и оказалось, что именно в данных субтипах (фенотипах) ХОБЛ терапия тиотропием демонстрирует достоверное с точки зрения методов статистики замедление скорости ежегодного снижения ОФВ₁ [34–36].

У больных со II стадией ХОБЛ скорость снижения постбронходилаторного ОФВ₁ была достоверно ниже в группе тиотропия, по сравнению с контрольной группой (43 vs 49 мл / год, $p = 0,024$) (рис. 1) [34].

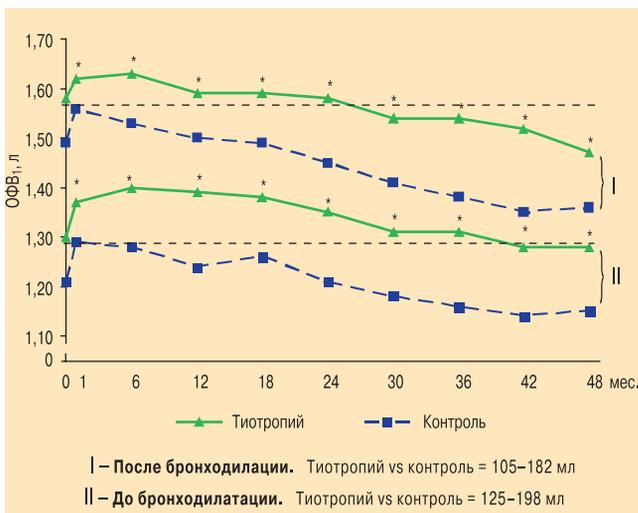


Рис. 2. Устойчивое улучшение функции легких и замедление прогрессирования заболевания при терапии тиотропием у больных ХОБЛ моложе 50 лет [35]

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

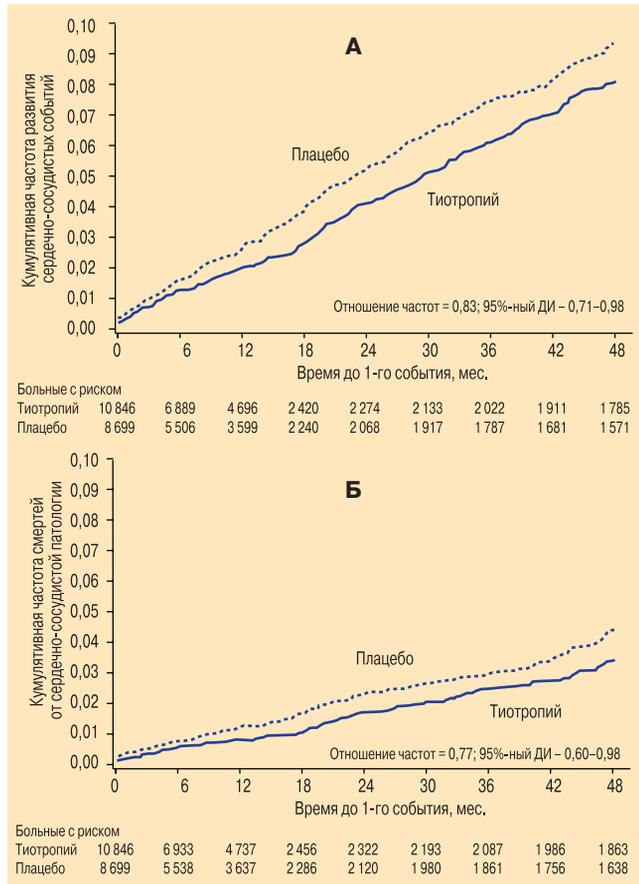


Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера развития сердечно-сосудистых событий (А) и сердечно-сосудистых смертей (Б) у больных, получавших тиотропий и плацебо в 30 РКИ [36]

У больных, никогда не получавших никакой терапии по поводу ХОБЛ, ежегодное снижение постбронходилаторного показателя ОФВ₁ оказалось более медленным у больных, получавших тиотропий (42 vs 53 мл / год, $p = 0,026$), по сравнению с больными группы контроля (рис. 2) [35].

Еще более впечатляющие результаты были получены у больных ХОБЛ моложе 50 лет: скорость снижения постбронходилаторного ОФВ₁ в группах тиотропия и контроля составили 38 и 58 мл / год соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3) [36].

Таким образом, данный субгрупповой анализ исследования UPLIFT показал, что у больных со II стадией ХОБЛ, у "наивных" больных и у больных моложе 50 лет прием тиотропия уменьшает скорость снижения постбронходилаторного ОФВ₁, т. е. замедляет прогрессирование ХОБЛ.

Терапия тиотропием уменьшает летальность больных ХОБЛ

ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности современного общества, летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции [37]. Более того, летальность от ХОБЛ постоянно растет [38]. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди всех причин летальности и на 1-е – среди всех причин инвалидности у взрослых [38, 39].

К терапии, способной снизить летальность больных ХОБЛ, относятся: длительная кислородотерапия (для тяжелых больных с гипоксемией) [40, 41], отказ от курения (на ранних стадиях ХОБЛ) [42], хирургическая редукция объема легких (у больных с преимущественной локализацией эмфиземы в верхних отделах и низкой толерантностью к физическим нагрузкам) [43] и неинвазивная вентиляция легких (при тяжелом обострении ХОБЛ) [44]. Что касается ЛС, есть определенные основания предполагать, что современные препараты, используемые для лечения ХОБЛ (и способные улучшить функциональные параметры, снизить число обострений, замедлить прогрессирование заболевания), могут уменьшить и летальность больных.

Важным достижением исследования UPLIFT явилось доказательство уменьшения летальности больных ХОБЛ на фоне приема тиотропия. При назначении тиотропия во время лечения у больных ХОБЛ было отмечено достоверное снижение относительного риска (ОР) смерти на 16 % ($p < 0,05$). Этот эффект сохранялся до конца определенного протоколом периода лечения (день 1440-й) – в анализе *intention-to-treat* отмечено достоверное снижение ОР смерти на 13 % ($p < 0,05$). Но данный эффект стал статистически не значимым – снижение ОР смерти на 11 % ($p = 0,09$) – в течение периода наблюдения после окончания исследования длительностью 30 дней (день 1470-й), когда в соответствии с протоколом пациенты прекращали прием исследуемого препарата.

Примечательно, что возможность снижения летальности пациентов с ХОБЛ во время приема тиотропия показана и в других недавно выполненных исследованиях. Мета-анализ *S.R.Salpeter et al.*, объединивший результаты 22 РКИ с участием больных ХОБЛ, показывал, что антихолинергические препараты (ипратропий и тиотропий) уменьшают частоту тяжелых обострений ХОБЛ на 33 %, а респираторную смертность на 73 % по сравнению с плацебо [45]. Абсолютное снижение ОР респираторной смерти при применении АХП составило 0,36 % в год.

В популяционном когортном исследовании, включавшем в себя 2 870 больных ХОБЛ, принимавших тиотропий, были проанализированы все причины смерти больных за 6 лет [46]. Оказалось, что прием тиотропия был ассоциирован с достоверным снижением риска смерти больных ХОБЛ от всех причин (ОР – 0,77; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,65–0,91) и при этом не было отмечено повышения риска смерти больных от сердечной недостаточности (ОР – 0,84; 95%-ный ДИ – 0,41–1,75) или острого инфаркта миокарда (ОИМ) (ОР – 1,25; 95%-ный ДИ – 0,49–3,17).

Терапия тиотропием приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ II–III стадии является не только дыхательная недостаточность, как традиционно было

принято считать, но и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН) [47,48]. Согласно данным популяционных исследований, у пациентов с ХОБЛ риск смерти от сердечно-сосудистой патологии повышен в 2–3 раза и составляет приблизительно 50 % от общего количества смертельных случаев [49, 50].

АХП (ипратропий и тиотропий) обладают минимальными сердечно-сосудистыми эффектами, они не абсорбируются со слизистых дыхательных путей и поэтому не вызывают системных побочных эффектов, присущих атропину (тахикардия, аритмия). В отличие от β_2 -агонистов, АХП у больных ХОБЛ не индуцируют тахикардию или повышение сердечного выброса, не ухудшают вентиляционно-перфузионный баланс и не усугубляют гипоксемию [51].

Относительно недавно было опубликовано исследование, в котором были поставлены под сомнение общепринятые представления о сердечно-сосудистой безопасности АХП. В мета-анализе *S.Singh et al.*, включавшем в общей сложности 17 РКИ (14 783 больных ХОБЛ), авторы пришли к выводу, что прием АХП (ипратропия или тиотропия) приводит к повышению риска сердечно-сосудистых событий (ОР – 1,58; 95%-ный ДИ – 1,21–2,06), ОИМ (ОР – 1,53; 95%-ный ДИ – 1,05–2,23) и летальности больных ХОБЛ от сердечно-сосудистой патологии (ОР – 1,80; 95%-ный ДИ – 1,17–2,77) [52]. Несмотря на то, что данный мета-анализ имел серьезные недостатки в дизайне исследований, и обоснованность его выводов была поставлена под сомнение, тем не менее требовались данные, полученные из более хорошо спланированных исследований, позволяющие подтвердить или опровергнуть риск для сердечно-сосудистой системы при приеме ДДАХП. Поэтому появление результатов исследования UPLIFT пришлось как нельзя кстати, т. к. данные этого исследования продемонстрировали, что тиотропий не только не повышает риска сердечно-сосудистых событий и смертности, а, наоборот, снижает риск летальности от сердечно-сосудистых причин (на 27 %) и число серьезных сердечно-сосудистых нежелательных реакций (на 16 %). ОИМ развился у 67 больных, принимавших тиотропий, и у 85 пациентов, принимавших плацебо (ОР – 0,73; 95%-ный ДИ – 0,53–1,00), инсульт был отмечен у 82 больных группы тиотропия и у 80 пациентов группы плацебо (ОР – 0,95; 95%-ный ДИ – 0,70–1,29). Необходимо отметить, что прием тиотропия позволил достоверно снизить число эпизодов дыхательной недостаточности (ОР – 0,69; 95%-ный ДИ – 0,52–0,92).

Самым полным на сегодня является недавно выполненный мета-анализ *B.Celli et al.*, основанный на всех РКИ ($n = 30$), посвященных применению тиотропия у больных ХОБЛ ($n = 19\ 545$) [53]. Частота развития всех летальных случаев для терапии тиотропием составила 3,44, для плацебо – 4,10 на 100 пациенто-лет (ОР – 0,88; 95%-ный ДИ – 0,77 – 0,999). У больных, принимавших тиотропий, достоверно реже, по сравнению с группой плацебо, развивались

сердечно-сосудистые события: 2,15 vs 2,67 на 100 пациенто-лет (ОР = 0,83; 95%-ный ДИ = 0,71–0,98) и фатальные сердечно-сосудистые события: 0,91 vs 1,24 на 100 пациенто-лет (ОР = 0,77; 95%-ный ДИ = 0,60–0,98). Для всех случаев ОИМ, СН и инсульта ОР (95%-ный ДИ) составили: 0,78 (0,59–1,02); 0,82 (0,69–0,98) и 1,03 (0,79–1,35) соответственно.

Таким образом, терапия тиотропием приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых событий, летальности от всех причин и летальности от сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ.

Терапия тиотропием высоко эффективна при всех изученных фенотипах ХОБЛ. Сегодня многие эксперты и практические врачи разделяют мнение, согласно которому ХОБЛ – синдром, включающий в себя группу обструктивных заболеваний, которые имеют сходные признаки, например ингаляционный источник повреждения, и определенные различия, например механизмы развития заболевания и ответ на терапию [54].

Дискуссия о необходимости выделения различных субтипов или фенотипов ХОБЛ ведется уже достаточно давно [55], но лишь в течение последних 2 лет наметились существенные сдвиги в определении проблемы гетерогенности заболевания [56].

Следует признать, что для ХОБЛ понятие "фенотип" является относительно новым, и общепринятого определения "фенотипа ХОБЛ" еще нет. Относительно недавно группой экспертов было предложено следующее определение фенотипа ХОБЛ: "характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть)" [57]. В идеале индивидуумы, включенные в один фенотип и демонстрирующие сходные клинические исходы, должны также демонстрировать сходный профиль терапевтического ответа вследствие сходных биологических или патофизиологических механизмов. Идентификация и последующая группировка ключевых элементов синдрома ХОБЛ в клинически значимые и полезные подгруппы (фенотипы) позволит проводить более эффективную терапию у больных ХОБЛ [57].

В недавно проведенном исследовании *J.-H.Lee et al.* было выявлено, что при ХОБЛ терапия иГКС / ДДБА была наиболее эффективной у больных с преимущественно обструктивным (бронхитическим) вариантом ХОБЛ: у них наблюдался наибольший прирост ОФВ₁ и более выраженное уменьшение диспноэ, но малоэффективной при преимущественно эмфизематозном варианте ХОБЛ [58]. В то же время в исследовании *A.F.Gelb et al.* было показано, что эффективность терапии тиотропием у больных ХОБЛ не зависит от выраженности у них эмфиземы [59].

Субгрупповые анализы исследования UPLIFT позволили изучить эффективность терапии тиотропием в отдельных субтипах (фенотипах) больных ХОБЛ [35, 36, 60, 61]. Как уже говорилось, прием замедлял прогрессирование заболевания у пациентов

с ХОБЛ, у "наивных" больных и у больных моложе 50 лет [35, 36]. Кроме того, независимо от фенотипа ХОБЛ ("наивные" больные, больные моложе 50 лет, курильщики, бывшие курильщики, мужчины и женщины), терапия тиотропием приводила к заметному стойкому улучшению показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких, снижению числа обострений и улучшению качества жизни [35, 36, 60, 61].

Заключение

Тиотропий относится к базисным препаратам для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ. Тиотропий улучшает функциональные легочные показатели, симптомы, физическую работоспособность, качество жизни больных ХОБЛ, уменьшает число обострений заболевания. В настоящее время только терапия тиотропием продемонстрировала преимущества, которые пока не были показаны при изучении всех других известных ДДБД, а именно: замедление прогрессирования ХОБЛ, уменьшение летальности больных ХОБЛ, снижение риска сердечно-сосудистых событий и высокую эффективность препарата при всех изученных фенотипах ХОБЛ.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2009 report is available on www.goldcopd.com
2. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
3. Чучалин А.Г., Овчаренко С.И., Лещенко И.В., Белевский А.С. Определение, классификация и диагностика ХОБЛ. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера, 2007. 8–22.
4. Celli B.R., MacNee W., ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
5. Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 183–189.
6. Tashkin D.P. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 97–105.
7. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47–55.
8. Celli B., Wallack R.Z., Wang S. et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743–1748.
9. Cazzola M., Matera M.G. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 757–769.
10. Bauwens O., Ninane V., Van de Maele B. et al. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses indacaterol in subjects

- with COPD: comparison with placebo and formoterol. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 463–470.
11. *Beier J., Beeh K.M., Brookman L. et al.* Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22 (6): 492–496.
 12. *Fogarty C., Worth H., Hebert J. et al.* Sustained 24-h bronchodilation with indacaterol once-daily in COPD: a 26-week efficacy and safety study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A4547.
 13. *Magnussen H., Paggiaro P., Jack D. et al.* Bronchodilator treatment with indacaterol once-daily vs formoterol twice-daily in COPD: a 52-week study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A6184.
 14. *Nonikov V., Verkindre C., Jack D. et al.* Indacaterol once-daily reduces days of poor control in COPD over 52 weeks of treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A6190.
 15. *Magnussen H., Paggiaro P., Jack D. et al.* Indacaterol once-daily improves health-related quality of life in COPD patients: a 52-week study versus placebo and formoterol. *Eur. Respir. J.* 2009; 53s: P2019.
 16. *Buhl R., Pieters W., Jack D. et al.* Indacaterol once-daily improves dyspnoea and BODE index in COPD patients: a 52-week study versus twice-daily formoterol. *Eur. Respir. J.* 2009; 53s: P2026.
 17. *Buhl R., Pieters W., Jack D. et al.* Indacaterol once-daily reduces COPD exacerbations over 52 weeks of treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A6185.
 18. *Worth H., Kleerup E., Iqbal A. et al.* Safety and tolerability of indacaterol once-daily in COPD patients versus placebo and tiotropium: a 26-week study. *Eur. Respir. J.* 2009; 53s: P2030.
 19. *Chung F., Kornmann O., Jack D. et al.* Safety and tolerability of indacaterol over 52 weeks of treatment in COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 53s: E4359.
 20. *Fletcher C.M., Elmes P.C., Wood C.H.* The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br. Med. J.* 1959; 1: 257–266.
 21. *Kohansal R., Martinez-Camblor P., Agusti A. et al.* The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the framingham offspring cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 3–10.
 22. *Decramer M., Celli B., Tashkin D.P. et al.* Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the Uplift trial. *COPD* 2004; 1: 303–312.
 23. *Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A. et al.* Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 381–390.
 24. *Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al.* The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
 25. *Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
 26. *Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
 27. *Anzueto A., Tashkin D., Menjoge S., Kesten S.* One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18: 75–81.
 28. *Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
 29. *Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al.* Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
 30. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
 31. *Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al.* Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
 32. *Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560.
 33. *Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of COPD: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9356): 449–456.
 34. *Decramer M., Celli B., Kesten S. et al.* Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
 35. *Troosters T., Celli B., Lystig T. et al.* Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 65–73.
 36. *Morice A.H., Celli B., Kesten S. et al.* COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respir. Med.* 2010; 104: 1659–1667.
 37. *Murray C.J.L., Lopez A.D.* Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269–1276.
 38. *Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *Morbid. Mortal. Wkly Rep. Surveill. Summ.* 2002; 51: 1–16.
 39. World Health Organization. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2002.
 40. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681–686.
 41. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
 42. *Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al.* The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
 43. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2059–2073.
 44. *Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S.* Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2003; 326: 185–189.

45. *Salpeter S.R., Buckley N.S., Salpeter E.E.* Meta-analysis: Anticholinergics, but not β -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J. Gen. Intern. Med.* 2006; 21: 1011–1019.
46. *De Luise C., Lanes S.F., Jacobsen J. et al.* Cardiovascular and respiratory hospitalizations and mortality among users of tiotropium in Denmark. *Eur. J. Epidemiol.* 2007; 22: 267–272.
47. *Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B.* What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 809–814.
48. *Camilli A.E., Robbins D.R., Lebowitz M.D.* Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 133: 795–800.
49. *Engstrom G., Wollmer P., Hedblad B. et al.* Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmo, Sweden. *Circulation* 2001; 103: 3086–3091.
50. *Huiart L., Ernst P., Suissa S.* Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128: 26400–2646.
51. *Viegas C.A., Ferrer A., Montserrat J.M.* Ventilation-perfusion response after fenoterol in hypoxemic patients with stable COPD. *Chest* 1996; 110: 71–77.
52. *Singh S., Loke Y.K., Furberg C.D.* Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *J.A.M.A.* 2008; 300: 1439–1450.
53. *Celli B., Decramer M., Leimer I. et al.* Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010; 137: 20–30.
54. *Reilly J.J.* COPD and declining FEV₁ – time to divide and conquer? *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1616–1618.
55. *Burrows B., Fletcher C.M., Heard B.E. et al.* The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet* 1966; 87: 830–835.
56. *Garcia-Aymerich J., Agusti A., Barbera J.A. et al.* Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2009; 45: 133–142.
57. *Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al.* COPD phenotypes: The future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598–604.
58. *Lee J.-H., Lee Y.K., Kim E.-K. et al.* Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104: 542–549.
59. *Gelb A.F., Taylor C.F., Cassino C. et al.* Tiotropium induced bronchodilation and protection from dynamic hyperinflation is independent of extent of emphysema in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22: 237–242.
60. *Tashkin D.P., Celli B., Kesten S. et al.* Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 287–294.
61. *Tashkin D.P., Celli B., Kesten S. et al.* Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT trial. *Respir. Med.* 2010; 104: 1495–1504.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел: (495) 465-53-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 09.03.11
 © Авдеев С.Н., 2011
УДК 616.24-036.12-085.234