

Т. В. Кіреєва, Н. К. Кравченко, Б. О. Басіна  
СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, 2024 РІК: МІСЦЕ ТІОТРОПІУМА БРОМІДУ

ДЗ "Дніпровський державний медичний університет"

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНЕ  
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, 2024 РІК:  
МІСЦЕ ТІОТРОПІУМА БРОМІДУ

Т. В. Кіреєва, Н. К. Кравченко, Б. О. Басіна

Резюме

В оновлених рекомендаціях GOLD 2024 було знову підкреслено проблему недостатнього або неточного діагностування ХОЗЛ, що призводить до того, що багато хворих не отримують належної терапії. Ця тенденція також поширена в Україні, незважаючи на значне поліпшення можливостей як діагностики, так і лікування ХОЗЛ.

**Мета дослідження:** визначити ефективність застосування тіотропію броміду (Спірива®HandiHaler® «Boehringer Ingelheim Pharma GmbH», Німеччина) при лікуванні пацієнтів з вперше встановленим діагнозом ХОЗЛ та при перегляді попередньо призначеної терапії, визначити вплив препарату на клініко-функціональний статус пацієнтів та оцінити прихильність до терапії.

**Матеріали і методи.** Обстежено 20 осіб з вперше встановленим діагнозом ХОЗЛ (група 1) та 10 з попередньо встановленим діагнозом та призначеною терапією (група 2). Усім пацієнтам групи 2 діагноз було встановлено у 2022–2023 рр. При проведенні дослідження встановлення діагнозу, призначення та перегляду терапії проводилось згідно рекомендацій GOLD 2024.

Ефективність призначеної терапії оцінювалась через 1 місяць лікування за зміною показників клінічної симптоматики (за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР) та тестом оцінки ХОЗЛ (ТОХ), а також оцінювалась рівень прихильності пацієнтів до терапії.

**Результати.** У кожній групі було проведено стандартне обстеження для верифікації чи перегляду діагнозу ХОЗЛ. У першій групі за ступенем порушення вентиляційної функції до GOLD II належало 75 % пацієнтів (n = 15), до GOLD III — 25 % (n = 5). Оцінка виразності симптомів показала, що до категорії А належало 25 % (n = 5) пацієнтів, а до категорії В — 75 % (n = 15).

У групі 2 переважали пацієнти з більш вираженою бронхообструкцією GOLD II — 40 % (n = 4), GOLD III — 60 % (n = 6). За виразністю симптомів усі пацієнти належали до категорії В.

Аналіз структури відповідей за ТОХ показав, що найбільша кількість балів у обох групах була набрана за рахунок запитань з 1 по 4, які характеризують такі симптоми як кашель та задишка.

У якості терапії пацієнтам обох груп було призначено тіотропію бромід (СПІ) 1 раз на добу та Беродуал Н (ДАІ) за потребою.

У групі 1, при повторній оцінці виразності симптомів за ТОХ було виявлено достовірну різницю за сумою балів у порівнянні з візитом 1. (13,5 (SD 1,4) vs 11 (SD 1,0), p = 0,001).

**Висновок.** Загалом, за період спостереження, суттєво покращився комплаєнс пацієнтів до терапії, що відобразилось у зниженні частоти використання бронхолітиків короткої дії. Призначення тіотропію броміду у якості стартової терапії, або при перегляді попередньо призначеного лікування, вже протягом першого місяця призводить до суттєвого зменшення клінічних проявів захворювання.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, GOLD 2024, тіотропію бромід.

Укр. пульмонол. журнал. 2024;32(2):55–58.

Кіреєва Тетяна Володимирівна  
ДЗ "Дніпровський Державний Медичний Університет"  
Кафедра внутрішньої медицини 1  
К. мед. н., доцент  
9, вул. Володимира Вернадського, м. Дніпро, Україна  
e-mail: tkireyeva@gmail.com

STANDARDS FOR TREATMENT  
OF PATIENTS WITH COPD IN 2024:  
PLACE FOR TIOTROPIUM BROMIDE

T. V. Kirieieva, N. K. Kravchenko, B. O. Basina

Abstract

Updated GOLD 2024 guidelines emphasized the problem of insufficient or inaccurate diagnosis of COPD, leading to inappropriate therapy of these patients. This trend is also widespread in Ukraine, despite the significant improvement in diagnosis and available treatment options.

**The aim of the study** was to determine the effectiveness of tiotropium bromide (Spiriva® HandiHaler® "Boehringer Ingelheim Pharma GmbH", Germany) for the initial and follow-up treatment of patients. We evaluated the effect of the drug on the clinical and functional status of patients and adherence to therapy.

**Materials and methods.** We enrolled 20 patients with newly diagnosed COPD (group 1) and 10 patients already receiving treatment with previously diagnosed COPD (group 2). In all group 2 patients the diagnosis was established in 2022-2023. In this study the diagnosis and initiation of treatment has been done according to GOLD 2024 recommendations.

In 1 month of treatment the effectiveness of treatment based on the change of symptoms (mMRC dyspnea scale and CAT score) and treatment compliance were assessed.

**Results.** Standard clinical examination was performed to confirm or revise of COPD diagnosis. In group 1 GOLD 2 airflow limitation were observed in 75 % (n = 15) of patients, GOLD 3 — in 25 % (n = 5); 25 % (n = 5) patients were classified as group A, and 75 % (n = 15) of patients — as group B.

In group 2 there were prevalent the patients with more severe airflow limitation: GOLD 2 — 40 % (n = 4), GOLD 3 — 60 % (n = 6). All patients from this group were allocated to group B due to symptoms intensity.

The analysis of CAT responses structure has demonstrated that the questions 1 to 4 evaluating such symptoms as cough and dyspnea collected more points.

All patients received inhalation therapy with tiotropium bromide DPI once daily and Berodual H MDI as needed.

In group 1 post-treatment CAT score demonstrated a significant change in comparison with visit 1 score (13,5 (SD 1,4) vs 11 (SD 1,0), p = 0,001).

**Conclusion.** Overall, during the study period we observed a significant improvement in compliance, which was reflected in the decrease in the frequency of use of short-acting bronchodilators. The use of tiotropium bromide as an initial or follow-up therapy right after 1 month of treatment significantly reduced the clinical manifestations of the disease.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, GOLD 2024, tiotropium bromide.

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(2):55–58.

Tetiana Kirieieva  
SO "Dnipro State Medical University",  
Department of internal medicine #1  
PhD, docent  
9, Volodymyr Vernadsky str., Dnipro, Ukraine  
e-mail: tkireyeva@gmail.com

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — це патологічний стан, при якому починаються незворотні зміни бронхах та легенях через постійний вплив подразників [1]. Людина з роками не може дихати на повні груди, живе з постійним кашлем та задишкою. Без відповідного лікування з часом пацієнт не може жити звичайним життям, а задишка здатна навіть призвести до інвалідизації. Найчастіше на ХОЗЛ хворіють курці (80–90 % курців мають цей діагноз), але в групі ризику також мешканці індустріальних міст та робітники гірничих підприємств. Зважаючи на те, що ХОЗЛ займає провідні позиції у світі за розповсюдженням, смертністю, інвалідністю та негативно впливає на якість життя, рання діагностика цього захворювання має ключове значення для подальшого лікування даної патології.

Ще у 2013 році була розроблена перша «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах», щодо лікування ХОЗЛ, в якій було наголошено на важливості виділення групи ризику розвитку ХОЗЛ (курці віком від 40 років) та своєчасне їх обстеження задля для ранньої діагностики. На жаль, кількість осіб з факторами ризику продовжує зростати. Нещодавно були опубліковані результати великого епідеміологічного дослідження STEPS щодо поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні [2]. Виявилось, що серед дорослого населення України майже 30 % людей курять постійно або лише недавно кинули. Це надзвичайно високий показник і він майже вдвічі вищий ніж у Європі.

Наявні епідеміологічні дані щодо розповсюдженості ХОЗЛ в Україні: за період з 2008 по 2010 рр. захворюваність на ХОЗЛ була на рівні 1 % населення України або приблизно 3 млн. осіб, на 2020 рік ця цифра досягла 4 %. Проте, ці показники є суттєво меншими, ніж дані глобальних реєстрів, що свідчить про недостатню діагностику ХОЗЛ в Україні [3, 4]. Так, наприклад, за результатами дослідження The Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD), глобальна поширеність ХОЗЛ склала у світі 10,3 %. Цей показник має тенденцію до зростання, і до 2060 року у світі через поширеність куріння, старіння населення та екологічні фактори смертність від ХОЗЛ очікується на рівні 5,4 млн щорічно у порівнянні з 3 млн за даними GOLD 2024 [1].

Зважаючи на статистичні дані щодо куріння, можна зробити висновок, що поточна цифра в Україні — лише 4 % дорослого населення з хронічним обструктивним захворюванням легень — не відображає реальної ситуації. Реальні цифри поширеності ХОЗЛ в Україні можуть сягати 15–30 %.

Відповідно до рекомендацій GOLD діагноз ХОЗЛ має розглядатись у всіх пацієнтів, які мають задишку, хронічний кашель або виділення мокротиння та/або фактори ризику розвитку ХОЗЛ. Остання частина цих рекомендацій часто залишається поза увагою лікарів та самих пацієнтів. Найчастіше діагноз ХОЗЛ вперше встановлюється у осіб з вираженими вентиляційними порушеннями та/або прогресуючою симптоматикою хвороби, насамперед задишкою. У GOLD 2024 було ще раз підкреслено, що незважаючи на вагомий вплив ХОЗЛ на структуру захворюваності і смертності у світі, проблема недостатньої або хибної діагностики цієї патології призводить до того,

що багато пацієнтів не отримують терапії або вона не відповідає стандарту.

Ця тенденція не оминає і Україну, не зважаючи на те, що значно збільшились можливості не тільки діагностики але й лікування ХОЗЛ.

Низькі рівні діагностики ХОЗЛ в Україні обумовлені багатьма факторами, одним з яких є недостатня увага до цього питання з боку сімейних лікарів. Рівень використання спірометрії як стандарту діагностики ХОЗЛ на рівні первинної ланки надання медичної допомоги залишається низьким, не зважаючи на наявність у більшості центрів технічної змоги це зробити. Практика “перенаправлення” пацієнта від сімейного лікаря, без попереднього мінімального обстеження, призводить до зниження комплаєнсу пацієнтів, які втомлюються ходити від лікаря до лікаря, та відмовляються від обстеження взагалі. Тобто людина не дізнається про свій діагноз, не отримує лікування, тим часом хвороба прогресує і стає важчою.

Наступним питанням, що потребує уваги, є недотримання стандартів лікування ХОЗЛ, а саме надмірне призначення сімейними лікарями бронхолітиків короткої дії. До певної міри це було обумовлено економічними причинами, певні верстви населення не могли собі дозволити щомісяця витратити до 1000 гривень на лікування патології легень. Проте сьогодні, завдяки розвитку програми “Доступні ліки” пацієнти можуть безоплатно отримувати холінолітик тривалої дії тіотропію бромід. Саме бронхолітики тривалої дії (бета<sub>2</sub>-агоніст або холінолітик) у монотерапії чи у комбінації є основою лікування ХОЗЛ.

Відповідно до Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14 лютого 2023 року, Тіотропію бромід (Tiotropium bromide) СПІРИВА® капсули тверді, що містять порошок для інгаляцій, включені у програму “Доступні ліки”. Сума доплати за упаковку складає 0,00 грн [5].

За даними багатьох досліджень М-холінолітики тривалої дії, а саме тіотропію бромід, суттєво зменшують не тільки клінічні прояви захворювання, але й підвищують результати легеневої реабілітації пацієнтів з ХОЗЛ [6, 7, 8]. За даними Vogelmeier C. et al. (2011), М-холінолітики тривалої дії (tiotropium) показали більшу ефективність щодо зниження частоти розвитку загострень ніж бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії (salmeterol) [6]. Переваги застосування тіотропію у пацієнтів навіть без значного зниження ОФВ<sub>1</sub> продемонстровані у суб-аналізі класичного дослідження UPLIFT [9]. У групі пацієнтів з вентиляційними порушеннями GOLD II терапія тіотропієм достовірно знижує частоту загострень і поліпшує якість життя. Крім того, зафіксовано зменшення ризику смертності на 34 %. Слід зауважити, що аналіз підгрупи пацієнтів віком ≤ 50 років, показав достовірне зменшення швидкості падіння ОФВ<sub>1</sub>, чого не було показано у жодній іншій віковій категорії. Це ще раз підкреслює важливість ранньої діагностики ХОЗЛ та своєчасного призначення тіотропію броміду. Саме ранній початок терапії може суттєво вплинути на подальший перебіг ХОЗЛ та вповільнити регрес вентиляційної функції легень наших пацієнтів [9, 10].

Метою дослідження було: визначити ефективність застосування тіотропію броміду (Спірива®HandiHaler® «Boehringer Ingelheim Pharma GmbH», Німеччина) при лікуванні пацієнтів з вперше встановленим діагнозом ХОЗЛ та при перегляді попередньо призначеної терапії, визначити вплив препарату на клініко-функціональний статус пацієнтів та оцінити прихильність до терапії.

### Матеріали і методи

Обстежено 20 осіб з вперше встановленим діагнозом ХОЗЛ (група 1) та 10 з попередньо встановленим діагнозом та призначеною терапією (група 2). Усім пацієнтам групи 2 діагноз було встановлено у 2022–2023 рр. При проведенні дослідження встановлення діагнозу, призначення та перегляд терапії проводилось згідно рекомендацій GOLD 2024.

Ефективність призначеної терапії оцінювалась через 1 місяць лікування за зміною показників клінічної симптоматики (за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР) та тестом оцінки ХОЗЛ (ТОХ), а також оцінювався рівень прихильності пацієнтів до терапії.

Усі пацієнти пов'язували появи або погіршення симптомів захворювання з початком військової служби, а саме зі збільшенням рівня фізичної активності та кількості викурених цигарок на день. Слід зауважити, що 90 % пацієнтів вели малорухливий спосіб життя до початку участі у бойових діях, тому не відчували такого симптому як задишка. Саме її поява при підвищенні рівня фізичних навантажень та збільшення кількості епізодів ІНДШ (інфекцій нижніх дихальних шляхів) були причинами звернення за медичною допомогою.

У кожній групі було проведено стандартне обстеження для верифікації чи перегляду діагнозу ХОЗЛ. У першій групі за ступенем порушення вентиляційної функції до GOLD II належало 75 % пацієнтів ( $n = 15$ ), до GOLD III — 25 % ( $n = 5$ ). Оцінка виразності симптомів показала, що до категорії А належало 25 % ( $n = 5$ ) пацієнтів, а до категорії В — 75 % ( $n = 15$ ).

У групі 2 переважали пацієнти з більш вираженою бронхообструкцією GOLD II — 40 % ( $n = 4$ ), GOLD III — 60 % ( $n = 6$ ). За виразністю симптомів усі пацієнти належали до категорії В.

У групі 2 усі пацієнти мали виражену клінічну симптоматику, та 1 амбулаторне загострення ХОЗЛ за минулий рік, не зважаючи на попередньо призначене лікування. Тому було проведено перегляд призначеної терапії разом з перевіркою техніки використання доставкових пристроїв.

### Результати

Аналіз призначеної терапії показав, що 70 % пацієнтів отримували монотерапію препаратом Беродуал Н (ДАІ — дозований аерозольний інгалятор) 3 рази на день + за потребою, та 30 % — комбінацію будесонід+формотерол 160/4,5 (СПІ — сухопорошковий інгалятор) мг 2 рази на день та Беродуал Н за потребою. При перевірці техніки використання доставкових пристроїв помилки виявлені у 80 % пацієнтів, які використовували

ДАІ Беродуал Н (порушення синхронізації натиснення та вдиху).

Аналіз даних анкетування за ТОХ у досліджуваних групах на етапі включення у дослідження показав, що у групі 1 середній бал за ТОХ склав 13,5 (SD 1,4) бали, а у групі 2 — 17 (SD 1,2). За цим параметром було виявлено статистично достовірну різницю між досліджуваними групами.

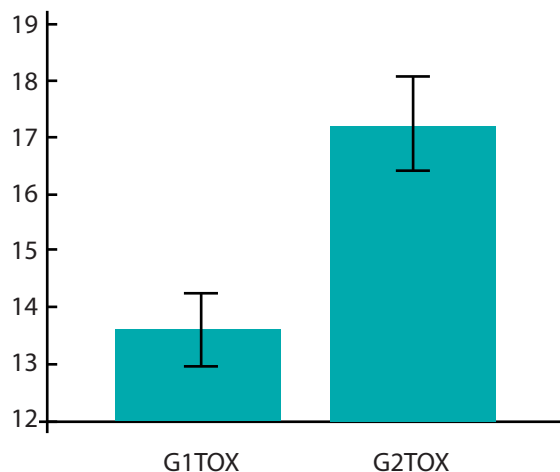


Рис. 1. Результати анкетування за ТОХ у досліджуваних групах на етапі включення у дослідження

Аналіз структури відповідей за ТОХ показав, що найбільша кількість балів у обох групах була набрана за рахунок запитань з 1 по 4, які характеризують такі симптомами, як кашель та задишка.

У якості терапії пацієнтам обох груп було призначено тіотропію бромід (СПІ) 1 раз на добу та Беродуал Н (ДАІ) за потребою.

На Візиті 2 через 1 місяць було проведено повторну оцінку клініко-функціональних показників в обох групах та перевірено техніку використання доставкового пристрою. Прихильність до терапії перевірялась підрахунком використаних доз препарату. У обох групах комплаєнс становив 96 %.

У групі 1, при повторній оцінці виразності симптомів за ТОХ було виявлено достовірну різницю за сумою балів у порівнянні з візитом 1 (13,5 (SD 1,4) vs 11 (SD 1,0),  $p = 0,001$ ).

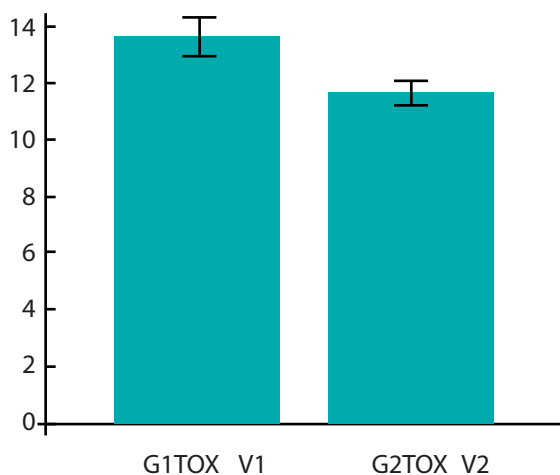


Рис. 2. Динаміка змін за шкалою ТОХ у пацієнтів групи 1

У групі 2, після першого місяця лікування також було виявлено достовірне зниження виразності клінічної симптоматики ХОЗЛ (17 (SD 1,2) vs 14,5 (SD 1,2),  $p < 0,0001$ ).

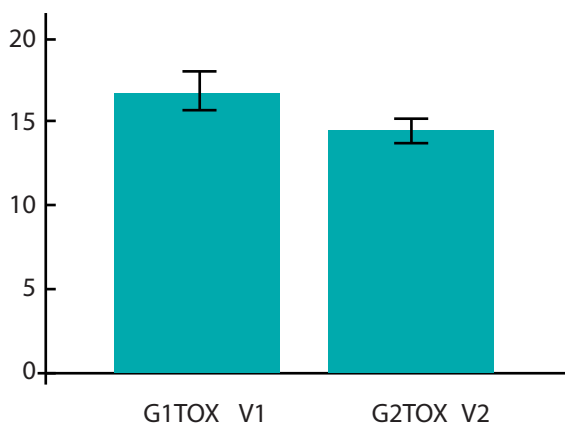


Рис. 3. Динаміка змін за шкалою TOX у пацієнтів групи 2

Загалом, за період спостереження, суттєво покращився комплаєнс пацієнтів до терапії, що відобразилось у зменшенні частоти використання бронхолітиків короткої дії.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update. *Lancet Respir Med.* 2024;12(1):15–16. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00461-7.
- Дослідження STEPS: поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні у 2019 році. Копенгаген, Європейське регіональне бюро ВООЗ; 2020. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Черепій, НВ. Поширеність недиагностованого хронічного обструктивного захворювання легень серед осіб, що вважають себе здоровими. *Астма та алергія* 2017;(1):1–5.
- Линник МІ., Недоспасова ОП, Тарасенко ОР, та співавт. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного профілю в Україні за 2008-2010 рр. К.: Видавництво Ліра.–2017.–48 с.
- “Реєстр Лікарських Засобів.” *Moz.Gov.Ua*, [moz.gov.ua/uploads/8/44103-dn\\_351\\_21022023\\_dod2.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/8/44103-dn_351_21022023_dod2.pdf).
- Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, Manzetti GM, Perduno A, Shute J, Rogliani P. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2022;31(164):210196.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011 Mar 24;364(12):1093–1103.
- Перцева ТО, Басіна БО, Конопкіна ЛІ. Ефективність та безпечність застосування холінолітика тривалої дії на етапах довготривалої медичної реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Медичні перспективи.* 2012;(1):59–65.
- Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, et al. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1  $\geq$  60% participating in the UPLIFT® trial. *COPD.* 2012;9(3):289–296.
- Morice AH, 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(11):1659–1667.

#### Висновки

1. Рання діагностика ХОЗЛ можлива. Не те щоб цей факт викликав сумніви, скоріш він видається лікарям полюванням на міфічного звіра. На прикладі наданої групи пацієнтів ми показали ефективність скринінгу у осіб групи ризику, навіть з мінімальною симптоматикою. Зауважимо, що більшість пацієнтів за умови ведення звичного для них способу життя вважались би безсимптомними.

2. Призначення тіотропію броміду у якості стартової терапії, або при перегляді попередньо призначеного лікування, вже протягом першого місяця призводить до суттєвого зменшення клінічних проявів захворювання.

3. Позитивний вплив тіотропію броміду на клініко-функціональні показники пацієнтів з ХОЗЛ для медичної спільноти є доведеним фактом. Проте здатність цього препарату покращувати самопочуття пацієнтів швидко, у максимально комфортний спосіб (використання 1 раз на день) та без додаткових видатків відкриває нову еру лікування ХОЗЛ. Коли, у першу чергу, пацієнт сприймає лікування не як тягар, а як гарантований спосіб покращити та зберегти якість свого життя.

#### REFERENCES

- Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update. *Lancet Respir Med.* 2024;12(1):15–16. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00461-7.
- Doslidzhennya STEPS: poshyrenist faktoriv ryzyku neinfektsiynykh zakhvoryuvan v Ukraini u 2019 r.* (STEPS study: prevalence of risk factors for non-communicable diseases in Ukraine in 2019). Kopenhagen, Yevropeyske rehionalne byuro VOOZ. 2020.
- Cherepiy NV. *Poshyrenist nediahnostovano ho khronichno ho obstruktyvno ho zakhvoryuvannya lehen sered osob, shcho vvažhayut sebe zdorovymy* (Prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease among self-reported healthy individuals). *Astma ta alerhiya.* 2017;(1):1–5.
- Lynnyk MI, Nedospasova OP, Tarasenko OR, et al. *Porivnyalni dati pro rozpovsyudzhennist khvorob orhaniv dykhannya i medychnu dopomogu khvorym na khvoroby pulmonolohichno ho profilyu v Ukraini za 2008-2010 rr* (Comparative data on the prevalence of respiratory diseases and medical care for patients with pulmonary diseases in Ukraine for 2008-2010). Kyiv. Vydavnytstvo Lira. 2017;48 p.
- “*Reyestr Likarskykh Zasobiv*”, *Moz.Gov.Ua* (“Register of Medicinal Products.” *Moz.Gov.Ua*). Available at: [moz.gov.ua/uploads/8/44103-dn\\_351\\_21022023\\_dod2.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/8/44103-dn_351_21022023_dod2.pdf)
- Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, Manzetti GM, Perduno A, Shute J, Rogliani P. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2022;31(164):210196.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011 Mar 24;364(12):1093–1103.
- Pertseva TO, Basina BO, Konopkina LI. *Efektivnist ta bezpechnist zastosuvannya kholinolityka tryvaloyi diyi na etapakh dovhotryvaloyi medychnoyi rehabilitatsiyi khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen* (Effectiveness and safety of long-acting cholinolytics at the stages of long-term medical rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Medychni perspektyvy.* 2012;(1):59–65.
- Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, et al. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1  $\geq$  60% participating in the UPLIFT® trial. *COPD.* 2012;9(3):289–296.
- Morice AH, 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(11):1659–1667.