

# Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких: фокус на тиотропий

А.И. Синопальников

ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1

## Резюме

В последние несколько лет наблюдается лавинообразный рост числа новых лекарственных препаратов и их комбинаций, предлагаемых для лечения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что, с одной стороны, увеличивает терапевтические возможности, с другой — затрудняет выбор лучших из имеющихся. До настоящего времени бронходилататоры остаются ведущим направлением фармакотерапии ХОБЛ, а монотерапия антихолинергическими препаратами (АХП) или их комбинация с другими лекарственными средствами ( $\beta_2$ -агонисты длительного действия, глюкокортикоиды, рофлумиласт) — едва ли не наиболее востребованный лечебный подход у данной категории больных. Подобное утверждение базируется главным образом на беспримерных доказательствах эффективности и безопасности применения тиотропия бромид (ТБ) — прототипа длительно действующих АХП, опыт успешного клинического применения которого составляет свыше 10 лет. Во многом именно репутацией ТБ стимулирован результативный поиск других длительно действующих АХП, которые в настоящее время являются одним из наиболее активно разрабатываемых и высокоэффективных классов лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ. Очевидно, что у новых АХП база данных по оценке их клинической эффективности и безопасности ограничена, представлена исследованиями III фазы и потому не отражает в полной мере реальную популяцию больных ХОБЛ и не позволяет рассматривать их в качестве безусловной альтернативы ТБ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолитические препараты, антихолинергические препараты, тиотропия бромид.

# Anticholinergics for therapy of chronic obstructive pulmonary disease: focus on tiotropium

A.I. Sinopal'nikov

State Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia: 2 / 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 123995, Russia

## Summary

Recently, there is a progressive growth in new drugs and combinations for treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) that, on the one hand, promotes therapeutic opportunities but, on the other hand, impedes the best choice of the drug. Bronchodilators have been still the cornerstone of the pharmacotherapy of COPD. Anticholinergics as monotherapy or in combination with other drugs, such as long-acting beta-2-agonists, inhaled steroids, or roflumilast, are widespread therapeutic approach for these patients. A huge body of evidence has been accumulated about the safety and efficacy of long-acting anticholinergic tiotropium bromide which has been successfully used worldwide for more than 10 years. Long-acting anticholinergics are one of the most actively developed and highly efficient drugs for management of COPD. There is limited evidence regarding clinical efficacy and safety of novel anticholinergics mostly obtained from phase III clinical trials which did not involve the real-life population of COPD patients; this fact prevents considering new long-acting anticholinergics as a definitive alternative for tiotropium bromide.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, anticholinergics, tiotropium bromide.

Несмотря на весьма противоречивые данные, касающиеся распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и смертности при этом заболевании (от 2,1 до 26,1 % и от 7,2 до 36,1 случая / 100 тыс. населения соответственно [1]), не будет преувеличением сказать, что в настоящее время мы переживаем глобальную пандемию ХОБЛ. О том свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования [2, 3], позволяющие считать, что общее число больных ХОБЛ в мире сегодня превышает 600 млн человек [4]. Так, по результатам исследования GARD (*The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases*), проведенного в 12 регионах Российской Федерации ( $n = 7\,164$ : 57,2 % — женщины; средний возраст — 43,4 года), при обследовании в 21,8 % случаев выявлены спирометрические критерии бронхиальной обструкции (отношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю

секунду и форсированной жизненной емкости легких —  $\text{post ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 0,7$ ) [5]. Примечательно, что эти данные совпали с ожиданиями врачей общей практики, 58 % которых допускают столь же высокую распространенность ХОБЛ ( $> 15\%$ ) в нашей стране [6].

Современные подходы к фармакотерапии ХОБЛ предполагают достижение двух основных целей:

- уменьшение влияния болезни на повседневную активность пациента;
- снижение риска развития таких событий, как обострения заболевания, прогрессирующее падение легочной функции и смерть больного.

Основным инструментом в достижении этих целей, согласно современным рекомендациям *Canadian Thoracic Society* (CTS) [7], *American College of Physicians* (ACP) / *American College of Chest Physicians* (ACCP) / *American Thoracic Society* (ATS) / *European Respiratory*

Society (ERS) [8], AGE.NA.S (National Agency for Regional Health Services) AGENAS [9], Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [10], Российского респираторного общества [11] и др., являются бронходилататоры (БД). Так, в рекомендациях GOLD роль и место БД в терапии ХОБЛ определяется следующим образом: "Стартовая терапия больных ХОБЛ предполагает назначение БД или их комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС), но не применение последних (в рамках монотерапии)" [10]. Бронходилатация достигается применением 2 основных фармакологических стратегий: прямой, осуществляемой через стимуляцию  $\beta_2$ -адренорецепторов ( $\beta_2$ -агонисты) и не прямой — посредством ингибирования влияния ацетилхолина на мускариновые рецепторы (антихолинергические препараты — АХП). Выбор БД в качестве терапии 1-й линии у больных ХОБЛ аргументируется их многочисленными саногенетическими эффектами (табл. 1).

Несмотря на то, что международными экспертами указано на отсутствие достоверных различий в клинической эффективности между  $\beta_2$ -агонистами и АХП [17], в ряде исследований все-таки продемонстрировано превосходство последних во влиянии на частоту обострений ХОБЛ, в т. ч. требующих госпитализации [18, 19]. Данным обстоятельством, а также более привлекательным профилем безопасности АХП [20, 21] объясняется предпочтение практикующих врачей, отдаваемое данным препаратам при выборе стартовой терапии ХОБЛ [22].

История клинического применения

У АХП весьма продолжительная история применения в лечении бронхоспазма: сохранились упоминания об использовании в Юго-Восточной Азии несколько тысячелетий назад экстрактов растений *Atropa belladonna*, *Datura stramonium*, *Hyosciamus niger*

и *Scopolia carniolica*, содержащих алкалоиды атропин и скополамин [23]. Лечение приступов бронхиальной астмы посредством приема экстрактов или ингаляции дыма некоторых из упомянутых растений получило распространение в Европе в начале XIX века [24]. В середине XIX века атропин был выделен в лабораторных условиях; в отчете *M.A. Courty*<sup>1</sup> впервые сообщалось о его использовании при лечении приступа бронхиальной астмы и купировании бронхоспазма посредством инъекции атропина в блуждающий нерв; впоследствии были разработаны другие лекарственные формы упомянутых субстанций.

Прием препаратов атропина и скополамина вследствие неселективности действия и системной абсорбции сопровождался выраженными нежелательными явлениями, прежде всего со стороны вегетативной и центральной нервной систем. Это обстоятельство являлось препятствием для широкого их распространения; в подавляющем числе случаев предпочтение отдавалось неселективным адреномиметикам (эфедрин, затем адреналин), несмотря на известную небезопасность их применения [25]. Поиски препарата, оказывающего более избирательное действие, заняли более полувека: результатом их стал синтез четвертичных аммониевых производных — ипратропия бромид (ИБ) [26], а затем и окситропия бромид [27]. В отличие от третичных аммониевых производных — атропина и скополамина — новые препараты не характеризовались липофильностью, что препятствовало проникновению через биологические мембраны и, как следствие, полностью устранялось их влияние на центральную нервную систему и в значительной степени — на М-холинорецепторы экстрапульмональной локализации при ингаляционном приеме даже доз, многократно превышавших среднетерапевтические. Стойкий бронходилатационный эффект при применении ИБ достигал 6–8 ч, продолжительность действия окситропия бромида

Таблица 1  
Фармакологические и клинические эффекты БД [12, с изм.]  
Table 1  
Pharmacological and clinical effects of bronchodilators (adopted from [12])

Фармакологические эффекты
А. Релаксация гладкомышечных клеток бронхов: БД (↑ ОФВ <sub>1</sub> ) ↓ воздушных ловушек, ↓ гиперинфляции
Б. Небронходилатирующие эффекты: $\beta_2$ -агонисты: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов из эпителиальных клеток, мастоцитов, эозинофилов, нейтрофилов [13]; цитопротекция слизистой бронхов [14]; стимуляция мукоцилиарного транспорта [15] и др. АХП: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов (ERK 1/2 – зависимое высвобождение лейкотриена В4) – антинейтрофильный эффект (?) [16] Клинические эффекты: ↓ одышки (↓ сопротивления дыхательных путей; ↓ гиперинфляции) ↑ толерантности к физической нагрузке (↓ динамической гиперинфляции) ↑ качества сна (↓ ночного бронхоспазма) ↑ КЖ ↓ частоты обострений заболевания

Примечание: КЖ – качество жизни.

<sup>1</sup> Цит. по R.A.Dweik. Role of anticholinergic therapy in COPD. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

была еще выше. Спустя почти 3 десятилетия был разработан АХП нового поколения — тиотропия бромид (ТБ)<sup>2</sup>, основными преимуществами которого перед ИБ и окситропия бромидом стали продолжительность эффекта  $\geq 24$  ч и большая селективность действия [28, 29].

Растущее число доказательств непревзойденной эффективности ТБ в лечении ХОБЛ стимулировали результативный поиск новых АХП длительного действия, итогом которого явилось создание гликопиррония, аклидиния, умеклидиния, тропспия, дексиррония и других молекул [25].

### Механизм действия

Бронходилатационный эффект АХП объясняется подавлением активности блуждающего нерва: передача нервного импульса по эфферентному отделу *n. vagus* повышает тонус гладкомышечной мускулатуры бронхов, что приводит к усугублению бронхоспазма и бронхиальной гиперсекреции у пациентов с обструктивными вентиляционными нарушениями [30, 31]. В настоящее время известно о существовании 5 типов мускариновых холинергических рецепторов, 4 из которых найдены в различных тканях человека [32, 33]. Влияние блуждающего нерва на тонус мускулатуры дыхательных путей осуществляется посредством М1-, М3-холинорецепторов (рис. 1). Здесь важно подчеркнуть, что, хотя вагусная иннервация малых дыхательных путей отсутствует, но М-холинорецепторы локализуются практически на

всем протяжении трахеобронхиального дерева и активируются экстранейрональным ацетилхолином. Этим объясняется бронходилатационный эффект АХП не только на уровне проксимальных, но и дистальных воздухоносных путей [34].

Топографией М-холинорецепторов определяется функция и характер эффектов, развивающихся при их блокаде:

- М1-холинорецепторы располагаются в парасимпатических ганглиях *n. vagus*; их блокада вызывает нарушение передачи нервных импульсов между пре- и постганглионарными волокнами блуждающего нерва и, как следствие — расслабление мускулатуры бронхов;
- М2-холинорецепторы находятся на пресинаптической мембране постганглионарных волокон блуждающего нерва и их блокада вызывает высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель;
- М3-холинорецепторы располагаются на мембранах гладкомышечных клеток бронхов, а также на мембранах бокаловидных клеток и секреторных желез бронхиального эпителия; блокада рецепторов этого типа способствует бронходилатации и уменьшению продукции бронхиального секрета.

Необходимо заметить, что упомянутые топографические особенности касаются лишь дыхательной системы — М-холинорецепторы в значимых концентрациях находятся и в других органах и тканях, однако вследствие малой абсорбции АХП при их ингаляционном приеме данная информация имеет ограниченное значение.

Таким образом, при блокаде М1- и М3-холинорецепторов уменьшается выраженность основного симптома ХОБЛ — одышки; при блокаде М3-холинорецепторов уменьшается количество мокроты, избыточная продукция которой также является элементом клинической картины данного заболевания. При блокаде же М2-рецепторов бронхоспазм, напротив, усугубляется. Применительно к ХОБЛ важной особенностью М-холинорецепторов является то, что в отличие от  $\beta_2$ -адренорецепторов их чувствительность не снижается с возрастом.

ИБ и ТБ блокируют М-холинорецепторы всех 3 типов, однако скорость диссоциации ИБ с рецепторами различного типа различается незначительно, тогда как ТБ быстро диссоциирует с М2-рецепторами и во много раз дольше — с М1- и М3-рецепторами. Данными особенностями действия ТБ объясняется его большая по сравнению с ИБ бронхолитическая активность и продолжительность действия.

Новые АХП имеют определенные фармакокинетические отличия от ТБ, но их клиническое значение не стоит переоценивать. Так, например, гликопирроний характеризуется более быстрой, чем у ТБ, диссоциацией в отношении М3-рецепторов по сравнению с М2-рецепторами (коэффициент кинетической селективности) — 10,7 и 4,3 соответственно [35].

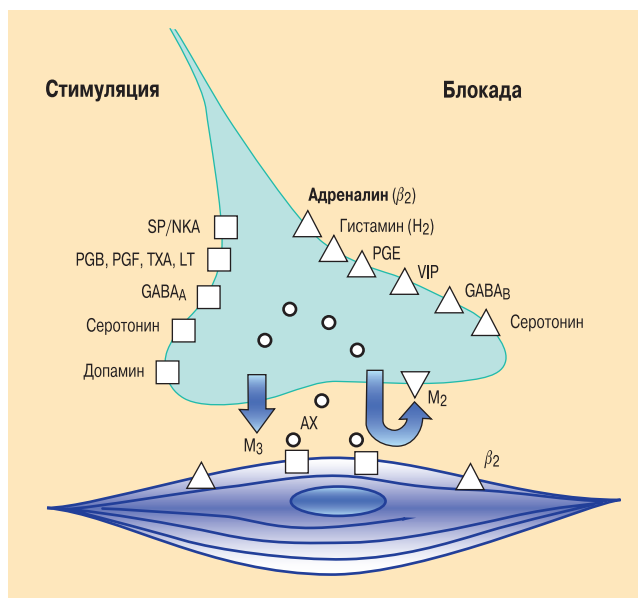


Рис. 1. Парасимпатический нейромускулярный синапс [34]

Примечание: SP/NKA — тахикинины; PG — простагландины; TXA — тромбоксаны; LT — лейкотриены; GABA — гамма-аминомасляная кислота; VIP — вазоактивный интестинальный пептид; AX — ацетилхолин.

Fig. 1. A simplified image of parasympathetic neuromuscular synapse [34]  
Notes: SP/NKA, tachykinin neuropeptides; PG, prostaglandins; TXA, thromboxanes; LT, leukotrienes; GABA,  $\gamma$ -Aminobutyric acid; VIP, vasoactive intestinal peptide; AX, acetylcholine.

<sup>2</sup> ТБ (Спирива) был разрешен к клиническому применению в большинстве стран Евросоюза в 2002 г., а в США и Российской Федерации — в 2003 г.

Однако при оценке этого различия с клинических позиций следует принять во внимание, что период связи гликопиррония с М3-рецепторами (период полувыведения —  $T_{1/2}$ ) менее продолжителен, чем у ТБ — 3,4–6,1 и 27–34,7 ч соответственно [36–38]. Следует полагать, что снижение концентрации ТБ в дыхательных путях не отражается на взаимодействии с М3-рецепторами ( $T_{1/2}$  — 27–35 ч), но при этом ослабевает связь с М2-рецепторами ( $T_{1/2}$  — 2,6–6,0 ч). При снижении же концентрации гликопиррония ослабевает также и связь не только с М2- ( $T_{1/2}$  — 0,36 ч), но и с М3-рецепторами ( $T_{1/2}$  — 3,4–6,1 ч). Косвенным подтверждением клинической значимости данного факта являются результаты исследования *D.Singh et al.* [39], в ходе которого длительность бронхолитического эффекта при небулизации гликопиррония (< 50 мкг) не достигала 24 ч. Еще одним фармакокинетическим различием является скорость "оккупации" М3-рецепторов, которая при применении гликопиррония в 4–5 раз превышает таковую при назначении ТБ, что отражается на скорейшем достижении максимальной БД [35]. Действительно, прирост ОФВ<sub>1</sub> в первые дни назначения гликопиррония оказывается более демонстративным по сравнению с ТБ, но к 7-му дню эти различия полностью нивелируются [40].

### Концепция "фармакологического стентирования"

С внедрением в клиническую практику длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) (формотерол, сальметерол) и в большей степени — ТБ стало очевидно, что при лечении больных со стабильным течением ХОБЛ у этих препаратов имеются клинические преимущества перед бронхолитическими препаратами (БП) короткого действия [10]. Причем это касается не только меньшей частоты применения соответствующих лекарственных средств и, как следствие, лучшей приверженности пациентов врачебным рекомендациям [41, 42], но и оптимизации клинических исходов. В этом контексте особый интерес представляет концепция "фармакологического стентирования" у больных ХОБЛ [43]. На рис. 2 проиллюстрирована модель улучшения бронхиальной проходимости в течение 24 ч при назначении БП короткого (ИБ, сальбутамол), длительного (формотерол, сальметерол) и ультрадлительного (ТБ и т. п.) действия. Несмотря на то, что ингаляция БД короткого и длительного действия сопровождается заметным расширением просвета воздухоносных путей, однако только при назначении БП ультрадлительного действия отмечается сглаживание суточного профиля тонуса бронхов, что обуславливает, во-первых, увеличение площади под 24-часовой кривой динамики ОФВ<sub>1</sub> (AUC), во-вторых, достижение наивысших утренних (предбронхолитических) значений ОФВ<sub>1</sub> непосредственно перед очередной ингаляцией БП, т. е. обеспечивается собственно "фармакологическое стентирование". При этом можно предположить, что, хотя между актуальными значениями ОФВ<sub>1</sub> и ощущением одышки у больных ХОБЛ зачас-

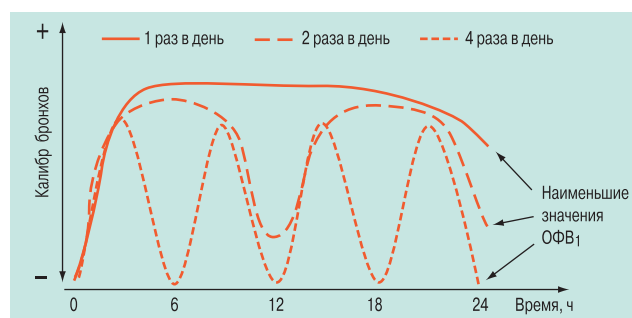


Рис. 2. Динамика калибра бронхов под влиянием БП короткого (4 раза в сутки) и длительного (1 или 2 раза в сутки) действия [43] (объяснения в тексте)

Fig. 2. A simplified image demonstrating bronchial lumen change influenced by short-acting (q.i.d.) and long-acting (once daily or twice-daily) bronchodilators [43]

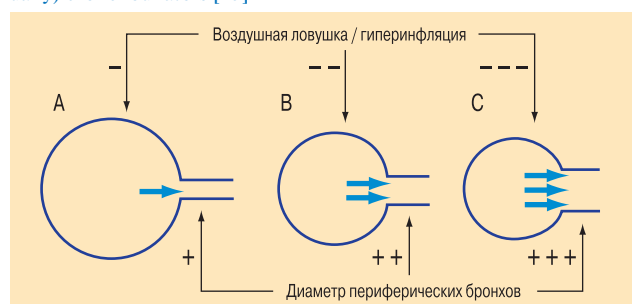


Рис. 3. Опорожнение легких под влиянием БП короткого и длительного действия [43]: А — короткодействующие; В — применяемые 2 раза в день; С — 1 раз в день

Fig. 3. A simplified image describing effects of short-acting and long-acting bronchodilators on the lung deflation [43]

Notes: A — short-acting bronchodilators; B — twice-daily bronchodilators; C — once-daily bronchodilators.

тую отсутствует очевидная связь [44], но достижение максимальных значений AUC сопровождается лучшими условиями для оптимального опорожнения легких, поскольку увеличивается количество воздуха, обмениваемого за одно дыхание (рис. 3).

### Клиническая эффективность

В настоящее время имеются многочисленные свидетельства непревзойденной клинической эффективности ТБ в лечении среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ стабильного течения. Применение ТБ в сравнении с плацебо или ИБ сопровождалось значительным улучшением КЖ, повышением толерантности к физическим нагрузкам, снижением гиперинфляции и уменьшением частоты обострений ХОБЛ [45–49]. В рамках этих же исследований показано, что на фоне применения ТБ (18 мкг в сутки) наблюдался стойкий прирост предбронхолитического (утреннего) ОФВ<sub>1</sub> на 100–150 мл и постбронхолитического (пикового) ОФВ<sub>1</sub> — на 15–200 мл, причем регулярный прием БП на протяжении 12 мес. не сопровождался развитием к нему толерантности.

В ходе одного из первых исследований (*Veterans Administration Trial*), проведенных у больных с тяжелым течением ХОБЛ ( $n = 1\,829$ ), показано, что назначение ТБ сопровождается значимым снижением частоты обострений заболевания в сравнении с плацебо, в т. ч. требующих госпитализации [50]. В более поздних исследованиях продемонстрировано подоб-



ное преимущество ТБ над салметеролом [51–53] и другими ДДБА [54].

Особое место в ряду доказательств клинической эффективности ТБ в лечении пациентов со стабильным течением ХОБЛ занимает самое масштабное 4-летнее проспективное исследование UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) [55]. В результате ретроспективного анализа полученных в ходе этого исследования данных показано, что при многолетнем регулярном приеме ТБ на 14 % снижалась частота обострений ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, 62 и 73 % входивших в которую больных принимали не только плацебо, но и ингаляционные ГКС и / или ДДБА соответственно [56].

Обнадеживающими оказались данные исследования UPLIFT о снижении смертности от любой причины в группе больных ХОБЛ, принимавших ТБ на момент окончания терапии ( $p = 0,034$ ); однако через 30 дней после этого различие между исследуемой и контрольной группами нивелировалось ( $p = 0,086$ ) [57]. Эти данные отчасти противоречат результатам ранее проведенного исследования, в ходе которого при наблюдении больных ( $n = 7\,218$ ) в возрасте  $\geq 65$  лет в течение 180 дней после их выписки из стационара смертность в группе пациентов, принимавших ТБ, оказалась на 20 % ниже по сравнению с принимавшими ДДБА (отношение рисков – 0,8; 95%-ный доверительный интервал – 0,70–0,93) [58]. Объяснение этому, очевидно, следует искать в неоднородности популяции больных, включенных в исследование UPLIFT, у 41 % которых отмечался низкий риск летального исхода [59].

### Комбинированная терапия

Фармакологическая основа кооперативного взаимодействия между АХП и  $\beta_2$ -агонистами очень сильна. Действительно,  $\beta_2$ -агонисты вызывают БД посредством релаксации гладкомышечных клеток бронхов независимо от характера констриктивных стимулов, т. е. выступают в качестве функциональных антагонистов бронхоконстрикции. В противоположность этому, действием АХП ингибируются бронхоконстрикторные эффекты ацетилхолина, вступающего с ним в конкурентный антагонизм за взаимодействие с эффекторными мускариновыми рецепторами, дополняя и потенцируя функциональный антагонизм  $\beta_2$ -агонистов [60].

Вероятно, начало изучения возможной терапевтической привлекательности комбинированного применения АХП и  $\beta_2$ -агонистов у больных ХОБЛ следует датировать 1994-м годом, когда были опубликованы результаты масштабного исследования COMBIVENT, по результатам которого продемонстрировано превосходство комбинации ИБ + салбутамол по сравнению с назначением каждого из препаратов в отдельности [61]. Сходные результаты были получены и при использовании комбинации ИБ + салметерол по сравнению с монотерапией тем или иным БП [62].

Особую привлекательность концепция комбинированной терапии приобрела с появлением ТБ. В ряде исследований показано, что при комбинированном применении ТБ с ДДБА (формотерол) и ультрадлительного (индакатерол) действия по сравнению с монотерапией БП превосходит не только БД-эффект, но и оказывает большее клиническое влияние на такие конечные точки, как выраженность одышки и другие симптомы ХОБЛ, объем бронхолитической терапии по требованию, КЖ пациентов, частота повторных обострений заболевания [63–65].

Очевидно, что применение доступных в настоящее время АХП (ТБ, гликопирроний, аклидиний, умеклидиний) и  $\beta_2$ -агонистов (формотерол, салметерол, индакатерол и т. п.), отличающихся между собой временем начала действия, его продолжительностью (как следствие – режимом дозирования), устройством доставки и необходимостью в этой связи использовать "свободные" комбинации, может оказаться неудобным и негативным образом может отразиться на приверженности пациента врачебным рекомендациям. В этой связи особый интерес вызывают появляющиеся фиксированные комбинации АХП и ДДБА: гликопирроний / индакатерол (препарат разрешен к применению *European Medicines Agency* и Министерством здравоохранения Японии), умеклидиний / вилантерол (препарат разрешен к применению *Food and Drug Administration – FDA*, США; *Drug Administration and Health*, Канада; подан на одобрение в регуляторные органы Евросоюза и Японии) [66], ТБ / олодатерол (устройство доставки Респимат, III фаза клинических испытаний [67]).

Имеющиеся экспериментальные свидетельства *in vitro* взаимодействия между мускариновыми рецепторами и ГКС создают предпосылки для комбинированного применения последних с АХП [68]. Свидетельствами высокой эффективности тройной терапии (ТБ, салметерол и флутиказона пропионат – ФП) явились результаты нескольких недавно проведенных исследований. Так, тройная терапия у больных со среднетяжелым / тяжелым течением ХОБЛ сопровождалась более демонстративным приростом ОФВ<sub>1</sub> и емкости вдоха по сравнению с монотерапией ТБ или салметеролом / ФП [69]. Сходные данные были продемонстрированы и в исследовании [70], по данным которого, при назначении ТБ больным с тяжелым течением ХОБЛ, уже принимавшим салметерол / ФП, увеличивались спирометрические параметры (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, емкость вдоха) и улучшалось КЖ. Несмотря на то, что в исследовании, инициированном *Canadian Respiratory Clinical Research Consortium* и *Canadian Thoracic Society*, не удалось подтвердить достоверных различий в частоте обострений ХОБЛ (первичная конечная точка) среди больных, получавших ТБ, ТБ + салметерол или тройную терапию, показано, что последняя характеризуется более выраженной динамикой показателей бронхиальной проходимости, улучшением КЖ, уменьшением числа госпитализаций в связи с обострениями заболевания и общего числа госпитализаций, независимо от их причины по сравнению с монотерапией ТБ [71].

По результатам ретроспективного анализа показано, что у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста при тройной терапии смертность снижается на 40 % по сравнению с терапией салметеролом / ФП [72].

В опубликованном систематическом обзоре (2012) продемонстрировано, что наряду с терапевтическим превосходством над монотерапией АХП (*postОФВ<sub>1</sub>*, КЖ), тройная терапия не сопровождается увеличением числа интеркуррентных пневмоний среди больных с тяжелым / крайне тяжелым течением ХОБЛ, что отчасти может быть объяснено своеобразным протективным эффектом ТБ [73].

Среди многочисленных свидетельств эффективности и безопасности ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа – рофлумиласта – отдельное место занимают исследования, в результате которых доказано клиническое превосходство его комбинации с ТБ (по сравнению с монотерапией последним) влияния на частоту обострений ХОБЛ [74]. Эта комбинация характеризуется и определенной фармакоэкономической привлекательностью (меньшими прямыми затратами на лекарственные препараты) в лечении больных с тяжелым / крайне тяжелым течением ХОБЛ [75].

Своеобразной легитимизацией указанных режимов комбинированной терапии является их позиционирование GOLD в качестве терапии 2-й линии у больных с манифестным течением ХОБЛ и / или высоким риском повторных обострений заболевания (категории больных В, С и D) [10].

### Профиль безопасности

Несмотря на то, что основной конечной точкой беспрецедентного по масштабам и продолжительности рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования UPLIFT являлась скорость падения ОФВ<sub>1</sub> за 4-летний период наблюдения, в протоколе данного проекта предполагалась также проспективная оценка смертности и кардиоваскулярных событий [57]. По результатам итогового анализа полученных результатов продемонстрировано снижение смертности от любой причины в группе больных ХОБЛ, принимавших ТБ (18 мкг в сутки; устройство доставки *HandiHaler*) на момент окончания лечебного периода; это же касалось и частоты кардиоваскулярных событий. Данные были представлены в регуляторные органы (FDA, США) и получено согласие с соответствующими выводами о безопасности ТБ [76].

Однако позднее были опубликованы 2 метаанализа, результаты которых свидетельствовали о повышении смертности среди больных ХОБЛ, принимавших ТБ (5 или 10 мкг в сутки; устройство доставки Респимат) по сравнению с больными, принимавшими плацебо или ТБ (18 мкг в сутки; устройство доставки *HandiHaler*) [77, 78]. Неожиданные обстоятельства заставили часть экспертов скептически высказаться в отношении перспектив дальнейшего применения ТБ с устройством доставки Респимат [79].

Впрочем, практически в это же время публикуются данные масштабного исследования TIOSPIR (*Tiotropium Safety and Performance in Respimat*) ( $n > 17\,000$ ), по результатам которого не подтвердились существенные различия показателей смертности между группами пациентов, принимавших ТБ при помощи устройств доставки *HandiHaler* (18 мкг в сутки) и Респимат (2,5 и 5 мкг в сутки) [80].

Требуется отдельное обсуждение столь противоречивых результатов. С появлением первых метаанализов и систематических обзоров высказано предположение, что при объединении данных различных исследований появится более достоверная оценка результатов лечения, чем их выборочное цитирование. С течением времени данный методологический подход совершенствовался и в настоящее время часто используется для изучения влияния того или иного воздействия на относительно редко встречающиеся события, которые не являлись первичной точкой того или иного исследования и потому нередко оценивались менее строго и систематично. Данное обстоятельство особенно важно при оценке таких событий, как смерть или другие неблагоприятные исходы, поскольку они нередко не учитываются среди пациентов, выбывающих из исследования по разным причинам. В противоположность этому в проспективных исследованиях с более совершенным дизайном (UPLIFT, TIOSPIR) предпринимаются беспрецедентные усилия по уточнению состояния каждого из включенных в исследование пациентов. Следует также учитывать, что новый лекарственный препарат / устройство доставки (Респимат) мог назначаться более тяжелым пациентам, у которых прежние методы лечения были признаны недостаточно эффективными. В исследовании [78] в группе больных, получавших ТБ с помощью устройства доставки Респимат, преобладали лица с исходно более тяжелым течением ХОБЛ и большей частотой сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с группой получавших ТБ с помощью устройства доставки *HandiHaler* [81]. Эти обстоятельства дают основание считать результаты проекта TIOSPIR более надежными, притом характеристика пациентов, отобранных для исследования TIOSPIR, была идентична той, которая учитывалась при проведении цитируемых метаанализов.

### Заключение

В последние несколько лет наблюдается лавинообразный рост числа новых лекарственных препаратов и их комбинаций, предлагаемых для лечения больных ХОБЛ. При этом, с одной стороны, увеличиваются терапевтические возможности, однако с другой – затрудняется выбор лучших из имеющихся. Следует признать, что до настоящего времени БД остаются ведущим направлением фармакотерапии ХОБЛ, а монотерапия АХП или их комбинация с другими лекарственными средствами (ДДБА, ГКС, рофлумиласт) – едва ли не наиболее востребованный лечебный подход у данной категории боль-

Таблица 2  
Клиническая эффективность АХП длительного действия у больных ХОБЛ  
Table 2  
Clinical efficacy of long-acting anticholinergics in patients with COPD

Клинический эффект	АХП длительного действия							
	ТБ	Источник	Гликопирроний	Источник	Аклидиний	Источник	Умеклидиний	Источник
Снижение общей летальности	+	[55]	–		–		–	
Снижение летальности от сердечно-сосудистых причин	+	[55]	–		–		–	
Снижение частоты госпитализаций вследствие обострений	+	[45, 48, 55, 83, 84]	+		+	[88, 89]	+	[87]
Улучшение КЖ	+	[85]	–	[90]	+	[86]	–	
Снижение частоты обострений	+	[45, 48, 55, 83, 84]	+	[90]	+	[88, 89]		

ных [7–11]. Подобное утверждение базируется главным образом на беспримерных доказательствах эффективности и безопасности ТБ – первого из длительно действующих АХП, опыт успешного клинического применения которого составляет свыше 10 лет [82]. Во многом именно репутацией ТБ стимулирован результативный поиск других длительно действующих АХП, которые в настоящее время являются одним из наиболее активно разрабатываемых и высокоэффективных классов лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ [66]. Очевидно, что у новых АХП база данных по оценке их клинической эффективности и безопасности ограничена, представлена исследованиями III фазы и потому не отражает в полной мере реальную популяцию больных ХОБЛ и не позволяет рассматривать их в качестве безусловной альтернативы ТБ (табл. 2).

## Литература / References

1. Atsou K., Chouaid C., Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe; systematic review. *BMC Med.* 2011; 9: 7–16. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/7>
2. Buist A.S., Vollmer W.M., McBurnie M.A. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12: 703–708.
3. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Hallal P.C. et al. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12: 709–712.
4. <http://www.internationalcod.org>
5. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD.* 2014; 12: 963–974.
6. Aisanov Z., Bai C., Bauerle O. et al. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world. *Int. J. COPD.* 2012; 7: 1–12.
7. O'Donnell D.E., Aaron S., Bourbeau J. et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (Suppl. B): 5B–32B.
8. Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary dis-

ease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 179–191.

9. Broncopneumopatia cronica ostruttiva. Linee guida nazionali di riferimento er la prevenzione e la terapia. <http://www.agenas.it/images/agenas/pnlg/BPCO.pdf>
10. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). [http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Oct30.pdf](http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Oct30.pdf)
11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2014; 3: 15–54. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2014; 3: 15–54 (in Russian).
12. Ohar J.A., Donohue J.F. Mono- and combination therapy of long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids in advanced COPD. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 31: 321–333.
13. Johnson M., Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest.* 2001; 120: 258–270.
14. Hanania N.A., Moore R.H. Anti-inflammatory activities of beta2-agonists. *Cur. Drug Targets Inflam. Allergy.* 2004; 3: 271–277.
15. Bennett W.D., Almond M.A., Zeman K.L. et al. Effect of salmeterol on mucociliary and cough clearance in chronic bronchitis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 96–100.
16. Profita M., Giorgi R.D., Sala A. et al. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy.* 2005; 60: 1361–1369.
17. CG101 chronic obstructive pulmonary disease (update): full guideline. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance>
18. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
19. Chong J., Karner C., Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 9: CD009157.
20. Kesten S., Jara M., Wentworth C., Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest.* 2006; 130: 1695–1703.



21. Kesten S., Celli B., Decramer M. et al. Tiotropium HandiHaler in the treatment of COPD: a safety review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 397–409.
22. Toy E.L., Beaulieu N.U., McHale J.M. et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource, and cost. *Respir. Med.* 2011; 105: 435–441.
23. Gandevia B. Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders. *Postgrad Med. J.* 1975; 51 (Suppl. 7): 13–20.
24. Jackson M. "Divine stramonium": the rise and fall of smoking for asthma. *Med. Hist.* 2010; 54: 171–194.
25. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 450–504.
26. Simons F.E. Anticholinergic drugs and the airways: "time future contained in time past". *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 80: 239–242.
27. Restrepo R.D. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir. Care.* 2007; 52: 833–851.
28. Barnes P.J. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest.* 2000; 117 (2, Suppl.): 63S–66S.
29. Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al. Long acting bronchodilation with once daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1136–1142.
30. Gross N.J., Co E., Skorodin M.S. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest.* 1989; 96: 984–987.
31. Gross N.J., Skorodin M.S. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 421–425.
32. Meurs H., Dekkers B.G., Maarsingh H. et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26: 145–155.
33. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting  $\beta_2$ -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 23: 257–267.
34. Nardini S., Camiciottoli G., Locicero S. et al. COPD: maximization of bronchodilation. *Multidiscip. Respir. Med.* 2014; 9: 50–60.
35. Sykes D.A., Dowling M.R., Leighton-Devies J. et al. The influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012; 343: 520–528.
36. Disse B., Reichl R., Seck G. et al. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52: 537–544.
37. Casarosa P., Bouyssou T., Germeyer S. et al. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 330: 660–668.
38. Haddad E.B., Patel H., Keeling J.E. et al. Pharmacological characterization of the muscarinic receptor antagonists, glycopyrrolate, in human and guinea-pig airways. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 127: 413–420.
39. Singh D., Leaker B., Tutunueu A. Efficacy and safety of nebulized glycopyrrolate (EP-101) for administration using high efficiency nebulizer in patients with COPD (Abstract). *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 147s.
40. Verkindre C., Fucuchi Y., Flemale A. et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104: 1482–1489.
41. Breeckveldt-Postma N.S., Koerselman J., Erkens J.A. et al. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir. Med.* 2007; 101: 1398–1405.
42. Cramer J.A., Bradley-Kennedy C., Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2007; 14: 25–29.
43. Beeh K.M., Beier J. The short, the long, and the "ultra-long": why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv. Ther.* 2010; 27: 150–159.
44. Taube C., Lehnigk B., Paasch K. et al. Factor analysis of changes in dyspnoea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 216–220.
45. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
46. O'Donnell D.E., Voduc N., Fitzpatrick M., Webb K.A. Effect of salmeterol on the ventilator response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 86–94.
47. 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.
48. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P. et al. Dutch / Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
49. Gauhar U., Dransfield M., Cooper J.A. Sequential comparison of tiotropium to high-dose ipratropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a practice setting. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 391–395.
50. Niewoehner D.E., Rice K., Cote C. et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 317–326.
51. 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.
52. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax.* 2003; 58: 399–404.
53. Briggs D.D. Jr, Covelli H., Lapidus R. et al. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18: 397–404.
54. Rodrigo G.J., Nannini L.J., Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2008; 133: 1079–1087.
55. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. for UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
56. Anzueto A., Miravittles M. Efficacy of tiotropium in the prevention of exacerbations of COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3: 103–111.
57. Celli B., Decramer M., Kesten S. et al. Mortality in the 4-year of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 15: 948–955.
58. Gershon A.S., Wang L., To T. et al. Survival with tiotropium compared to long-acting beta-2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2008; 4: 229–234.



# БУДЬ НА ШАГ ВПЕРЕДИ АСТМЫ!

A word cloud featuring the word "Actma" in a stylized, handwritten-style font. The word is repeated multiple times in various sizes, orientations, and colors (black, white, and light blue) against a background of a bright blue sky with soft, white clouds. The largest instance of the word is in the center, with smaller instances scattered around it, some appearing to be part of a larger, fainter word cloud in the background.



Для дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с бронхиальной астмой с сохраняющимися симптомами на фоне приема по крайней мере ИГКС\*†

# Спирива® Респимат®: теперь и для лечения астмы!

**SPIRIVA®**  
**RESPIMAT®**  
(tiotropium)



\*Краткая информация по применению

Рег. номер: ЛП-000890. **Торговое название:** СПИРИВА® Респимат®. **Международное название:** титрогипия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит активное вещество: титрогипий – 2,5 мкг (соответственно, титрогипий бромид моногидрат – 3,1235 мкг). **Показания:** для поддерживающего лечения пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких; поддерживающей терапии при сохраняющейся одышке; улучшения качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижения частоты обострений; в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с бронхиальной астмой, с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема по крайней мере ингаляционных кортикостероидов; для уменьшения симптомов бронхиальной астмы, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений. **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, гиперлипидия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Противопоказания:** препарат СПИРИВА® Респимат® противопоказан больным, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропию бромиду, оксипропию бромиду, или к любому компоненту этих препаратов. Препарат СПИРИВА® Респимат® не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляционные дозы спрея из ингалятора Респимат® (5 мкг/доза) один раз в день, в одно и то же время. При лечении бронхиальной астмы полный терапевтический эффект наступает через несколько дней. **Побочные действие** (приведены данные о побочных реакциях, наблюдавшихся нечасто (≥0,1% и <1%): головокружение; мерцательная аритмия; тахикардия (включая суправентрикулярную тахикардию), ощущение сдобивания; кашель, носовое кровотечение, фарингит, дисфония; незначительная проходящая сухость слизистой оболочки глотки\*; запор, кандидоз полости рта, дисфагия; сыпь, зуд; дизурия, задержка мочи (чаще у мужчин с наличием предположаемых факторов). **Срок годности:** 3 года. Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по применению лекарственного препарата СПИРИВА® Респимат®.

\*\*\* Данная побочная реакция наблюдалась часто ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ).

† Ингаляционные глюкокортикостероиды

ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20  
[www.boehringer-ingenelheim.ru](http://www.boehringer-ingenelheim.ru)  
На правах рекламы



Boehringer  
Ingelheim

RU/SPI-141385



59. Burgel P.-R., Paillasseur J.-L., Dusser D. et al. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality. *Respir. Res.* 2014; 15 (64): 1–10.
60. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta-2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23: 257–267.
61. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. A 85-day multicenter trial. *Chest.* 1994; 105: 1411–1419.
62. van Nord J.A., de Munck D.R., Bantje T.A. et al. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 878–885.
63. Cazzola M., Tashkin D.P. Combination of formoterol and tiotropium in the treatment of COPD: effects on lung function. *COPD.* 2009; 6: 404–415.
64. van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21: 101–108.
65. Mahler D.A., D'Urzo A., Bateman E.D. et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomized, double-blind comparison. *Thorax.* 2012; 67: 781–788.
66. Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. Muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2014; 15: 961–977.
67. Aalbers R., Maleki-Yazdi M.R., Hamilton A. et al. Dose-finding study for tiotropium and olodaterol when administration in combination via Resimat inhaler in patients with COPD [abstract]. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 525–526s.
68. Johnson M. Corticosteroids: potential beta2-agonist and anticholinergic interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 320–325; discussion 340–341.
69. Singh D., Brooks J., Hagan G. et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol / fluticasone propionate and tiotropium bromide versus in individual components in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2008; 63: 592–598.
70. Perng D.W., Wu C.C., Su K.C. et al. Additive benefits of tiotropium in COPD patients treated with long-acting beta agonists and corticosteroids. *Respirology.* 2006; 11: 598–602.
71. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Canadian Thoracic Society / Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
72. Lee T.A., Wilke C., Joo M. et al. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 1403–1410.
73. Rodrigo G.J., Plaza V., Casto-Rodriguez J.A. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Ulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25: 40–47.
74. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomized clinical trials. *Lancet.* 2009; 374: 695–703.
75. Sun S.X., Marynchenko M., Banerjee R. et al. Cost-effectiveness analysis of roflumilast / tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD. *J. Med. Econ.* 2011; 14: 805–815.
76. Michele T.M., Pinheiro S., Iyasu S. The safety of tiotropium – the FDA's conclusions. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1097–1099.
77. Singh S., Loke Y.K., Enright P.L. et al. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. Med. J.* 2011; 342: d3215.1–9.
78. Verhamme K., Afonso A., Romio S. et al. Use of tiotropium Respimat SMI versus tiotropium HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 606–615.
79. Jenkins C.R., Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality. *Thorax.* 2013; 68: 5–7.
80. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1491–1501.
81. Barnes N.C., Jones P.W., Davis K.J. Safety of tiotropium through the Handihaler: why did meta-analyses and database studies appear to give a false alarm? *Thorax.* 2014; 69: 598–599.
82. Yohanes A.M., Connolly M., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. *Intern. J. COPD.* 2013; 8: 117–125.
83. Dusser D., Bravo M.L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 547–555.
84. Powrie D.J., Wilkinson T.M., Donaldson G.C. et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 472–478.
85. Tonnel A.B., Perez T., Grosbois J.M. et al. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *Int. J. COPD.* 2008; 3: 301–310.
86. Reid D.J., Carlson A.A. Clinical use of aclidinium in patients with COPD. *Intern. J. COPD.* 2014; 9: 369–379.
87. Donohue J.F., Niewoehner D., Brooks J. et al. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium / vilanterol 125 / 25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir. Res.* 2014; 15: 78–86.
88. Kerwin E.M., D'Urzo A.D., Gelb A.F. et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD.* 2012; 9: 90–101.
89. Jones P.W., Singh D., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 830–836.
90. D'Urzo A.D., Ferguson G.T., van Noord J.A. et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir. Res.* 2011; 12: 156–163.

Поступила 18.12.14

УДК 616.24-036.12-085.217.34

Received December 18, 2014

UDC 616.24-036.12-085.217.34

#### Информация об авторе

Синопальников Александр Игоревич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России; тел.: (495) 263-53-72; e-mail: aisyn@list.ru

#### Author information

Sinopal'nikov Aleksandr Igorevich, MD, Professor, Head of Chair of Pulmonology, State Budget Educational Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 263-53-72; e-mail: aisyn@list.ru