

Опыт длительного лечения тиотропия бромидом больных хронической обструктивной болезнью легких

НИИП СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург

V.A.Ignatiev, O.N.Titova, M.A.Kameneva, O.A.Sukhovskaya

Experience of long-term treatment with tiotropium bromide of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

This one-year open randomized comparative trial was designed to evaluate efficacy of tiotropium bromide (TB) in disabled patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The patients were J 60 years old. The TB group patients ($n = 46$) received Spiriva (Boehringer Ingelheim, Germany) 18 mg daily, the F group patients ($n = 29$) received Foradil (Novartis Pharma AG, Switzerland) 12 mg b.i.d. for a year. The active control group (AC, $n = 14$) were given inhaled steroids and short-acting β_2 -agonists as before entering the trial. We assessed lung function using spirometry, the annual decline of FEV₁, severity of dyspnea using Baseline and Transitional Dyspnea Indexes, rate and length of exacerbations, and quality of life (QoL) using the St.George's Respiratory Questionnaire. The trial was close to real-life practice. Results demonstrated efficacy of both TB and F in therapy of disabled COPD patients compared with the AC group. Criteria of efficacy of long-term TB administration were slowing of the annual FEV₁ decline, improvement of dyspnea, reduction in number of exacerbations, and improvement of QoL in TB and F patients compared with the baseline.

Резюме

В одногодичном открытом рандомизированном в группах сравнения исследовании изучали эффективность тиотропия бромида (ТБ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней и тяжелой степени трудоспособного возраста, признанных инвалидами II-III групп. В группе ТБ ($n = 46$) пациенты получали Спирива (*Boehringer Ingelheim, Germany*) 18 мкг в сутки, в группе Ф ($n = 29$) — Форадил (*Novartis Pharma AG, Switzerland*) 12 мкг 2 раза в сутки в течение 1 года, и 14 пациентов группы активного контроля (АК) — ингаляционные кортикостероиды (иГКС) и β_2 -агонисты короткого действия в том же режиме, что и перед исследованием. Оценивали легочную функцию по показателям спирометрии, величину ежегодного падения объема форсированной жизненной емкости легких за 1-ю с (ОФВ₁), выраженность одышки по индексам исходной и транзитной одышки, частоту и длительность обострений, качество жизни (КЖ) по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия". Результаты исследования, проведенного в условиях, близких к реальной клинической практике, показали эффективность ТБ и Ф как средств восстановительного лечения инвалидов в связи с ХОБЛ по сравнению с группой АК. Критериями эффективности длительного применения ТБ явились достоверное снижение падения ОФВ₁ за год, уменьшение выраженности одышки, снижение количества обострений, улучшение КЖ по сравнению с исходными значениями и показателями в группах Ф и АК.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется частично обратимой бронхиальной обструкцией, повышением периферического сопротивления дыхательных путей и гиперинфляцией. Спирометрическим маркером ХОБЛ является ускоренное по сравнению с нормальным возрастным, снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁). Ежегодное уменьшение ОФВ₁, определяемое в норме у людей старше 25 лет, составляет 20–50 мл, у курящих больных ХОБЛ достигает 40–80 мл/год [1]. Несмотря на определенную вариабельность, интенсивность падения ОФВ₁ может быть принята за условную величину, отражающую степень прогрессирования заболевания при его естественном течении [2]. Значительное снижение ОФВ₁ (≤ 1 л) серьезно ограничивает физическую активность и, в конечном счете, приводит к стойкой утрате трудоспособности больного [3]. По данным пульмонологического бюро медико-социальной экспертизы в г. Санкт-Петербург доля инвалидов в связи с ХОБЛ в общей струк-

туре первичной инвалидности по болезням органов дыхания в 2005 г. составила 25,2 %, из них людей трудоспособного возраста — 30,9 %. Важное значение имеет правильный выбор лекарственного препарата в комплексе восстановительного лечения больных ХОБЛ, способного повысить качество жизни (КЖ) и уменьшить степень социальной недостаточности. Согласно рекомендациям GOLD (2003) бронхолитические средства пролонгированного действия (БРС ПД) являются препаратами первой линии для поддерживающей терапии ХОБЛ [4, 5]. Выгодное сочетание фармакологических свойств формотерола (Ф) — быстрое начало действия (1–3 мин), длительная бронходилатация (12 часов после однократного приема), превосходящая ипратропия бромид и теофиллин, благоприятный профиль безопасности обуславливают его перспективу при регулярном приеме [6, 7]. Тиотропия бромид (ТБ), обладающий кинетической селективностью по отношению к М1- и М3-холинорецепторам, обеспечивающий 24-часовую

бронходилатацию и уменьшающий легочную гиперинфляцию, получил в последние годы признание в клинической практике лечения ХОБЛ [8]. В одноклассных исследованиях было подтверждено превосходство ТБ по сравнению с плацебо и ипратропия бромидом, в 6-месячных — с сальметеролом и плацебо [9, 10]. Данные сравнительного изучения ТБ и Ф малочисленны и рассматривают результаты непродолжительного применения препаратов [11].

Цель проведенного исследования — сравнить эффективность длительного (1 год) лечения ТБ и Ф как средств поддерживающей терапии, включенных в комплекс восстановительного лечения индивидуальной программы реабилитации инвалидов по ХОБЛ трудоспособного возраста.

Материалы и методы

В одногодичное открытое рандомизированное в группах сравнения исследование были включены пациенты с клинически подтвержденным диагнозом ХОБЛ средней и тяжелой степени, инвалиды II–III групп по данному заболеванию, трудоспособного возраста (мужчины 40–60 лет, женщины 40–55 лет), с $\text{ОФВ}_1 \leq 60\%_{\text{долж.}}$, отношением ОФВ_1 к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 70\%_{\text{долж.}}$, приростом ОФВ_1 после ингаляции бронхолитиков менее 12 %, с анамнезом курения ≥ 10 пачко-лет, имевшие на протяжении последнего года не менее 1 обострения. Критериями исключения стали наличие в анамнезе бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита и других проявлений повышенной сенсibilизации к различным видам аллергенов, эозинофилия в крови, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, тяжелые сопутствующие заболевания, необходимость в постоянной кислородотерапии на момент исследования. В скрининговом обследовании приняли участие 116 больных, из них были 23 из-за несоответствия критериям включения. После рандомизации, в результате которой были сформированы 3 группы, следовал 2-недельный вводный период, во время которого убеждались в отсутствии обострения заболевания, проводили обучение и побуждение пациентов к отказу от курения (6 групповых занятий), консультации по питанию. В группе ТБ ($n = 48$) больные в течение 1 года принимали препарат Спирива (ТБ) в виде капсул с сухим порошком, доставляемый через ингалятор *HandiHaller* (*Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Germany*); в группе Ф ($n = 30$) назначали Форадил® (Ф), представлявший капсулы с сухим порошком, через ингалятор *Aerolizer* (*Novartis Pharmar AG, Basel, Switzerland*). 15 больных составили группу активного контроля (АК), в которой лечение проводили β_2 -агонистом короткого действия сальбутамолом, теофиллинами, ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) (в дозе ≤ 10 мг/д преднизолона или его эквивалента). В группах ТБ и Ф применение иГКС и теофиллинов было

разрешено, если больной получал стабильную дозу этих препаратов в течение ≥ 1 мес. до начала исследования. Сальбутамолом использовали в режиме "по требованию" во всех группах больных. Работу выполняли в отделении БА и ХОБЛ НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Функциональное исследование внешнего дыхания (ФИВД) выполняли методом спирометрии (установка "Диамант РКС", Россия). Регистрировали ОФВ_1 , ФЖЕЛ, отношение $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$. Тестирование обратимости бронхообструкции проводили в соответствии с рекомендациями GOLD [4]. Пациенты самостоятельно измеряли пиковую скорость выдоха (ПСВ) утром и вечером при помощи пикфлоуметра (фирма "Аэромед", Россия). Полученные показатели и количество ингаляций сальбутамола "по требованию" вносили в дневник самоконтроля. Одышку оценивали в баллах по индексам исходной (в день рандомизации) и транзитной одышки (ТИО), КЖ — по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия" (РВСГ), включавшему домены: "симптомы", "активность", "влияние" и "общее КЖ" [12]. Обследование проводили в день рандомизации, через 1 и далее каждые 2 мес. со дня назначения исследуемых препаратов за час до их утреннего приема. С целью контроля безопасности применяемых лекарственных средств выполняли общепринятые клинические и биохимические лабораторные анализы, электрокардиографию в начале и конце исследования. При изучении обострений учитывали следующие показатели: количество больных с одним и более обострениями, число обострений на одного больного за год, среднее число дней обострений на 1 пациента за год.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы *Statistica 7.0*. Находили средние значения исследуемых показателей, ошибку среднего, стандартную ошибку с последующей проверкой межгрупповых различий по критерию Стьюдента, непараметрическому критерию Вилкоксона и U-тесту Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При оценке одышки по ТИО клинически значимыми являлись различия ≥ 1 единицы; общего КЖ по РВСГ — ≥ 4 единиц [13]. За исходные принимали средние значения показателей, определяемые в день рандомизации.

Результаты и обсуждение

Были рандомизированы 93 больных, 9 из них преждевременно прервали исследование: 4 больных были исключены в первые 2 нед., и полученные данные не использовались при анализе результатов. Демографические и функциональные показатели пациентов и применяемые ими пульмонологические препараты были сравнимы во всех исследуемых группах (см. таблицу).

Основной характеристикой ХОБЛ является ограничение воздушного потока, обусловленное частично

Таблица
Демографические и функциональные характеристики и предшествующая лекарственная терапия
больных исследуемых групп

	Группа ТБ	Группа Ф	Группа АК
Количество рандомизированных пациентов, <i>n</i>	48	30	15
Количество пациентов, выбывших во время вводного периода, <i>n</i>	2	1	1
Количество пациентов, завершивших исследование, <i>n</i>	45 (0,93)	27 (0,90)	12 (0,80)
Возраст, количество лет	55,2 ± 4,7	53,8 ± 6,1	56,9 ± 4,3
Мужчины / женщины	42 / 6	25 / 4	12 / 3
Курение, пачко-лет	34,3 ± 10,6	30,2 ± 12,4	31,8 ± 12,4
Длительность заболевания (лет)	10,1 ± 5,5	11,0 ± 6,0	8,4 ± 5,7
ОФВ ₁ , л	1,64 ± 0,29	1,69 ± 0,42	1,67 ± 0,30
ОФВ ₁ , % долж.	47,9 ± 10,7	49,0 ± 12,7	48,2 ± 12,4
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	50,1 ± 9,5	52,4 ± 11,0	51,9
ИИО, баллы	5,6 ± 0,4	5,8 ± 0,6	5,5 ± 0,4
Прием лекарственных препаратов до исследования, %	48 (0,10)	28 (0,93)	13 (0,87)
Антихолинергические	23 (0,48)	14 (0,47)	6 (0,40)
β-адренергические (ингаляционные)	31 (0,65)	20 (0,67)	9 (0,60)
иГКС	28 (0,58)	18 (0,60)	10 (0,67)
ГКС (оральные)	1 (0,02)	2 (0,07)	2 (0,13)
Теofilлины	21 (0,44)	12 (0,40)	7 (0,47)

Примечание: средние значения показателей ($M \pm m$).

обратимой обструкцией дыхательных путей, нарастающей с течением времени. Эффективность воздействия исследуемых препаратов на данное патофизиологическое нарушение оценивали по динамике показателей ФИВД (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПСВ). К концу 1-го мес. лечения средний показатель ОФВ₁ (до первой утренней дозы БРС ПД) был выше исходного в группах ТБ на $128,2 \pm 10,5$ мл, в группе Ф на $90,4 \pm 10,3$ мл, в группе АК прирост составлял $32,2 \pm 9,5$ мл. Начиная с 6-го мес. различия в группах ТБ и Ф становились достоверными. К концу 1-го года наблюдения показатель ОФВ₁ по сравнению с исходным был выше в группе ТБ на $100,5 \pm 10,2$ мл, в группе Ф — на $50,3 \pm 9,7$ мл и ниже — на $20,1 \pm 6,4$ мл в группе АК. Разница между группами ТБ и Ф составила $50,2 \pm 10,1$ мл ($p = 0,02$), между ТБ и АК — $120,6 \pm 10,5$ мл ($p = 0,001$), Ф и АК $30,2 \pm 9,5$ мл ($p = 0,04$). Величина падения ОФВ₁ за год на фоне проводимого лечения составила в группе ТБ $27,7 \pm 6,5$ мл, в группе Ф — $40,1 \pm 6,1$ мл и в группе АК — $52,0 \pm 8,9$ мл (рис. 1). Изменение ФЖЕЛ коррелировало с динамикой ОФВ₁ ($r = 0,64$). Среднее значение ФЖЕЛ в исследуемой популяции на момент начала лечения составляло $2,84 \pm 0,08$ л. К концу 1-го года оно увеличивалось в группах ТБ и Ф ($2,97 \pm 0,03$ л и $2,89 \pm 0,03$ л, $p < 0,05$ соответственно) и в группе АК имело тенденцию к снижению — $2,65 \pm 0,03$ л, $p > 0,05$. Разница как между группами ТБ и Ф ($0,08 \pm 0,03$ л), Ф и АК ($0,24 \pm 0,03$ л), так и ТБ и АК ($0,32 \pm 0,03$ л) была статистически достоверной. Исходный показатель утренней и вечерней ПСВ для группы ТБ ($265,3 \pm 2,8$ л/мин и $274,1 \pm 2,6$ л/мин соответственно) был сопоставим с показателями в группе Ф ($260,2 \pm 2,5$ л/мин и $268,1 \pm 4,1$ л/мин) и группе АК ($263,0 \pm 2,8$ л/мин и $279,4 \pm 5,6$ л/мин). В течение 1 года ле-

чения значения утренней и вечерней ПСВ существенно улучшились в группе ТБ по сравнению с АК во все дни тестирования. Разница между ними составила 10–12 л/мин утром и 9–12 л/мин вечером ($p < 0,01$). Динамика ПСВ в группе Ф была сравнима с таковой в группе ТБ, отличие на 4–7 л/мин утром и 7–9 л/мин вечером было недостоверным.

Критерием оценки выраженности клинических проявлений ХОБЛ является частота использования пациентами β₂-агонистов короткого действия. Чем эффективнее лечение, тем меньше потребность в препаратах "скорой помощи". В группе ТБ салбутамола в режиме "по требованию" использовали на 1,0 ингаляцию / пациент / сут. реже, чем в группе АК (43 недели из 52), $p < 0,05$. Суточная потребность в нем в группах ТБ и Ф была сопоставима ($2,86 \pm 0,14$ ингаляций в сут. и $2,97 \pm 0,14$ ингаляций в сут.) в течение первых 3 мес., но к концу 1-го года больные, прини-

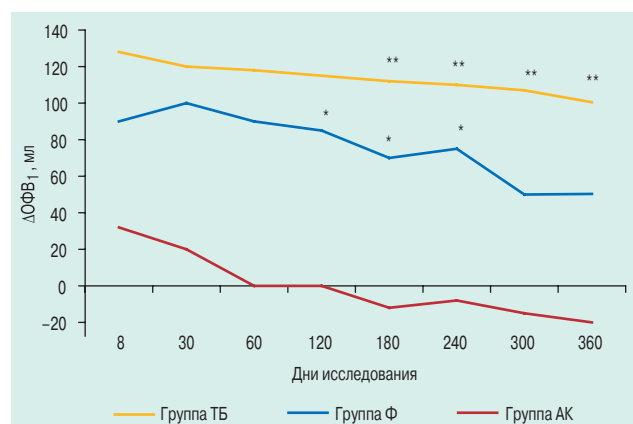


Рис. 1. Изменения ОФВ₁ по сравнению с исходными значениями в течение 1 года в исследуемых группах
Примечание: * — различия статистически значимы при $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

мавшие Ф, использовали сальбутамол на 4 ингаляции в нед. чаще, чем в группе ТБ.

Одышка при ХОБЛ, неуклонно нарастая, приводит к ограничению повседневной жизненной активности и является одним из основных факторов, определяющих КЖ больного и прогноз заболевания [14]. Среднее значение общей оценки ИИО больных исследуемых групп составляло $5,4 \pm 1,2$ баллов. В группе ТБ общая оценка по ТИО и три ее составляющие (изменения функциональных нарушений, сложности деятельности, степени усилий) во все дни тестирования были выше, чем в группах Ф и АК, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [10]. Разница между группами ТБ и Ф через 1, 6, 12 месяцев лечения составляла $0,28 \pm 0,21$ баллов ($p > 0,05$), $0,96 \pm 0,19$ баллов и $0,92 \pm 0,21$ баллов ($p < 0,05$); ТБ и АК — $0,64 \pm 0,20$ баллов, $1,00 \pm 0,23$ баллов, $1,10 \pm 0,18$ баллов ($p < 0,05$); между Ф и АК — $0,36 \pm 0,07$ баллов, $0,14 \pm 0,02$ баллов и $0,19 \pm 0,08$ баллов ($p > 0,05$; рис. 2). Количество пациентов, отметивших клинически значимое улучшение одышки по общему количеству баллов ТИО в конце года, было 28 % в группе ТБ, 17 % в — группе Ф, 10 % — в группе АК.

КЖ — это показатель, интегрирующий большое число физических и психологических характеристик больного, дающий возможность определить влияние применяемых БРС ПД на способность пациента адаптироваться к проявлениям болезни. Исходные показатели общей оценки КЖ в исследуемых группах больных были сопоставимы и не отличались существенно от среднего значения в популяции $46,8 \pm 0,9$. В течение всего года только в группе ТБ отмечено устойчивое улучшение общего КЖ (на $3,2 \pm 1,1$, $p = 0,01$), сохранившееся к концу 1-го года. В группе Ф суммарное значение КЖ по РВСГ уменьшалось через 1 мес. лечения, но к концу года достоверно не отличалось от исходного ($0,4 \pm 0,1$, $p > 0,5$). Межгрупповая разница в конце 1 года наблюдения составила: группы ТБ и Ф — $2,8 \pm 1,0$, $p = 0,04$; ТБ и АК — $3,4 \pm 1,1$, $p = 0,01$; Ф и АК — $0,6 \pm 0,4$, $p = 0,17$ (рис. 3). У больных, принимавших Спирива, отмеча-

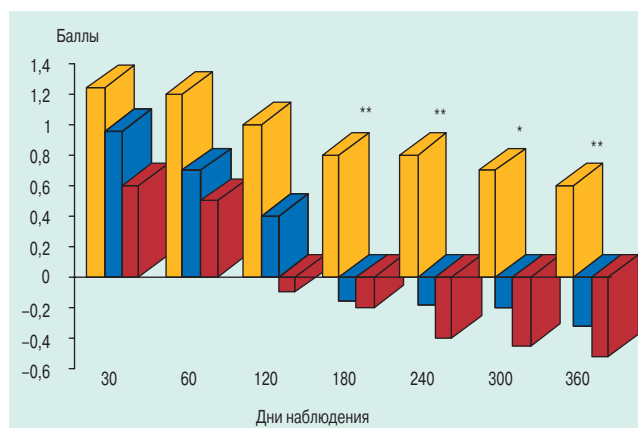


Рис. 2. Средние значения суммарной оценки ИТО в исследуемых группах за 1 год наблюдения

Примечание: * — различия статистически значимы при $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

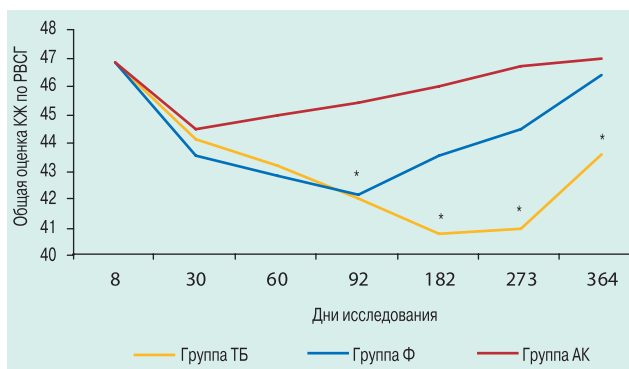


Рис. 3. Средние значения общей оценки КЖ по "Респираторному" вопроснику госпиталя Святого Георгия" в исследуемых группах больных за 1 год наблюдения

Примечание: * — различия статистически значимы при $p < 0,05$.

ли клинически и статистически значимое улучшение по разделу "Влияние" (от $35,8 \pm 5,4$ во время вводного периода до $31,7 \pm 5,4$ к 12-му мес. наблюдения, $p > 0,05$). Проведенный корреляционный анализ факторов, влияющих на изменение состояния пациентов, указывал на наличие устойчивой связи между признаком лечения — ТБ и показателем по разделу "Влияние" ($r = 0,52$) и суммарной оценкой КЖ ($r = 0,46$). Изменения по доменам "Симптомы" и "Активность" ни в одной из исследуемых групп не достигали достоверного уровня. Количество пациентов с клинически значимым улучшением общего КЖ — 4 единицы к концу 1-го года было больше в группе ТБ по сравнению с группами Ф и АК — 43 %, 32 % и 10 % соответственно.

Частота и тяжесть обострений, увеличивающиеся по мере прогрессирования ХОБЛ, ассоциируются с ухудшением КЖ и могут оказывать влияние на прогноз заболевания. Количество пациентов с одним и более случаев обострения в течение года было меньше в группе ТБ по сравнению с Ф и АК — 45,9 %, 53,2 % и 56,3 % соответственно (разница была достоверной между группами ТБ и АК — $10,4 \pm 3,5$ %, $p = 0,001$). Количество всех обострений (не зависимо от тяжести) на одного пациента в год было на 16 % меньше в группе ТБ по сравнению с группой Ф и на 26 % — с группой АК (1,48, 1,76 и 2,01 соответственно). Количество дней обострения на одного пациента в год значимо не отличалось в группах Ф и АК и было достоверно меньше (на 27 % по сравнению с группой АК) в группе больных, принимавших Спирива: 24,7, 28,1 и 20,5 соответственно. У больных, получавших Форадил, количество обострений и дней обострений на 1 пациента в год было меньше, чем в группе АК, но уровня статистической значимости не достигало. В проведенном исследовании не было получено достоверных отличий между группами по количеству больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, и числу госпитализаций, хотя имела место тенденция их уменьшения в группах ТБ и Ф. Снижение числа обострений при ХОБЛ в результате длительного приема БРС ПД согласуется с данными о феномене повышения ими функционального легоч-

ного резерва, противовоспалительной активности, способности ТБ снижать легочную гиперинфляцию, доказанными в работах ряда ученых [15].

Безопасность. В период после рандомизации 9 больных (10 %) преждевременно прекратили исследование: 4 пациента — во время вводного периода (данные их обследования не учитывались при анализе результатов) и 5 (4,5 %) — выбыли по причине обострения ХОБЛ или пневмонии (1 больной — из группы ТБ, 2 — из группы Ф, 2 — из группы АК). Умер 1 больной группы АК. Наиболее частыми (> 3 %) побочными эффектами в группе ТБ были: сухость во рту у 6 больных (13,0 %), проходившая с течением времени и не повлекшая прерывание лечения; назофарингит: в группе ТБ — 5 больных (2,4 %), в группе Ф — 2 больных (0,6 %) и в группе АК — 1 больной (0,2 %); головная боль: в группе ТБ — 2 (1,0 %), группе Ф — 2 (2,9 %) пациента. Данные лабораторного и электрокардиографического скрининга безопасности, проведенного после завершения исследования, не обнаруживали изменений, вызванных медикаментами, и показатели были аналогичны исходным.

Таким образом, результаты одногодичного исследования показали клиническую и прогностическую эффективность БРС ПД антихолинергического действия ТБ и β_2 -агониста Ф при их длительном использовании в качестве средств восстановительного лечения в индивидуальной программе реабилитации больных ХОБЛ средней и тяжелой степени, трудоспособного возраста, являющихся инвалидами II—III группы по данному заболеванию.

Применение Спирива способствовало достоверно более значимому, чем в группах сравнения, облегчению одышки, снижению среднегодовой редуции ОФВ₁, уменьшению частоты обострений и количества дней обострений на одного больного в год, повышению КЖ, что обуславливает целесообразность его включения в программу медицинской реабилитации инвалидов в связи с ХОБЛ.

Литература

1. Авдеев С.Н. Роль тиотропия в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: новые данные (по материалам 14-го конгресса Европейского респираторного общества, Глазго 2004). Consilium Medicum 2004. 10: 475–480.
2. Калманова Е.Н., Айсанов З.П. Форадил в терапии ХОБЛ: результаты клинических исследований. Пульмонология 2003; 5: 115–122.

3. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. (Федеральная программа. 2-е изд.). М.; 2004. 1–61.
4. Brusasco V., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Health outcomes in 6-month placebo-controlled trial of once-daily tiotropium compared with twice-daily salmeterol in patients with COPD. Thorax 2003; 58: 47–55.
5. Bubling F., Lieder N., Welte T. Anti-inflammatory function of tiotropium mediated by suppression of acetylcholine-induced release of chemotactic activity. Eur. Respir. J. 2004; 24 (suppl. 48): 318, abstr. 2024.
6. Decramer M., Celli B., Tashkin D.P. et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts in COPD: the Uplift trial. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. 2004; 1: 303–312.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Updated 2003. GOLD website (www.goldcopd.com). Accessed 2 December 2004
8. Jones P.W. Interpreting thresholds for clinically significant change in health status in asthma and COPD. Eur. Respir. J. 2002; 19: 398–404.
9. Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K. et al. Baseline dyspnea index and transitional index: the measurement of dyspnea. Chest 1984. 85: 751–758.
10. Noord J.A., Aumann J.-I., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. Eur. Respir. J. 2005; 26: 214–222.
11. Rossi A., Kristufek P.I., Levine B.E. et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. Chest 2002; 121: 1058–1069.
12. Tashkin D.P., Cooper C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. Chest 2004; 125: 249–251.
13. Tashkin D.P., Detels R., Simmons M. et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease: XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 1209–1217.
14. Vinckin W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1-year treatment with tiotropium. Eur. Respir. J. 2002; 19: 209–216.
15. Zu Wallack R. Clinical interpretation of health-related quality of life outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. Rev. 2002; 12: 65–66.

Поступила 31.10.06
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.24-036.12-085.23