

С.И.Овчаренко, Е.П.Голикова

СПИРИВА — ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ, УМЕНЬШАЮЩИЙ ОДЫШКУ И ЧАСТОТУ ОБОСТРЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (данные клинических испытаний)

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В обзоре приведены данные современных исследований, посвященных применению тиотропиума бромида (Спиривы®) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Продемонстрирована высокая эффективность Спиривы по влиянию на параметры одышки, общее состояние, качества жизни и частоту обострений при ХОБЛ.

По последним данным, ХОБЛ только в США страдает около 16 млн человек; ежегодные затраты на лечение ХОБЛ составляют 18 млрд долларов [31]. ХОБЛ стоит на 6-м месте в структуре летальности населения во всем мире [30]. При значительных успехах, достигнутых в последние десятилетия в профилактике и лечении таких социально значимых заболеваний, как, например, ИБС и инсульт, распространенность ХОБЛ и ее значение как одной из ведущих причин инвалидизации пациентов продолжают неуклонно увеличиваться. Современные схемы терапии ХОБЛ недостаточно эффективно устраняют симптомы заболевания и улучшают качество жизни больных ХОБЛ. Это свидетельствует о насущной необходимости в разработке новых, патогенетически обоснованных подходов к лечению ХОБЛ, направленных на замедление прогрессирующего повреждения легочной паренхимы и снижение темпа падения бронхиальной проходимости [24].

В основе патогенеза ХОБЛ лежит прогрессирующая бронхиальная обструкция, развивающаяся в рамках воспалительного ответа легких на экспозицию повреждающих частиц или газов. Курение считается наиболее важным фактором, приводящим к развитию ХОБЛ.

Длительное воздействие раздражителей табачного дыма запускает разнообразные патофизиологические процессы в легких. В соответствии с протеиназно-антипротеиназной гипотезой под действием компонентов табачного дыма в легочной ткани происходит высвобождение протеиназ из клеток воспаления, что приводит к нарушению равновесия между протеиназами и их ингибиторами, результатом чего является протеолиз внеклеточного матрикса.

Вторым важным фактором развития ХОБЛ является оксидативный стресс: двуокись серы, озон и другие соединения, содержащиеся помимо табачного дыма в повреждающих агентах окружающей среды, не только сами являются оксидантами, но и способствуют повышенному притоку нейтрофилов в русло легочной микроциркуляции и их активации, приводящему к высвобождению активных форм кислорода, что в сочетании с угнетением защитных антиоксидантных систем служит причиной повреждения ткани легких. Кроме того, под действием оксидантов отмечается угнетение антипротеазной системы дыхательных путей, повреждение альвеолярного эпителия, а также экспрессия генов медиаторов воспаления [23].

Взаимодействие указанных патофизиологических механизмов ведет к формированию вначале обратимой, а затем и необратимой обструкции у больных ХОБЛ.

Необратимый ("эмфизематозный") компонент бронхиальной обструкции обусловлен развитием и прогрессированием эмфиземы легких и так называемой болезнью мелких бронхов (снижение эластической тяги легочной ткани вследствие неравномерной, преимущественно центриацинарной эмфиземы, ранний экспираторный коллапс, деформация и сужение мелких бронхов) [1]. Очевидно, что данные структурные изменения не могут быть точкой приложения бронхолитических и/или противовоспалительных лекарственных средств.

Обратимый ("бронхитический") компонент бронхиальной обструкции представлен воспалительным отеком слизистой дыхательных путей, накоплением клеток воспаления, слизи и плазмы в просвете бронхов, спазмом гладкой мускулатуры. Именно воздействие на обратимый компонент бронхиальной обструкции позволяет существенно улучшить состояние больных ХОБЛ, особенно на ранних стадиях заболевания.

Ниже перечислены основные цели и направления терапии ХОБЛ, а также принципы лечения больных

в зависимости от степени тяжести заболевания. Рекомендации GOLD предлагают дифференцированный подход к назначению препаратов различных групп, ориентируясь на показатели функции легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ, ОФВ₁) и считая основной целью максимальное воздействие на бронхоконстрикцию, подтвержденное данными спирометрии [4,8].

Итак, целями современной терапии ХОБЛ являются [8,9]: 1) предотвращение прогрессирования ХОБЛ; 2) уменьшение выраженности симптомов; 3) повышение толерантности к физической нагрузке; 4) улучшение состояния здоровья и качества жизни; 5) профилактика и лечение обострений; 6) профилактика и лечение осложнений; 7) уменьшение летальности.

Достижение этих целей с минимальными побочными эффектами терапии представляет собой особенно трудную задачу у больных ХОБЛ, часто имеющих различные сопутствующие заболевания. При разработке плана лечения каждого больного необходимо оценивать соотношение риска побочных эффектов и возможную пользу от назначаемой терапии, а также принимать во внимание фармакоэкономические параметры (см. таблицу).

Как видно из таблицы, бронходилататоры представляют собой основу симптоматического лечения обратимого компонента бронхиальной обструкции при любой стадии симптоматической ХОБЛ. Их применение рекомендовано ведущими пульмонологическими обществами, а также GOLD [2,7,12,25]. Бронходилататоры улучшают функцию легких, снижают выраженность симптомов ХОБЛ, частоту обострений и госпитализаций [6,11,21,28,29].

Показано, что все группы бронходилататоров повышают толерантность к физической нагрузке даже при отсутствии значительных изменений в показателях легочной функции [15,16]. Таким образом, помимо измерения ОФВ₁, отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ как показателей эффективности лечения больных ХОБЛ, важное значение приобретает оценка тяжести одышки и переносимости повседневной и интенсивной физической нагрузки, а также общего состояния больных с использованием стандартных опросников. Использование транзитного и исходного индексов одышки [20] в сочетании с респираторным опросником госпиталя Св. Георга позволяет объективно определить выраженность одышки при различных видах деятельности пациентов и исследовать ее динамику, а также сравнить различные схемы лечения ХОБЛ.

Такой ориентированный прежде всего на качество жизни подход к лечению чрезвычайно важен именно у больных ХОБЛ, в связи с поздними сроками обращения таких пациентов за медицинской помощью. Действительно, несмотря на то что стратегия лечения разработана для больных ХОБЛ, начиная со стадии наличия факторов риска, в реальности терапия ХОБЛ начинается со стадии II или III, что существенно ограничивает возможности врача. Появление легкого кашля по утрам с отделением небольшого количества мокроты на фоне общего удовлетворительного самочувствия, как правило, не вызывает настороженности пациентов особенно при длительном стаже курения. Медленное снижение функциональных возможностей легких обычно проходит незамеченным. И только возникновение одышки, вы-

Таблица

Лечение ХОБЛ в зависимости от степени тяжести по критериям GOLD [9]

Стадия заболевания	Характеристики	Рекомендованное лечение
0: риск ХОБЛ	Наличие постоянных симптомов (кашель, мокрота) Наличие факторов риска Показатели спирометрии в норме	Устранение факторов риска Вакцинация против гриппа
I: легкая ХОБЛ	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70% ОФВ ₁ ≤ 80% от должного Возможно наличие симптомов	Добавить к лечению бронходилататоры короткого действия по потребности
II: умеренная ХОБЛ	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70% 50% ≤ ОФВ ₁ < 80% от должного Возможно наличие симптомов	Добавить к лечению постоянный прием одного или нескольких пролонгированных бронходилататоров
III: тяжелая ХОБЛ	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70% 30% ≤ ОФВ ₁ < 50% от должного Возможно наличие симптомов	Добавить к лечению реабилитационные мероприятия При частых обострениях добавить к лечению ингаляционные кортикостероиды
IV: очень тяжелая ХОБЛ	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70% ОФВ ₁ < 30% от должного или наличие дыхательной недостаточности, или признаки правожелудочковой недостаточности	Добавить к лечению постоянную оксигенотерапию при дыхательной недостаточности Возможно хирургическое лечение

раженной, тяжело переносимой, существенно ограничивающей физическую активность пациентов, их профессиональную деятельность и ухудшающей качество жизни заставляет пациентов с ХОБЛ обратиться к врачу на той стадии заболевания, на которой чрезвычайно сложно улучшить состояние больного и повлиять на течение заболевания. Появление одышки при небольшой нагрузке обычно свидетельствует о выраженном снижении жизненной емкости легких не менее чем на 50% от исходной, тяжелых изменениях легочной паренхимы и значительных необратимых нарушениях проходимости дыхательных путей [8]. В этой ситуации, когда необратимая обструкция доминирует над обратимой, а клинические проявления дыхательной недостаточности требуют неотложного вмешательства для облегчения симптомов, особое значение приобретают лекарственные препараты, способные в какой-то степени вернуть пациента к обычной повседневной жизни и активности.

Холинолитики занимают особое место среди бронходилататоров. Это обусловлено той ролью, которую играет парасимпатическая (холинергическая) нервная система в развитии обратимого компонента бронхиальной обструкции у человека [14]. Действительно, отек слизистой оболочки дыхательных путей, гиперплазия подслизистых желез и бокаловидных клеток, гиперпродукция слизи, объединенные термином "воспалительное ремоделирование стенки бронха", контролируются парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы, тонус которой при ХОБЛ закономерно повышен [3]. Стимуляция холинергических нервных окончаний в дыхательных путях, в частности воспалительными медиаторами (брадикинин), приводит к высвобождению ацетилхолина, который активирует мускариновые рецепторы гладкомышечных клеток, подслизистых желез и бокаловидных клеток бронхов, вызывая бронхоконстрикцию и гиперсекрецию слизи. Следовательно, блокада мускариновых холинергических рецепторов будет являться прямым воздействием на патогенез бронхиальной обструкции при ХОБЛ.

Тиотропий бромид — антимукариновый, или антихолинергический, препарат продолжительного действия. Он обладает большим сродством к подтипам мускариновых рецепторов M_1 и M_3 . В результате блокады M_3 -рецепторов дыхательных путей под действием тиотропия происходит выраженное расслабление гладкой мускулатуры. Бронхорасширяющий эффект зависит от дозы препарата и сохраняется не менее 24 ч. Такая продолжительность действия связана с очень медленной по сравнению с ипратропием диссоциацией от M_1 -рецепторов. При ингаляции терапевтических доз препарата его системный эффект отсутствует.

Продemonстрировано, что тиотропий при ХОБЛ обладает выраженным бронхорасширяющим действием, сохраняющимся в течение суток, что делает возможным применение этого препарата один раз в

день. Низкая частота побочных эффектов (сухость во рту, ринит) свидетельствует о безопасности использования этого препарата при ХОБЛ [10,19]. В России, как и в мире, этот препарат известен как Спирива®.

Проведенные исследования показали, что Спирива® не только значительно улучшает показатели легочных объемов и пиковой скорости выдоха у больных ХОБЛ, способствуя уменьшению выраженности одышки, но и уменьшает частоту обострений при длительном применении. В настоящее время имеется большое число исследований, продемонстрировавших значительное превосходство тиотропия над другими препаратами для лечения больных ХОБЛ.

Проведен ретроспективный анализ двух аналогичных одногодичных плацебо-контролируемых исследований тиотропия [32]. У 518 больных ХОБЛ оценивали долгосрочное воздействие тиотропия на величину $ОФВ_1$ в зависимости от наличия или отсутствия прироста $ОФВ_1$ более чем на 12% (или 200 мл) при однократной ингаляции препарата. В исследовании показано достоверное увеличение минимального утреннего $ОФВ_1$ как у больных, у которых отмечался прирост $ОФВ_1$ при однократной ингаляции тиотропия бромидом, так и у больных, не продемонстрировавших такого прироста. В группе плацебо $ОФВ_1$ не улучшился. В обеих группах также отмечено достоверное уменьшение одышки по результатам использования транзитного индекса одышки и улучшение состояния здоровья по данным респираторного опросника госпиталя Св. Георга по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Таким образом, даже у больных, у которых тиотропий не вызывал улучшения показателей легочной функции в первый день лечения, его длительный прием приводил к улучшению общего состояния, уменьшению выраженности одышки и увеличению $ОФВ_1$ [32].

Casabury и соавт. [5] оценивали динамику одышки у 921 больного стабильной ХОБЛ (возраст $65,2 \pm 8,7$ года). Пациенты были рандомизированы в две группы — в 1-й группе больные принимали тиотропий в дозе 18 мкг/сут в виде порошка для ингаляций, во 2-й — плацебо. Через 12 мес было установлено, что в группе больных, получавших тиотропий, на 12% ($p < 0,001$) возрос объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) до приема препарата и на 22% ($p < 0,001$) — после приема препарата по сравнению с больными, получавшими плацебо. На фоне тиотропия достоверно ($p < 0,001$) снизилась выраженность одышки, оцениваемой с помощью транзитного индекса одышки, улучшилось самочувствие больных — по шкале оценки общего состояния больного. Число обострений и госпитализаций за год также было достоверно ниже у больных ХОБЛ, получавших тиотропий, чем у больных в группе плацебо ($p < 0,05$). Таким образом, продемонстрирована эффективность тиотропия как средства, уменьшающего выраженность одышки и частоту обострений при ХОБЛ и улучшающего общее состояние боль-

ных. Учитывая, что частота обострений ХОБЛ напрямую связана со скоростью снижения показателей ОФВ₁ [27], лечение тиотропием может замедлять характерное для ХОБЛ снижение показателей функции внешнего дыхания.

Аналогичные данные были получены *P.W.Jones и соавт.* [17]. В результате одногодичного исследования продемонстрировано, что у больных, получавших тиотропий ($n=550$), качество жизни и общее состояние, оцененные с помощью опросника госпиталя Св. Георга, оставались выше, чем у больных, получавших плацебо ($n=371$), даже в случае развития обострений. *D.A.Mahler и соавт.* [22] также показали значительное уменьшение одышки через 12 мес наблюдения у больных ХОБЛ ($n=271$), принимавших 18 мкг тиотропия в сутки по сравнению с больными, получавшими плацебо ($n=180$).

По данным *Kotch и соавт.* [18], прием тиотропия в течение 1 года уменьшал частоту ночных приступов одышки и потребность в альбутероле при ХОБЛ по сравнению с плацебо ($n=550$ — группа тиотропия, $n=371$ — группа плацебо), одновременно уменьшая частоту обострений.

В ряде исследований было показано превосходство тиотропия над другими препаратами, используемыми для длительной терапии больных ХОБЛ. Известно, что тиотропий, помимо более длительного действия, дает более выраженный бронхорасширяющий эффект, чем ипратропия бромид, по данным *van Noord и соавт.* [33], изучавших изменения ОФВ₁ и ЖЕЛ в течение 13 нед лечения тиотропием ($n=191$) или ипратропием бромида ($n=97$). В более продолжительном исследовании *Vincken и соавт.* [34] сравнивали показатели функции внешнего дыхания, общее самочувствие и частоту обострений под действием терапии тиотропием (18 мкг/сут, 356 больных) или ипратропием бромидом (40 мкг 4 раза в сутки, 179 больных) в течение 1 года. Исходно группы не различались по возрасту и величине ОФВ₁ ($1,25 \pm 0,43$ л в группе больных, получавших тиотропий, и $1,18 \pm 0,37$ л в группе ипратропия бромида). Через 1 год ОФВ₁ до приема препарата увеличился на $0,12 \pm 0,01$ л в группе тиотропия и снизился на $0,03 \pm 0,02$ л в группе ипратропия бромида ($p < 0,001$). При этом значительное улучшение показателей пиковой скорости выдоха, уменьшение одышки по величине транзитного индекса диспноэ и результатам опросника госпиталя Св. Георга, снижение потребности в ингаляции салбутамола отмечено только в группе больных, получавших тиотропий ($p < 0,01$). Так же в этой группе на 24% снизилось количество обострений ХОБЛ по сравнению с группой ипратропия бромида ($p < 0,01$) и увеличилось время до первого обострения ($p < 0,01$). Таким образом, тиотропий в большей степени, чем ипратропий бромид, уменьшал выраженность одышки, частоту обострений и улучшал функцию легких и качество жизни у больных ХОБЛ через 1 год лечения. Эти данные подтверждаются результатами ра-

боты *Greefhorst и соавт.* [13], в которой также проводилось сравнение терапии тиотропием и ипратропия бромидом по влиянию на ощущение одышки и переносимость физической нагрузки у больных ХОБЛ. У 356 больных, получавших тиотропий, в течение всего периода лечения отмечалось достоверное уменьшение одышки по сравнению с больными, принимавшими ипратропий бромид ($n=179$).

Аналогичные результаты были получены при сравнении тиотропия с сальметеролом. *Donohue и соавт.* [9] обследовали 623 больных ХОБЛ, средний возраст 65 лет, до начала терапии (тиотропий 18 мкг/сут у 209 больных, сальметерол 50 мкг/сут у 213 больных и плацебо у 201 больного) и через 6 мес лечения. Показано, что после 6 мес терапии ОФВ₁ до приема лекарств увеличился достоверно больше в группе тиотропия (на 0,14 л), чем в группе сальметерола (на 0,09 л, $p < 0,01$). Прием тиотропия так же вызывал достоверное уменьшение одышки (увеличение транзитного индекса диспноэ на 1,02 ед.) по сравнению с плацебо ($p = 0,01$), в то время как лечение сальметеролом не приводило к значимому изменению индекса (на 0,24 ед.). Достоверное улучшение качества жизни по данным респираторного опросника госпиталя Св. Георга было отмечено только в группе тиотропия ($-5,14$ ед., $p < 0,05$), но не в группе сальметерола ($-3,54$ ед., $p < 0,4$). Эти данные свидетельствовали о том, что через 6 мес применения тиотропий вызывает более выраженную бронходилатацию, уменьшение одышки и улучшение качества жизни, чем сальметерол.

Таким образом, тиотропий (Спирива®) представляет собой новый антихолинергический препарат длительного действия, который по своему воздействию на одышку, толерантность к нагрузке, общее состояние больных и качество жизни, а также на количество обострений значительно превосходит другие препараты, используемые для продолжительного лечения больных с клинически выраженной ХОБЛ. Эти свойства в сочетании с безопасностью и удобством применения делают тиотропий практически незаменимым препаратом для терапии ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Тиотропиум бромид: новые возможности в лечении хронической обструктивной болезни легких. Рос. мед. журн. 2001; 9 (15): 658.
2. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: S77–S121; 2001; 163: 1256–1276.
3. Barnes P. Tiotropium bromide: a new long-acting anticholinergic bronchodilator. In: Barnes P., Buist A.S., eds. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease and chronic asthma. Macclesfield Cheshire, UK: Gardiner-Caldwell Communications Limited; 1997. 126–136.
4. Briggs D.D., Kuritzky L., Boland C. et al. Early detection and management of COPD: Guidelines from the National COPD Awareness Panel (NCAP). J Respir Dis. 2000; 21: S1–S21.
5. Casabury R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term elevation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2002; 19: 217–224.

6. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. A 65-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1411-1419.
7. The COPD guidelines group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (suppl.5): S1-S28.
8. *Doherty D.E.* Management of the Symptomatic Patient. *Clin. Cornerstone* 2003; 5 (1): 17-27.
9. *Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E. 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.
10. *Friedman M., Auerbach D., Campbell S. et al.* Tiotropium in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: A804.
11. *Friedman M., Serby C.W., Shailendra S.M. et al.* Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone. *Chest* 1999; 115: 635-641.
12. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2003). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute; 2003.
13. *Greefhorst A.P.M., Vincken W., van Noord J.A. et al.* Improvement in perceived dyspnea in COPD patients receiving tiotropium vs ipratropium bromide (atroventT). *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (suppl.31): 54s.
14. *Gross N.J., Skorodin M.S.* Anticholinergic antimuscarinic bronchodilators. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 856-870.
15. *Guyatt G.H., Townsend M., Pugsley S.O. et al.* Bronchodilators in chronic airflow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1069-1074.
16. *Ikeda A., Nishimura K., Koyama H. et al.* Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995; 107: 401-405.
17. *Jones P.W., Koch P., Menjoge S.S. et al.* The impact of COPD exacerbations on health-related quality of life (health status) is attenuated by tiotropium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5): A771.
18. *Kotch A., Menjoge S.S., Serby C.W. et al.* Nocturnal symptoms and severity of disease in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5): A906.
19. *Littner M., Auerbach D., Campbell S. et al.* The Bronchodilator effects of tiotropium in stable COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: A282.
20. *Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K. et al.* Baseline dyspnea index and transitional dyspnea index: the measurement of dyspnea. *Chest* 1984; 85: 751-758.
21. *Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-965.
22. *Mahler D.A., Montner P., Brazinsky S.A. et al.* Tiotropium (SpirivaT): A new, long-acting anticholinergic bronchodilator improves dyspnea in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: A892.
23. *McNee W.* Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117: 303S-317S.
24. *Murray D., Altose M.D.* Approaches to slowing the progression of COPD. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9 (2): 125-130.
25. National COPD Awareness Panel (NCAP). COPD: Achieving best management at the front line of care. *J. Respir. Dis.* 2002; 23: S1-S52.
26. *Pauwels R., Anthonisen N., Bailey W.C. et al.* Executive summary of global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Heart, Lung, and Blood Institute-World Health Organization (NHLBI-WHO) workshop report; 2001.
27. *Pauwels R.A., Menjoge S.S., Kesten S.* COPD Exacerbations and decline in FEV₁: the role of tiotropium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5): A280.
28. *Rennard S.I., Serby C.W., Ghafouri M., et al.* Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest* 1996; 110: 62-70.
29. *Rennard S.I., Anderson W., ZuWallack R. et al.* Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1087-1092.
30. *Rennard S.I., Farmer S.G.* COPD in 2001: a major challenge for medicine, the pharmaceutical industry, and society. *Chest* 2002; 121: 113S-115S.
31. *Snow V., Lascher S., Mottur-Pilson C.,* for the Joint Expert Panel on COPD. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 595-599.
32. *Tashkin D., Kesten S.* Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 2003; 123 (5): 144-1449.
33. *Van Noord J., Bantje Th., Eland M. et al.* Superior efficacy of tiotropium compared to ipratropium as a maintenance bronchodilator in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (3): A525.
34. *Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209-216.

Поступила 10.10.03