

А.В.Емельянов

Бронхолитическая терапия хронической обструктивной болезни легких стабильного течения

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

A.V.Emelyanov

Bronchodilating therapy of stable chronic obstructive lung disease

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) развивается у 4–6 % мужчин и 1–3 % женщин старше 40 лет [1, 2]. В европейских странах она является причиной смерти 200–300 тыс. человек ежегодно [3]. Заболеваемость и смертность пациентов от ХОБЛ продолжают увеличиваться во всем мире, что в первую очередь обусловлено широкой распространенностью курения. Высокое медико-социальное значение этого заболевания явилось причиной для издания нескольких международных согласительных документов, посвященных его диагностике, лечению, профилактике и основанных на принципах доказательной медицины [1, 4, 5]. В нашей стране недавно опубликовано 2-е издание Федеральной программы по ХОБЛ [6].

По современным представлениям, ХОБЛ – заболевание, характеризующееся прогрессирующей, частично обратимой бронхиальной обструкцией, которая связана с воспалением дыхательных путей,

возникающим под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды (курение, профессиональные вредности, поллютанты и др.). Морфологические изменения при ХОБЛ наблюдаются в центральных и периферических бронхах, легочной паренхиме и сосудах [1, 5, 7]. Ее клиническими симптомами являются кашель с выделением мокроты и одышка. В международных рекомендациях подчеркивается, что развитие этого заболевания можно предупредить и при его лечении возможно добиться успехов [4].

Основными направлениями терапии ХОБЛ являются уменьшение воздействия на больного неблагоприятных факторов внешней среды (в т. ч. при отказе от курения), использование лекарственных средств и немедикаментозная терапия (оксигенотерапия, реабилитация и др.)

Бронхолитики занимают центральное место в лечении ХОБЛ. Они уменьшают выраженность обратимого компонента обструкции бронхов. Эти сред-

Таблица 1
Основные ингаляционные бронхолитики для лечения ХОБЛ стабильного течения

Химическое название	Торговое название	Форма выпуска (мкг / доза)	Доза (кратность назначения, раз / день)
<i>β₂-агонисты короткого действия</i>			
Сальмутамо	Сальбутамол, Вентолин, Саламол Эко, Саламол Эко Легкое Дыхание	Дозир. ингалятор (100)	100–200 мкг (3–4)
	Сальбен	Циклохалер (порошок) (200)	200–400 мкг (3–4)
Фенотерол	Беротек Н	Дозир. ингалятор (100)	100–200 мкг (3–4)
<i>β₂-агонисты длительного действия</i>			
Сальметерол	Серевент, Сальметерол	Дозир. ингалятор, порошок (25)	50 мкг (2)
Формотерол	Оксис	Турбухалер, порошок (9)	9–18 мкг (2)
	Форадил	Аэролайзер, порошок (12)	12–24 мкг (2)
<i>Холинолики короткого действия и комбинированные средства</i>			
Ипратропия бромид	Атровент Н	Дозир. ингалятор (20)	2–3 инг. (3–4)
Ипратропия бромид / фенотерол	Беродуал Н	Дозир. ингалятор (20 / 50)	1–2 инг. (3–4)
Ипратропия бромид / сальбутамол	Комбивент*	Дозир. ингалятор (20 / 120)	1–2 инг. (3–4)
<i>Холинолитик длительного действия</i>			
Тиотропия бромид	Спирива	ХандиХалер, порошок (18)	1 инг. (1)

Примечание: * – препарат не используется в России.

ства используются в режиме по требованию или регулярно. Они применяются для купирования или уменьшения выраженности клинических симптомов заболевания, хотя и не влияют на темп снижения бронхиальной проходимости. Предпочтительным путем введения бронхолитиков является ингаляционный [5].

К числу бронхорасширяющих средств относятся холинолитики, β_2 -адреномиметики и теофиллины. По длительности эффекта различают препараты короткого (4–6 ч) и длительного (12–24 ч) действия.

Бронхолитики используются при лечении ХОБЛ в фазах обострения и ремиссии. Настоящая статья посвящена поддерживающей бронхорасширяющей терапии ХОБЛ стабильного течения. Перечень основных препаратов для ингаляционного введения и формы их выпуска приведены в табл. 1.

Механизм действия

Бронхолитические средства улучшают бронхиальную проходимость за счет непосредственного действия на тонус гладких мышц бронхов. β_2 -агонисты стимулируют β_2 -адренорецепторы дыхательных путей и расслабляют гладкие мышцы на всем протяжении бронхиального дерева. По сравнению с короткодействующими β_2 -адреномиметиками липофильность формотерола и сальметерола выше, что объясняет большую продолжительность (до 12 ч) их действия [8]. Начало бронхолитического эффекта сальметерола (15–30 мин) более медленное, чем формотерола (2–3 мин) [9, 10].

Холинолитики блокируют различные типы мускариновых (М) холинорецепторов, ингибируют холинергическую рефлекторную бронхоконстрикцию и уменьшают тонус блуждающего нерва. Известно, что в дыхательных путях представлены 3 вида М-холинорецепторов. М₁-рецепторы располагаются в парасимпатических ганглиях. За счет их стимуляции осуществляется проведение нервного импульса. М₂-рецепторы находятся на пресинаптической мембране, и их активация тормозит выделение ацетилхолина – основного медиатора парасимпатической нервной системы. М₃-рецепторы локализируются на постсинаптических окончаниях. Их стимуляция вызывает сокращение гладких мышц бронхов, секрецию трахеобронхиальных желез и вазодилатацию [11].

Различия в продолжительности действия холинолитиков обусловлены их способностью блокировать различные М-холинорецепторы. Ипратропиум бромид (атровент) является антагонистом всех 3 типов холинорецепторов. Продолжительность его действия составляет 6–8 ч. В отличие от него, тиатропия бромид (ТБ) блокирует преимущественно М₃- и М₁-рецепторы. Время связывания его с М₂-рецепторами ($t_{1/2} = 3,6$ ч) существенно меньше, чем с М₃ ($t_{1/2} = 34,7$ ч) и М₁ ($t_{1/2} = 14,6$ ч). За счет этого препарат вызывает длительную (24 ч) бронходилатацию и может использоваться 1 раз / сут. [12].

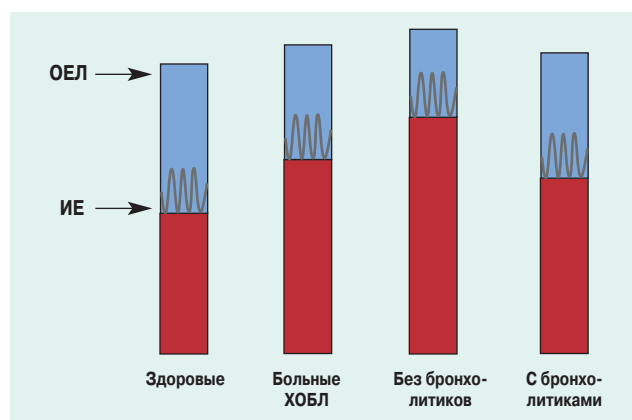


Рис. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ: ОЕЛ – общая емкость легких, ИЕ – емкость вдоха

(По сравнению со здоровыми у больных ХОБЛ отмечается гиперинфляция легких с увеличением функциональной остаточной емкости легких (красный цвет) и снижение емкости вдоха (голубой цвет). Это повышает нагрузку на дыхательные мышцы. Гиперинфляция ухудшается при физической нагрузке и снижает толерантность к ней больных (динамическая гиперинфляция). Ингаляционные бронхолитики снижают динамическую гиперинфляцию и гиперинфляцию в покое (не показано). Они уменьшают работу дыхательных мышц и повышают толерантность больных к нагрузке [14].)

Препараты теофиллина обладают относительно слабым бронхолитическим эффектом, который, вероятно, обусловлен неселективной ингибцией фосфодиэстеразы и накоплением в гладкомышечных клетках циклического аденозин- и гуанозин-монофосфата [13]. Особенности теофиллинов являются небольшая разница между их терапевтической (10–20 мг / л) и токсической (> 20 мг / л) концентрациями в плазме крови, а также взаимодействие с другими лекарственными средствами. Это увеличивает вероятность появления у больных побочных эффектов (тошнота, рвота, изжога, нарушения сердечного ритма, гипотония и др.). Трудности дозирования и невозможность определения в большинстве лечебных учреждений концентрации теофиллина в крови ограничивают его использование в клинической практике. В качестве препаратов 1-го ряда предпочтение отдается ингаляционным холинолитикам и β_2 -адреномиметикам. При их недостаточной эффективности у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения возможно добавление теофиллина длительного действия [5].

Следует отметить, что относительно небольшой прирост объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) после приема бронхолитиков может сочетаться со значительными изменениями легочных объемов и снижением динамической гиперинфляции легких. Это способствует уменьшению выраженности у больных одышки и повышению их толерантности к физической нагрузке (рисунок). Отражением фармакологической редукции динамической гиперинфляции легких является увеличение емкости вдоха (*inspiratory capacity*), которая является более чувствительным показателем действия бронхолитиков, чем изменение ОФВ₁ (рисунок).

Бронхолитики короткого действия

Препараты короткого действия (ипратропиум бромид, сальбутамол, фенотерол) назначаются для лечения обострений и поддерживающей терапии ХОБЛ различной тяжести течения в режиме по требованию для уменьшения выраженности одышки и повышения толерантности к физической нагрузке. В отличие от короткодействующих β_2 -адреномиметиков ипратропиум бромид улучшает качество жизни больных и снижает частоту обострений ХОБЛ (табл. 2). Комбинированные препараты, содержащие ипратропиум бромид и фенотерол или сальбутамол, обладают более выраженной бронхолитической активностью, чем каждый из компонентов в отдельности. Они начинают действовать быстрее, чем ипратропиум бромид [15].

Поддерживающая монотерапия бронхолитиками короткого действия показана при ХОБЛ легкого течения. Согласно международным и национальным рекомендациям при средней тяжести, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ для этой цели назначаются длительно действующие бронходилататоры [4–6, 16].

Бронхолитики длительного действия

β_2 -адреномиметики длительного действия

По сравнению с плацебо, β_2 -адреномиметики длительного действия (сальметерол, формотерол) улучшают бронхиальную проходимость, переносимость физической нагрузки, уменьшают гиперинфляцию легких, выраженность одышки, потребность в короткодействующих бронхолитиках, частоту обострений и повышают качество жизни пациентов с ХОБЛ (табл. 2). При назначении сальметерола в течение 6 мес. показана возможность развития толерантности к его бронхолитическому эффекту. В нескольких исследованиях не было доказано преимущества β_2 -адреномиметиков длительного действия перед ипратро-

пиум бромидом [17, 3, 18, 19]. Комбинация этих средств оказалась более эффективной, чем монотерапия каждым препаратом [20].

β_2 -адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды

В последние годы выполнены 4 большие многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые клинические испытания, предусматривающие использование высоких доз будесонида (800–1 200 мкг / сут.; *European Respiratory Society study in chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP) и Copenhagen study*), флутиказона пропионата (1 000 мкг / сут.; *Inhaled steroids in obstructive lung disease in Europe study — ISOLDE study*) и средних доз триамцинолона ацетонида (1 200 мкг / сут.; *Lung Health Study*) в течение 3 лет у пациентов с ХОБЛ различной тяжести. Они не выявили достоверного влияния изучаемых препаратов на величину ежегодного снижения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [21–25]. В группе пациентов с тяжелым течением заболевания, получавших флутиказона пропионат, отмечено достоверное улучшение качества жизни и снижение частоты обострений (на 25 %) заболевания [21, 22]. Эти данные подтверждены при мета-анализе рандомизированных исследований продолжительностью не менее 6 мес. [26]. Среди побочных эффектов у пациентов отмечено достоверное снижение концентрации эндогенного кортизола (флутиказона пропионат), появление кровоточивости кожи (флутиказона пропионат, будесонид) и снижение плотности костной ткани позвоночника и бедра (триамцинолон ацетонид).

Таким образом, результаты цитируемых выше исследований свидетельствуют об отсутствии влияния ингаляционных стероидов на прогрессирующее снижение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ (табл. 2). Для достижения других терапевтических эффектов требуется применение высоких доз

Таблица 2
Влияние лекарственных средств на течение ХОБЛ [4]

Препараты	ОФВ ₁	Легочный объем	Одышка	КЖ	Обострения ХОБЛ	Переносимость ФН	Темп снижения ОФВ ₁	Смертность	ПЭ
β_2 -агонисты короткого действия	+ (А)	+ (В)	+ (А)	н / д	н / д	+(В)	н / д	н / д	Возможны
Ипратропия бромид	+ (А)	+ (В)	+(А)	+(В)	+ (В)	+ (В)	–	н / д	Возможны
β_2 -агонисты длительного действия	+ (А)	+(А)	+ (А)	+ (А)	+ (А)	+ (В)	–	н / д	Минимальны
Тиотропия бромид	+ (А)	+ (А)	+ (А)	+ (А)	+ (А)	+ (В)	н / д	н / д	Минимальны
иГКС	+ (А)	н / д	+ (В)	+ (А)	+ (А)	н / д	–	н / д	Возможны
Теofilлин	+ (А)	+ (В)	+ (А)	+(В)	н / д	+(В)	н / д	н / д	Возможны тяжелые ПЭ

Примечания: КЖ — качество жизни; ФН — физическая нагрузка; ПЭ — побочные эффекты; иГКС — ингаляционные глюкокортикоиды; "+" — положительное влияние; "–" — отсутствие влияния; н / д — нет данных; в скобках приводятся уровни доказательности: А — рандомизированные контролируемые исследования, большой объем данных; В — рандомизированные контролируемые исследования, ограниченный объем данных; С — нерандомизированные исследования, клинические наблюдения; Д — мнение экспертов [1, 5].

этих препаратов, что увеличивает вероятность появления их побочного действия и значительно увеличивает стоимость лечения.

Недавние исследования показали, что глюкокортикоиды не влияют на количество клеток, концентрацию цитокинов и протеаз в мокроте у больных ХОБЛ [27, 28]. Причины относительной стероидной резистентности воспаления дыхательных путей при ХОБЛ являются предметом интенсивных исследований. Не исключено, что она обусловлена тем, что кортикостероиды увеличивают продолжительность жизни нейтрофилов за счет торможения их апоптоза. Молекулярные механизмы, лежащие в основе устойчивости к действию глюкокортикоидов, изучены недостаточно. В последние годы появились данные о снижении под влиянием курения и свободных радикалов активности деацетилазы гистонов, являющейся мишенью для действия стероидов [29, 30]. Это может уменьшать тормозящее влияние глюкокортикоидов на транскрипцию "воспалительных" генов.

Использование ингаляционных глюкокортикоидов с длительнодействующими β_2 -адреномиметиками позволило повысить эффективность проводимого лечения. Установлено, что комбинированные препараты (серетид, 50 / 500 мкг, 1 инг. 2 раза / день и симбикорт 160 / 4,5 мкг, 2 инг. 2 раза / день) при длительном (6–12 мес.) назначении улучшают ОФВ₁, снижают выраженность одышки, потребность в бронхолитиках, частоту обострений, а также улучшают качество жизни пациентов по сравнению с монотерапией ингаляционными глюкокортикоидами (иГКС), β_2 -адреномиметиками длительного действия и плацебо при ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения [31–34]. Отмена иГКС у таких больных может приводить к ухудшению течения ХОБЛ [35].

Согласно международным и национальным согласительным документам использование иГКС в сочетании с β_2 -адреномиметиками длительного действия показано у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (при ОФВ₁ < 50 %_{допж.}) при наличии частых обострений заболевания [5, 6, 16].

Тиотропия бромид

ТБ (Спирива) является новым длительнодействующим холинолитиком. Его бронхолитическое действие развивается через 30 мин после ингаляции и продолжается 24 ч. Препарат выпускается в виде порошка по 18 мкг в 1 дозе. Для его доставки в дыхательные пути больных используется специальный ингалятор ХандиХалер.

В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что ТБ, назначаемый в течение 6–12 мес., вызывает достоверное улучшение показателей бронхиальной проходимости, уменьшает выраженность одышки, потребность в сальбутамоле, улучшает показатели качества жизни, снижает частоту обострений (в среднем на 20 %) и госпитализаций (в среднем на 47 %) у больных

ХОБЛ средней тяжести, тяжелого и крайне тяжелого течения (табл. 2). Следует отметить, что к бронхолитическому действию препарата при продолжительном приеме не развивалась толерантности [36–40]. Установлено, что ТБ достоверно улучшает емкость вдоха и снижает гиперинфляцию легких, которые лучше других спирографических показателей коррелируют с уменьшением выраженности одышки у пациентов с ХОБЛ [41, 42]. Максимальный бронхолитический эффект при ХОБЛ наблюдается уже на 2-й день его приема. Вместе с тем снижение легочной гиперинфляции, происходит более медленно и отмечается на 8-й день использования ТБ [43]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости его длительного приема больными.

Показано, что ТБ по сравнению с плацебо повышает эффективность реабилитации, улучшает качество жизни больных ХОБЛ и их толерантность к физической нагрузке, а также уменьшает выраженность одышки. Эти эффекты сохранялись в течение 3 мес. после завершения реабилитационной программы [44].

В 2 многоцентровых двойных слепых исследованиях, продолжавшихся 3 и 12 мес., установлено, что ТБ превосходит ипратропиум бромид по влиянию на показатели бронхиальной проходимости, выраженность одышки, качество жизни, частоту, длительность обострений и сроки госпитализации у пациентов с ХОБЛ средней тяжести, тяжелого и крайне тяжелого течения [40, 45].

В нескольких работах проводилась сравнительная оценка эффективности ТБ и β_2 -адреномиметиков длительного действия. В 3 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что ТБ, назначаемый пациентам с ХОБЛ в течение 3–6 мес. в дозе 18 мкг 1 раз / сут., оказывает более выраженное бронхолитическое действие, уменьшает выраженность одышки и улучшает качество жизни у большего числа больных по сравнению с сальметеролом (50 мкг 2 раза / день) и плацебо [37, 46, 47]. Установлено, что ТБ (18 мкг / сут.), используемый 6 нед. пациентами с ХОБЛ средней тяжести, тяжелого и крайне тяжелого течения, обладает более выраженным бронхолитическим эффектом в дневное время, чем формотерол (12 мкг 2 раза / сут.). Комбинированная терапия ТБ (18 мкг / сут.) и формотеролом (12 мкг / сут.), назначаемая 1 раз / сут., была более эффективна, чем лечение каждым из этих препаратов в отдельности [48].

Единственным побочным действием ТБ, наблюдаемым у 10–16 % пациентов, была небольшая сухость во рту [12, 38, 47]. Эти данные позволяют рассматривать его в качестве препарата 1-го ряда для лечения ХОБЛ у больных, имеющих сопутствующие заболевания (ИБС, артериальную гипертензию, нарушения сердечного ритма и др.). Показано, что у пациентов с ХОБЛ, у которых наблюдаются аритмия и гипоксемия, назначение β_2 -адреномиметиков длительного действия может вызывать тахикардию и появление экстрасистол [49].

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Беродуал® Н комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе и продолжительности
действия монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

Расширенный спектр применения,
включающий бронхиальную астму, хроническую
обструктивную болезнь легких (ХОБЛ)
либо их сочетание у одного больного

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией



Регистрационный номер: П № 013015/01-2001
Состав: одно ингаляционное дозирование содержит действующее вещество:
ипратропия бромид – 20 мг, фенотерол гидробромид – 50 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

119049, Москва, ул. Дзержинская 29/8, стр. 1
тел: +7 095 411 78 01
факс: +7 095 411 78 01
E-mail: info@mos.boehringer-ingenheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

Таким образом, результаты выполненных в последние годы исследований свидетельствуют о высокой эффективности бронхолитиков и подтверждают их центральное место в терапии ХОБЛ. Полученные данные открывают перспективу использования комбинации препаратов, имеющих различные механизмы действия (например, ТБ и β_2 -адреноагонисты длительного действия или ТБ, длительнодействующие β_2 -адреномиметики и иГКС) для лечения больных этим заболеванием [50, 51].

Литература

- Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute 2001; publ. number 2701.
- Loddenkemper R, Gibson G.J. et al. European lung white book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. London; 2003. 34–43.
- Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115 (4): 957–965.
- Celli B.R., MacNee W. and committee members. Standards for diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 932–946.
- Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute, update 2004. www.goldcopd.com.
- Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. (Издание 2-е, переработанное и дополненное). М.; 2004.
- Wright J.L., Levy R.D., Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implication for treatment. *Thorax* 2005; 60: 605–609.
- Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long acting? *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (3): 569–578.
- Cazzola M., Santagello G., Piccolo A. et al. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm Pharmacol.* –1994.– Vol 7. – P. 103–107
- Celic G., Kayacan O., Beder S. et al. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: a crossover, placebo controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration* 1999; 66: 434–439.
- Barnes P. Theoretical aspects of anticholinergic treatment. In: Anticholinergic therapy in obstructive airways disease / Gross N., ed. London: Franklin Scientific Publications; 1993. 88–104.
- Gross N.J. Tiotropium bromide. *Chest* 2004; 126 (6): 1946–1953.
- Barnes P. Theophylline. New perspective for an old drug. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (6): 813–818.
- Sutherland E.R., Cherniak R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2689–2697.
- Barnes P. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Science Press Ltd; 1999. 35–40.
- Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (suppl. 1): 1–232.
- Husereau D., Shukla V., Boucher M. et al. Long acting β_2 -agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease with poor reversibility: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Pulm. Med.* 2004; 4: 7–18.
- Rennard S.I., Anderson W, Zuwallack R et al. Use of long acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5): 1087–1092.
- Stahl E., Wadbo M., Bengtsson T. et al. Health-related quality of life, symptoms, exercise capacity and lung function during treatment for moderate to severe COPD. *J. Drug Assess.* 2002; 5: 81–94.
- van Noord J.A., de Munck D.R., Banje T.A. et al. Long term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and additive effect of ipratropium. *Eur. Respir. J.* 2000; 15 (5): 878–885.
- Burge P.S. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54 (4): 287–288.
- Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7245): 1297–1303.
- Pauwels R.A., Lofdahl C-G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (25): 1948–1953.
- The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Eng. J. Med.* – 2000.– Vol. 343, N 26.– P. 1902–1909.
- Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1999; 353 (9167): 1819–1823.
- Alsaedi A., Sin D.D., McAlister F.A. The effect of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Med.* 2002; 113 (1): 56–65.
- Culpitt S.V., Nightingale J.A., Barnes P. Effect of fluticasone propionate on induced sputum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with COPD. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, pt 1): 1635–1639.
- Keatings V.M., Jatakanon A., Worsdel Y.-M., Barnes P. Effect of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (2): 542–548.
- Barnes P.J., Adcock I. M, Ito K. Histone diacetylation and deacetylation importance in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (3): 552–563.
- Ito K., Lim S., Caramori G. et al. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J.* 2001; 15 (6): 1100–1102.
- Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive

- pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9356) 449–456
32. Calverley P., Boonswat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 912–919.
 33. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Discus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1084–1091.
 34. Szafranski W., Cukier A., Ramiez A. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81.
 35. Wouter E.F.M., Postma D., Fokkens B. et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol / fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomized controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 480–487.
 36. Anzueto A., Tashkin D., Menjorge S., Kesten S. One year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm. Pharm. Ther.* 2005; 18: 75–81.
 37. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al. Health outcomes following treatment for six months with one daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399–404.
 38. Casaburi R., Mahler D.A., Johnes P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 217–224.
 39. Donohue J.F., Menjorge E., Kesten S. Tolerance to bronchodilating effect of salmeterol on COPD. *Respir. Med.* 2003; 97: 1014–1020.
 40. Vincken W., van Noord A.P.M., Greeffrost Th.A. et al. Improvement health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 209–216.
 41. Celli B., ZuWallack R., Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743–1748.
 42. O'Donnel D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effect of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 832–840.
 43. van Noord J.A., Smeets J.J., Custers F.L.J. et al. Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (4): 639–644.
 44. Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.B. et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of Thiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127 (3): 809–817.
 45. van Noord J.A., Bantje Th.A., Eland M.E. et al. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD. *Thorax* 2000; 55 (4): 289–294.
 46. Briggs D.D., Covelli H., Lapidus R. et al. Improvement daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm. Pharm. Ther.* 2005; 18 (6): 397–404.
 47. Donohue J.F., van Nord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-months, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122 (1): 47–55
 48. van Noord J.A., Aumann J.L., 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 (2): 214–222.
 49. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A. et al. Cardiac effect of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114 (2): 411–415.
 50. Cooper C.B., Tashkin D.P. Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Br. Med. J.* 2005; 330: 640–644.
 51. Currie G.P., Rossiter C., Miles S.A. et al. Effects of tiotropium and other long acting bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharm. Ther.* 2005; E. publication June 18.

Поступила 03.11.05
© Емельянов А.В., 2005
УДК 616.24-036.12-085.23