

НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ UPLIFT)

С.И. Овчаренко, В.А. Капустина

Кафедра факультетской терапии № 1 ММА им. И.М. Сеченова, Москва

В статье обсуждается проблема прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также представлены результаты крупного рандомизированного клинического исследования UPLIFT, в котором изучалось долговременное влияние тиотропия бромида на функцию легких у больных ХОБЛ. Препарат обладает высокой клинической эффективностью и безопасностью, снижает смертность от сердечно-сосудистых и респираторных осложнений и на протяжении 4 лет обеспечивает стойкое улучшение показателей функции легких без изменения темпов их ежегодного падения. Применение тиотропия бромида может рекомендоваться в качестве длительной поддерживающей терапии всем больным ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), исследование UPLIFT, качество жизни, бронхолитические препараты, тиотропия бромид

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и легочной паренхимы. Заболевание развивается у предрасположенных лиц в ответ на воздействие повреждающих частиц или газов (компонентов табачного дыма, диоксида серы, азота и др.) и характеризуется частично обратимым в дебюте нарушением бронхиальной проходимости, прогрессирующей дыхательной недостаточностью и системными проявлениями [1, 2].

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире насчитывается около 210 млн больных ХОБЛ. По официальной статистике, число больных ХОБЛ в России составляет около 1 млн человек, однако имеющиеся эпидемиологические данные не отражают истинной распространенности этой патологии. Объясняется это тем, что значительное число случаев ХОБЛ не диагностируется на ранних этапах, поскольку больные, как правило, обращаются за помощью на поздней стадии заболевания. Больные с легким течением ХОБЛ, у которых имеется привычный кашель курильщика в отсутствие одышки или ее незначительной выраженности и относительно удовлетворительном самочувствии, ошибочно считают

себя здоровыми и не попадают в поле зрения врачей.

Как известно, ХОБЛ относится к числу неуклонно прогрессирующих заболеваний с плохим прогнозом, в связи с чем важны своевременная диагностика и раннее начало лечения. Среди лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения больных ХОБЛ, особое место занимают бронхолитические препараты, относящиеся, согласно международным рекомендациям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), к терапии первой линии [2]. Эту группу ЛС составляют М-холиноблокаторы, β_2 -агонисты и теофиллин, которые оказывают непосредственное влияние на бронхи, но обладают разными механизмами действия. Поскольку ведущим обратимым компонентом бронхиальной обструкции при ХОБЛ является воздействие на парасимпатический тонус, назначение антихолинергических препаратов патофизиологически обосновано и целесообразно при всех степенях тяжести ХОБЛ [1].

Одним из самых заметных событий в фармакотерапии больных ХОБЛ в 1990-х гг. стало создание М-холиноблокатора нового поколения – тиотропия бромида (ТБ), по механизму действия отличающегося от прочих антихолинергических препаратов. В то время как атропин и ипратропия бромид являются неселективными антагонистами мускариновых рецепторов, ТБ

селективно блокирует в дыхательных путях M₁- и M₃-рецепторы, регулирующие тонус гладких мышц и секрецию слизи, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и стойкому улучшению функции легких у больных ХОБЛ: увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и жизненной емкости легких. Препарат выпускают в капсулах для ингаляций, содержащих по 22,5 мкг ТБ моногидрата, что соответствует 18 мкг ТБ. В связи с длительным бронхорасширяющим действием, сохраняющимся на протяжении 24 часов, ТБ применяют 1 раз в сутки, используя специальный порошковый ингалятор (HandiHaler; рис. 1). Важно, что для высвобождения содержимого капсулы при использовании данного ингалятора требуется незначительная объемная скорость выдоха, которую способны развить даже пациенты с тяжелой стадией ХОБЛ.

Рис. 1. Порошковый ингалятор HandiHaler для доставки тиотропия бромида



Проведен ряд многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований длительностью от 6 до 52 недель, посвященных изучению эффективности ТБ у больных ХОБЛ в сравнении с плацебо, ипратропия бромидом или сальметеролом [4–17].

Показано, что применение ТБ в дозе 18 мкг 1 раз в сутки приводит к:

- значительному и длительному уменьшению одышки, возникающей при физической нагрузке;
- улучшению переносимости физических нагрузок;
- сокращению числа обострений ХОБЛ и увеличению времени до первого обострения ХОБЛ;
- уменьшению числа и продолжительности госпитализаций;
- существенному улучшению качества жизни, связанного со здоровьем;
- уменьшению числа и выраженности эпизодов ночной десатурации (снижения насыщения артериальной крови кислородом);
- снижению потребности в дополнительном применении препаратов для облегчения симптомов заболевания (β_2 -адrenoагонистов).

Во всех исследованиях была не только подтверждена высокая клиническая эффективность ТБ в качестве поддерживающей терапии у больных ХОБЛ,

По официальной статистике, число больных ХОБЛ в России составляет около 1 млн человек, однако имеющиеся эпидемиологические данные не отражают истинной распространенности этой патологии.

но и продемонстрирована хорошая переносимость, а также высокая безопасность препарата, что позволяет рассматривать ТБ как одно из эффективных средств для лечения ХОБЛ.

Перспективным направлением в изучении ЛС является оценка их длительного применения. До недавнего времени самыми продолжительными исследованиями были те, в которых пациенты с ХОБЛ принимали ТБ в течение одного года. Ретроспективный анализ двух одногодичных плацебо-контролируемых исследований [18] показал, что ТБ обладает потенциальной способностью замедлять прогрессирование ХОБЛ: скорость снижения ОФВ₁ в группе ТБ составила

12 мл/год, тогда как в группе плацебо – 58 мл/год. При этом раннее назначение ТБ позволило добиться лучшего результата в плане замедления прогрессирования заболевания, чем его назначение на поздних стадиях.

Для оценки влияния ТБ на легочную функцию на протяжении более длительного периода у больных ХОБЛ запланировано проведение исследования UPLIFT (Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium – Понимание долгосрочного влияния тиотропия на функцию легких), которое продолжалось 4 года и завершилось в 2008 г. [19]. Его результаты были доложены на XVIII ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества (ERS, 2008) и представлены в публикации группы ученых UPLIFT [20].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах проводилось в 487 исследовательских центрах 37 стран (из них 5 центров находились в России) и включало 5993 пациента с ХОБЛ от средней до очень тяжелой степени тяжести.

Основной целью исследования стало определение того, сможет ли ТБ затормозить падение легочной функции у больных ХОБЛ. В связи

ся Св. Георгия – SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire);

- влияние на обострения ХОБЛ и госпитализации, связанные с ними;
- смертность от всех причин и осложнений со стороны органов дыхания;
- оценку скорости снижения средних значений форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Критерии включения:

- диагноз ХОБЛ, согласно критериям GOLD [2];
- возраст ≥ 40 лет;
- индекс курящего человека > 10 пачка/лет;
- постбронходилатационные значения ОФВ₁ $\leq 70\%$ от должных величин;
- отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ $\leq 70\%$.

Критерии исключения:

- бронхиальная астма в анамнезе;
- обострения ХОБЛ или респираторных инфекций в течение 4 недель до скрининга;
- резекция легких в анамнезе;
- длительная кислородтерапия в течение 12 часов в сутки и более;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могли ограничить участие больных в исследовании или повлиять на результаты исследования.

Всем включенным в исследование пациентам предлагалось пройти программу помощи от отказа от курения. После периода скрининга больные были рандомизированы 1 : 1 для получения ТБ в дозе 18 мкг ежедневно один раз в сутки при помощи порошкового ингалятора HandiHaler (группа ТБ) или плацебо (группа контроля). Очень важным в этом исследовании было то обстоятельство, что ТБ, как и плацебо, добавлялся к проводимому ранее стандартному лечению. Дополнительно был разрешен прием любых ЛС, в т. ч. глюкокортикоидов (ГКС) и длительнодействующих β_2 -адrenoагонистов, применяемых для лечения больных ХОБЛ, за исключением ингаляционных антихолинергиков.

По окончании исследования всем больным назначали ипратропия бромид в дозе 40 мкг (2 ингаляции) 4 раза в сутки в течение 30 дней.

После рандомизации больные приходили на визиты к врачу через 1 и 3 месяца, а затем каждые 3 месяца в

с этим двумя первичными конечными точками были уровни ежегодной скорости снижения средних значений ОФВ₁ до применения исследуемого препарата и короткодействующих бронхолитиков (пребронходилатационные значения ОФВ₁) и после их приема (постбронходилатационные значения ОФВ₁), начиная с 30-го дня до завершения двойной слепой фазы лечения.

Помимо основной исследования преследовало и другие цели, поэтому вторичные конечные точки включали:

- возможность изменения качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), которое оценивалось по Респираторному опроснику госпита-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов		
Характеристика	ТБ (n = 2987)	Контроль (n = 3006)
Мужской пол, %	75,4	73,9
Возраст, годы	64,5 ± 8,4	64,5 ± 8,5
Индекс массы тела, кг/м ²	26,0 ± 5,1	25,9 ± 5,1
Статус курильщика:		
- активные курильщики, %	29,3	29,9
- индекс курения (пачка/лет)	49,0 ± 28,0	48,4 ± 27,9
Длительность ХОБЛ (годы)	9,9 ± 7,6	9,7 ± 7,4
Исходные показатели спирометрии		
До бронходилатации:		
- ОФВ ₁ , л	1,10 ± 0,40	1,09 ± 0,40
- ОФВ ₁ , % от должных величин	39,5 ± 12,0	39,3 ± 11,9
- ФЖЕЛ, л	2,63 ± 0,81	2,63 ± 0,83
- отношение ОФВ ₁ к ФЖЕЛ	42,4 ± 10,5	42,1 ± 10,5
После бронходилатации:		
- ОФВ ₁ , л	1,33 ± 0,44	1,32 ± 0,44
- ОФВ ₁ , % от должных величин	47,7 ± 12,7	47,4 ± 12,6
- ФЖЕЛ, л	3,09 ± 0,86	3,09 ± 0,90
- соотношение ОФВ ₁ к ФЖЕЛ	43,6 ± 10,8	43,3 ± 10,7
Стадия по GOLD, %:		
- II	46	45
- III	44	44
- IV	8	9
Общая оценка по SGRQ, ЕД	45,7 ± 17,0	46,0 ± 17,2
Респираторные препараты, %		
Любые		
Ингаляционные антихолинергики:		
- короткодействующие	93,4	93,1
- длительного действия	44,9	44,1
Ингаляционные β ₂ -адrenoагонисты:		
- короткодействующие	2,0	1,6
- длительного действия	68,5	68,1
	60,1	60,1
Кортикоステроиды, %		
Ингаляционные	61,6	61,9
Пероральные	8,4	8,3
Производные теофиллина, %	28,4	28,5
Муколитики, %	7,4	6,9
Анtagонисты лейкотриеновых рецепторов, %	3,3	3,1
Дополнительное применение кислорода, %	2,3	1,9

течение всего периода исследования (48 месяцев – 1440 дней). Спирометрия проводилась в начале исследования и через каждые 6 месяцев всем пациентам: исходно, после приема исследуемого препарата, затем после приема интратропия бромида в дозе 80 мкг (4 ингаляции), после сальбутамола в дозе 400 мкг (4 ингаляции) и через 30 минут после последней ингаляции сальбутамола. КЖСЗ оценивали по шкале SGRQ исходно и через каждые 6 месяцев. Оценка КЖСЗ по этому опроснику варьируется в пределах от 0 до 100, при этом снижение значения указывает на улучшение (изменение оценки на 4 единицы или более считается клинически значимым).

Согласно протоколу исследования, регистрировались все обострения ХОБЛ и госпитализации, связанные с ними. Обострения ХОБЛ определялись как возникновение или усиление ≥ 1 респираторных симптомов (кашля, гнойной мокроты, хрипов в легких или одышки), продолжающихся в течение не менее 3 дней и требующих лечения антибиотиками или системными ГКС.

Из 8020 больных ХОБЛ, прошедших скрининг, в исследование были включены 5993 пациента: 2987 вошли в группу ТБ и 3006 – в группу контроля. Из всех больных 73 % завершили первые 2 года исследования, 65 % – 3 года и 60 % – по крайне мере 45 месяцев исследования. В контрольной группе

больший процент пациентов (44,6 %) не завершили лечение по сравнению с группой ТБ (36,2 %). Основной причиной преждевременного выбывания больных связано с появлением нежелательных явлений (НЯ).

Исходные характеристики больных были сходными в обеих группах и представлены в табл. 1. Средний возраст пациентов достигал 65 ± 8 лет, 75,4 % пациентов составляли мужчины, 30 % были активными курильщиками. Исходное значение ОФВ₁ в среднем равнялось 1,1 ± 0,4 литра (39 % от должных величин), а значение ОФВ₁ после приема бронходилататора – 1,32 ± 0,44 литра (48 % от должных величин). Средний прирост ОФВ₁ после

Таблица 2. Ежегодные скорости снижения показателей легочной функции и оценки качества жизни больных обеих групп

Параметры	ТБ		Контроль		Различия между ТБ и контролем (95% доверительный интервал)	Значение р
	число пациентов	среднее снижение, мл/год	число пациентов	среднее снижение, мл/год		
ОФВ ₁ :						
- до бронходилатации	2557	30 ± 1	2413	30 ± 1	0 ± 2 (от -4 до 4)	0,95
- после бронходилатации	2554	40 ± 1	2410	42 ± 1	-2 ± 2 (от -6 до 2)	0,21
ФЖЕЛ:						
- до бронходилатации	2557	43 ± 3	2413	39 ± 3	4 ± 4 (от -4 до 12)	0,30
- после бронходилатации	2554	61 ± 3	2410	61 ± 3	1 ± 4 (от -7 до 9)	0,84
Общая оценка качества жизни по SGRQ	2505	1,25 ± 0,09	2362	1,21 ± 0,09	0,04 ± 0,13 (от -0,2 до 0,3)	0,78

бронходилатации составил $23 \pm 18\%$ (с 1,10 до 1,32 литра), около 65 % больных имели увеличение ОФВ₁ $\geq 15\%$. Среди включенных в исследование больных преобладали пациенты с умеренной (46 %) и тяжелой (44 %) стадиями заболевания, у 9 % больных ХОБЛ была очень тяжелого течения. За время исследования 26 % участников бросили курить. Подавляющее большинство больных (соответственно 93,4 и 93,1 % в группах ТБ и контроля) исходно получали следующие ЛС: 74 % использовали ингаляционные ГКС, 72 % применяли пролонгированные β_2 -адrenoагонисты и 46 % – фиксированные комбинации препаратов этих групп.

У пациентов, принимавших ТБ, при анализе средних значений ОФВ₁ и ФЖЕЛ до и после приема бронходилататора выявлено значительное улучшение, сохранявшееся во всех временных точках после начала иссле-

дования. Так, в группе ТБ ОФВ₁ был выше на 87–103 мл до приема бронхолитика ($p < 0,001$) и на 47–65 мл после приема бронходилататора ($p < 0,001$). Коррекция на исходные значения ОФВ₁, статус курения, возраст, пол и рост не изменили результатов.

Что касается ФЖЕЛ, то ежегодная скорость снижения ее добронодилатационных значений в группе ТБ и контроля составила соответственно 43 и 39 мл/год. При измерении этого показателя после бронходилатации темпы

особого внимания заслуживает оценка динамики показателя ОФВ₁ в подгруппе пациентов со II стадией ХОБЛ, исходно не получавших ни ингаляционных ГКС, ни β_2 -адrenoагонистов длительного действия. При вторичном анализе данных этой подгруппы пациентов ($n = 1554$) показано, что ТБ замедлял скорость снижения ОФВ₁ по сравнению с группой контроля: 40 против 47 мл/год ($p = 0,046$).

При оценке качества жизни больных выявлены достоверные различия для абсолютного изменения суммарной оценки по шкале SGRQ в пользу ТБ на протяжении всех 4 лет с момента начала исследования (оценка варьировалась от 2,3 до 3,3 единицы, $p < 0,001$). Клинически значимое улучшение КЖСЗ (уменьшение более чем на 4 единицы по шкале SGRQ) отмечалось чаще в группе ТБ (табл. 2) во время всего периода наблюдения ($p < 0,001$).

При анализе частоты обострений отмечено, что ТБ достоверно уменьшал их число на 14 % ($p < 0,001$) и увеличивал время до развития первого обострения, которое в среднем составило 16,7 месяца против 12,5 – в группе контроля. Кроме того, лечение ТБ приводило к значительному увеличению времени до первой госпитализации, связанной с обострением ХОБЛ (снижение риска на 14 %).

При подгрупповом анализе факторами, значимо связанными с обострениями заболевания в предыдущие годы, были значения ОФВ₁, статус и интенсивность курения, индекс массы тела, число госпитализаций, назна-

Тиотропия бромид при длительном приеме положительно влияет на легочную функцию, уменьшает число обострений и госпитализаций, связанных с ними, что в целом приводит к улучшению качества жизни пациентов с ХОБЛ.

дования. Так, в группе ТБ ОФВ₁ был выше на 87–103 мл до приема бронхолитика ($p < 0,001$) и на 47–65 мл после приема бронходилататора ($p < 0,001$). Коррекция на исходные значения ОФВ₁, статус курения, возраст, пол и рост не изменили результатов.

В обеих группах ежегодные темпы снижения исходного ОФВ₁ были на уровне 30 мл/год, а постбронходилатат-

ория оказались одинаковыми в обеих группах – 61 мл/год. Однако в связи с устойчивым увеличением ФЖЕЛ при лечении ТБ (прирост составил 186–205 мл до и 31–65 мл после приема дозы) в этой группе через 4 года выявлено даже увеличение исходных значений ФЖЕЛ по сравнению со снижением этого показателя у пациентов контрольной группы.

Таблица 3. Частота развития серьезных нежелательных явлений (событий на 100 пациентов в год)

Серьезное нежелательное явление	ТБ (n = 2987)	Контроль (n = 3006)	Относительный риск для ТБ по сравнению с контролем (95% доверительный интервал)
Сердечно-сосудистые	3,56	4,21	0,84 (0,73–0,98)
Стенокардия	0,51	0,36	1,44 (0,91–2,26)
Фибрилляция предсердий	0,74	0,77	0,95 (0,68–1,33)
Сердечная недостаточность	0,61	0,48	1,25 (0,84–1,87)
Застойная сердечная недостаточность	0,29	0,48	0,59 (0,37–0,96)
Заболевания коронарных сосудов	0,21	0,37	0,58 (0,33–1,01)
Инфаркт миокарда	0,69	0,97	0,71 (0,52–0,99)
Респираторные (со стороны нижних дыхательных путей)	11,32	13,47	0,84 (0,77–0,92)
Бронхит	0,37	0,31	1,20 (0,73–1,98)
Обострения ХОБЛ	8,19	9,70	0,84 (0,76–0,94)
Одышка	0,38	0,62	0,61 (0,40–0,94)
Пневмония	3,28	3,46	0,95 (0,81–1,11)
Дыхательная недостаточность	0,90	1,31	0,69 (0,52–0,92)

чение антибиотиков или системных ГКС, оценка качества жизни.

Анализу подвергались все случаи смертельных исходов больных за 4 года (1440 дней) и за весь период исследования, включая 30 дней после его окончания (1470 дней). За 4 года наблюдения умер 921 пациент: 14,4 % среди получавших ТБ и 16,3 % из группы контроля (отношение шансов – 0,89). В процессе лечения в группе ТБ отмечено статистически значимое относительное уменьшение риска смертности на 16 % ($p = 0,016$). Эффект влияния на выживаемость сохранялся в течение всего периода наблюдения, даже после того как в анализ были включены случаи смерти, возникшие после раннего прекращения лечения ($p = 0,034$).

На наш взгляд, существенное значение имеет оценка летальности в обеих группах через 30 дней после отмены ТБ в основной группе и добавления больным обеих групп ингаляций интратропии бромида. Риск смерти через 30 дней после окончания исследования снизился уже только на 11 % ($p = 0,086$).

В подгрупповом анализе умерших предикторами смертности оказались: более старший возраст, мужской пол, тяжесть ХОБЛ (IV стадия) и связанный с этим прием ингаляционных ГКС, более высокий индекс курящего человека (90 против 48 пачка/лет у выживших) и общий балл SGRQ, проведение кислородтерапии в домашних условиях.

Безопасность лечения контролировали путем регистрации сообщений о

развитии побочных эффектов, серьезных НЯ и фатальных исходов. Среди побочных эффектов чаще всего встречались сухость во рту и запоры, свойственные большинству антихолинергических препаратов. Доля серьезных НЯ составила 51,6 % в группе ТБ и 50,2 % в группе контроля, а фатальных исходов – 12,8 и 13,7 % соответственно (табл. 3).

Лечение ТБ при сравнении с плацебо приводило к уменьшению относительного риска (ОР) развития серьезных НЯ со стороны нижних дыхательных путей на 16 %: обострений ХОБЛ (ОР – 0,84), одышки (ОР – 0,75), пневмонии (ОР – 0,96) и дыхательной недостаточности (ОР – 0,67).

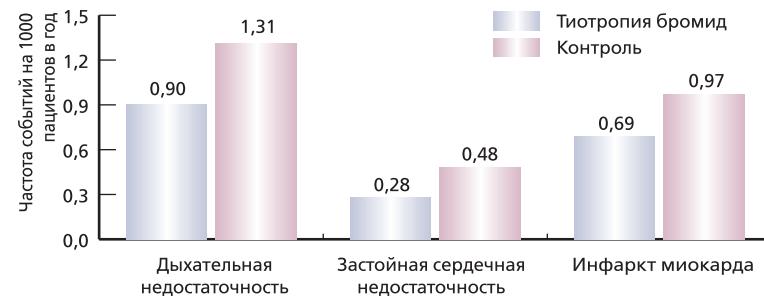
Чрезвычайно важно, что ТБ на 16 % уменьшал частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Достоверно реже отмечались такие сердечные заболевания, как фибрилляция предсердий (ОР – 0,95), инфаркт миокарда (ОР – 0,71) и застойная сердечная недостаточность (ОР – 0,59). Профиль безопасности ТБ представлен на рис. 2.

Как показали результаты исследования UPLIFT, ТБ при длительном приеме положительно влияет на легочную функцию, уменьшает число обострений и госпитализаций, связанных с ними, что в целом приводит к улучшению качества жизни пациентов с ХОБЛ.

Давая оценку скорости снижения значения ОФВ₁, следует подчеркнуть, что и у здоровых людей с возрастом происходит ежегодное снижение ОФВ₁ на 25–30 мл [21], а у курильщиков и больных ХОБЛ это падение достигает 40–80 мл [22–28]. Вместе с тем у больных, в течение 4 лет принимавших ТБ, конечное значение ОФВ₁ оставалось на уровне исходных показателей.

Наряду с улучшением клинического течения и легочной функции не меньшую роль играет профиль безопасности при лечении ХОБЛ. Известно, что уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных, страдающих ХОБЛ, в 2 раза выше, чем в среднем в попу-

Рис. 2. Относительный риск развития серьезных нежелательных явлений



ляции [29]. Анализ данных 4-летнего применения пролонгированного антихолинергического препарата ТБ у больных ХОБЛ в рамках исследования UPLIFT продемонстрировал высокую эффективность и безопасность препарата и опровергает данные публикации Singh S. и соавт. [30], в которой говорилось о повышении риска сердечно-сосудистой смерти у

больных ХОБЛ при лечении ТБ по сравнению с плацебо.

Лечение больных ХОБЛ с применением ТБ в дозе 18 мкг один раз в сутки в течение 4 лет обеспечивало стойкое улучшение показателей функции легких без изменения темпов их ежегодного падения. ТБ оказывал значимое влияние на клиническое течение заболевания и снижение смертности от

сердечно-сосудистых и респираторных осложнений, включая уменьшение риска развития дыхательной недостаточности. Стойкие и долговременные преимущества лечения ТБ, отмеченные в рамках исследования UPLIFT, вселяют во врачей уверенность в том, что их пациенты, страдающие ХОБЛ, смогут дольше вести активный образ жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. Федеральная программа. 2-е издание, переработанное и дополненное / Под ред. Чукалина А.Г. М., 2004. 64 с.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2007 (www.goldcopd.com).
- Celli BR, MacNee W, Agust AG, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–46.
- Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. A 13-week multicenter trial. *Chest* 2000;118:1294–302.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217–24.
- Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, 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.
- 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.
- O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832–40.
- Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809–17.
- Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator. *Ann Intern Med* 2005;143:317–26.
- Vincken W, van Noord JA, Grefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209–16.
- Maltais F, Hamilton A, Marcinuk D, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1168–78.
- Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;27:547–55.
- Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006;73:420–27.
- Freeman D, Lee A, Price D. Efficacy and safety of tiotropium in COPD patients in primary care – the SPIRiva Usual Care (SPRUCE) study. *Respiratory Research* 2007;8:45.
- Powrie DJ, Wilkinson TMA, Donaldson GC, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2007;30:472–78.
- Briggs DD, 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.
- Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, et al. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:75–81.
- Decramer M, Celli B, Tashkin DP, et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *COPD* 2004;1:303–12.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543–54.
- Wise RA. The value of forced expiratory volume in 1 second decline in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease progression. *Amer J Med* 2006;119(10):S4–11.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297–303.
- 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;343:1902–09.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999;340:1948–53.
- Renkema TEJ, Schouten JP, Koeter GH, et al. Effects of longterm treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109:1156–62.
- 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;353:1819–23.
- Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552–60.
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332–38.
- Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;128(4):2640–46.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300(12):1439–50.