

Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких 2006: новые направления в лечении

И. В. Лещенко

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия, Росздрава», МО «Новая больница», Екатеринбург

В последнем докладе рабочей группы экспертов Всемирной организации здравоохранения и Национального Института Сердце, Легкие и Кровь, посвященному хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) «Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких» (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*) [1], появившегося на сайте *www.goldcopd.com* 20 ноября 2006 года и практического руководства для врачей Российского респираторного общества «Хроническая обструктивная болезнь легких» [2] указано, что отличительной особенностью ХОБЛ является прогрессирующее течение заболевания с частично обратимой бронхиальной обструкцией, протекающее с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы. При ХОБЛ обратимая бронхиальная обструкция связана с мукоидной закупоркой бронхов, гипертонусом бронхиальной мускулатуры, гипертрофией слизистых желез и воспалительным отеком слизистой бронхов. Необратимое ограничение воздушного потока у больных ХОБЛ обусловлено развитием центриацинарной эмфиземы, фиброза стенки бронха с деформацией и облитерацией бронхов.

Прогрессирующее ограничение скорости воздушного потока связано с воспалительным ответом легких на патогенные частицы или газы. Хроническое воспаление и структурные изменения развиваются в проксимальных и дистальных отделах бронхов, паренхиме и сосудах легких. Воспаление при ХОБЛ характеризуется увеличением числа нейтрофилов (просвет дыхательных путей), макрофагов (просвет и стенка бронхов, паренхима) и CD8⁺ лимфоцитов (стенка бронхов и паренхима).

При ХОБЛ происходят многокомпонентные патофизиологические нарушения, включаю-

щие хроническое воспаление, мукоцилиарную дисфункцию, структурные изменения слизистой в проксимальных и дистальных отделах бронхов и системный компонент, которые приводят к частично обратимой бронхиальной обструкции, легочной гиперинфляции, эмфиземе легких и дыхательной недостаточности. Эти патофизиологические и клинические особенности ХОБЛ необходимо учитывать врачу при выборе лекарственной терапии, воздействуя на все механизмы патогенеза для облегчения симптомов заболевания и улучшения функциональных спирографических показателей. ХОБЛ-заболевание, которое сопровождается внелегочными проявлениями, развитие которых связано с системным компонентом, увеличивающими тяжесть заболевания.

Бронходилататоры длительного действия

Авторы многочисленных международных и отечественных публикаций считают, что препаратами первой линии для лечения больных с ХОБЛ являются бронходилататоры, которые применяются по необходимости или на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов и обострений заболевания [1-4]. В 2004 году, в совместных рекомендациях Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society — ERS*) и Американского торакального общества (*American Thoracic Society — ATS*) отмечалось, что у больных ХОБЛ бронходилататоры длительного действия, в том числе ТБ, по сравнению с бронходилататорами короткого действия и ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) оказывают более выраженное и достоверно позитивное влияние на одышку и показатели жизненной емкости легких (табл. 1) [4, 5].

В новой версии «Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких» 2006 года, как и в предыдущих отечественных и международных руководствах, посвященных ХОБЛ, подчеркивается, что при среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ (2-4 стадии болезни) необходимым является длительное и регулярное лечение бронходилататорами пролонгированного действия

И. В. Лещенко — д. м. н., проф., зав. курсом пульмонологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», г. Екатеринбург.

[1-4]. В частности, стартовую терапию больных с ХОБЛ средней тяжести рекомендуется начинать с тиотропия бромид (ТБ). Лечение ТБ уменьшает число обострений ХОБЛ и повышает эффективность легочной реабилитации и переносимость физической нагрузки [1-4].

Согласно программе GOLD 2006, антихолинергические препараты (АХП) признаны средствами выбора для лечения ХОБЛ, так как именно эта группа препаратов и, прежде всего, ТБ способна воздействовать на основные патофизиологические нарушения, развивающиеся при данном заболевании [1]. АХП считаются препаратами первого выбора для лечения больных ХОБЛ, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [1-5]. В этой связи заслуживает внимание исследование, посвященное изучению особенностей течения сочетанных ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС). Установлено, что у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС снижение объема форсированного выдоха в 1-ю сек (ОФВ₁) на каждые 10% приводит к увеличению кардиоваскулярных причин смерти на 28% и увеличению частоты коронарной патологии на 20% у больных с ХОБЛ легкой и средней тяжести [6]. Эти сведения подтверждают целесообразность длительного применения ТБ у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС, независимо от тяжести ХОБЛ.

Исследования последних лет, посвященные изучению ТБ при ХОБЛ позволили установить ряд новых свойств препарата, обеспечивающих его дополнительные преимущества по сравнению с другими лекарственными средствами, применяющимися для лечения больных ХОБЛ.

По мнению экспертов международных руководств «GOLD», ХОБЛ относится к болезни, которую можно предупредить и лечить [1, 3-5]. Попробуем обосновать мнение экспертов.

Во первых, единственным обратимым компонентом бронхиальной обструкции при ХОБЛ является холинергический тонус. При ХОБЛ бронхи изначально анатомически сужены, поэтому, за счет изменения геометрии дыхательных путей, холинергический тонус, имеет важное значение для их проходимости. У больных ХОБЛ холинергический тонус увеличивает обструкцию изначально суженных бронхов, поэтому, назначение АХП оказывает более выраженное воздействие на анатомически измененные бронхи, чем на интактные. Ингаляционные АХП, применяемые в России — ипратропиум бромид (ИБ) и ТБ, воздействуя на три типа мускариновых рецепторов, вызывают блокаду М₁- и М₃-рецепторов и бронходилатацию, напротив же блокада М₂-рецепторов, сопровождающаяся усилением высвобождения ацетилхолина, вызывает противоположный эффект. Для обоих препаратов периоды полудиссоциации распределяются следующим образом: М₃>М₁>М₂. Более длительное действие ТБ по сравнению с ИБ связано с его более медленным отделением от М₃-рецепторов. Благодаря этому ТБ обладает **бронхорасширяющим действием** до 36 часов, что делает его идеальным препаратом для применения один раз в сутки и гарантирует бронхолитический эффект в течение суток [7].

Во вторых, мускариновые рецепторы могут быть вовлечены в воспалительный ответ ХОБЛ. Установлено, что ТБ предотвращает влияние ацетилхолина на высвобождение лейкотриена В₄ и может уменьшить активность нейтрофилов при ХОБЛ, косвенно оказывая **противовоспалительное действие** на стенку бронха (рисунок) [8].

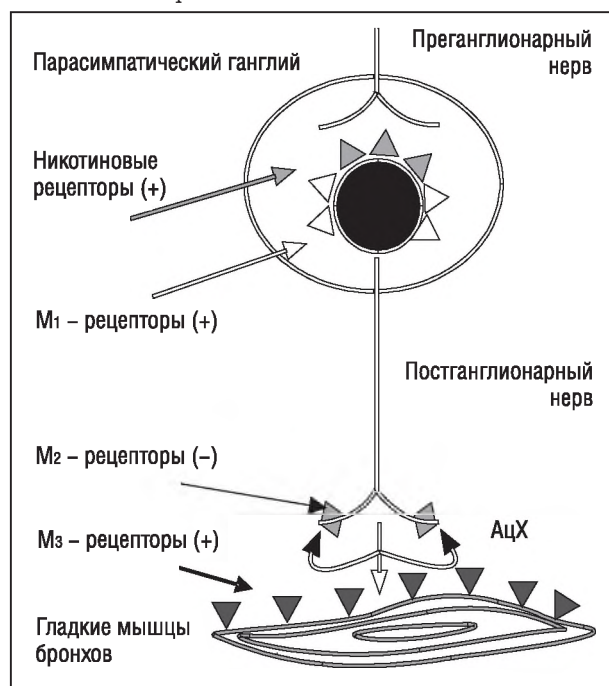
Преимущественное влияние ТБ на М₃-рецепторы, возможно, обеспечивает его дополнительное **небронхорасширяющее действие** и является одним из механизмов снижения чис-

Таблица 1. Эффективность бронхолитической и ингаляционной ГКС терапии при ХОБЛ

Параметр	ОФВ ₁	ЖЕЛ	Одышка	Качество жизни	Обострение	Способность выполнять физическую нагрузку	Прогрессирующее снижение ОФВ ₁	Смертность	Побочные эффекты
β ₂ -аг. к.д.	Да (А*)	Да (В)	Да (А)	Данных нет	Данных нет	Да (В)	Данных нет	Данных нет	Иногда
ИБ	Да (А)	Да (В)	Да (А)	Нет (В)	Да (В)	Да (В)	Нет	Данных нет	Иногда
β ₂ -аг. д.д.	Да (А)	Да (А)	Да (А)	Да (А)	Да (А)	Да (В)	Нет	Данных нет	Редко
ТБ	Да (А)	Да (А)	Да (А)	Да (А)	Да (А)	Да (В)	Данных нет	Данных нет	Редко
иГКС	Да (А)	Данных нет	Да (В)	Да (А)	Да (А)	Данных нет	Нет	Данных нет	Иногда
Т	Да (А)	Да (В)	Да (А)	Да (В)	Данных нет	Да (В)	Данных нет	Данных нет	Выражены

Примечание. * — уровни доказательности, разработанные National Heart, Lung and Blood Institute (США) (прим. автора).

Рисунок Подтипы мускариновых рецепторов бронхов



ла обострений ХОБЛ при длительном его применении.

В цитируемых плацебо контролируемых рандомизированных исследованиях авторами неоднократно установлено, что применение ТБ в течение 6-12 месяцев приводит к достоверно большему уменьшению числа, тяжести и длительности обострений у больных ХОБЛ по сравнению с длительной терапией ИБ и сальметеролом и позволяет продлить время до первого обострения [9-12]. Сокращение числа, тяжести и длительности обострений у больных ХОБЛ, лечившихся ТБ, приводит к достоверному уменьшению потребности в антибиотиках и системных ГКС по сравнению с группой пациентов ХОБЛ, пользующихся ингаляционными ГКС [13, 14].

И в третьих, помимо бронхолитического действия у больных ХОБЛ, доказано, что длительное и регулярное лечение ТБ приводит к стабильному **сокращению феномена легочной гиперинфляции** и поэтому, уменьшению одышки и повышению физической работоспособности [15, 16].

В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании установлено положительное влияние в результате применения ТБ в течение 6 недель у больных с тяжелым течением ХОБЛ на показатели функции внешнего дыхания, характеризующие легочную гиперинфляцию [16]. Определено, что уже после однократной ингаляции ТБ отмечается уменьшение резервного объема вдоха и функциональной остаточной емкости легких,

увеличивается инспираторная емкость, а через 6 недель произошло статистически значимое уменьшение общей емкости легких [16].

Таким образом, в многочисленных контролируемых исследованиях установлен многокомпонентный механизм действия ТБ: бронхорасширяющие, небронхорасширяющее противовоспалительное действие и способность сокращения феномена легочной гиперинфляции. Именно длительное применение ТБ позволяет считать ХОБЛ болезнью, которую можно успешно лечить и предупреждать обострение.

ИБ и ТБ обладают незначительной оральной биодоступностью и минимальным системным и побочными эффектами. Они не вызывают кардиотоксического действия и при повторном применении тахифилаксии (*уровень доказательности А* — здесь и далее приводятся критерии оценки данных (уровни достоверности), разработанные National Heart, Lung and Blood Institute (США) (прим. автора).

Особое внимание в программе GOLD 2006 в рекомендациях по лечению обращено на применение лекарственных препаратов, приводящих к уменьшению клинической симптоматики, улучшению качества жизни и имеющих минимальные побочные эффекты. Всем этим требованиям отвечает ТБ.

В табл. 2 приводится схема лечения бронходилататорами больных ХОБЛ.

Из приведенной схемы следует, что М-холинолитики длительного действия, в частности ТБ, занимает ведущее положение в лечении больных ХОБЛ, начиная со II-й (среднетяжелой) стадии заболевания.

Говоря о побочных эффектах АХП, следует отметить, что они могут увеличивать риск развития простатита и глаукомы.

К другим незначительным побочным эффектам относятся:

- сухость во рту;
- металлический вкус во рту;
- закрытоугольная глаукома (очень редкое осложнение, оно может возникнуть при применении больших доз препарата);

Парадоксальная бронхоконстрикция может возникнуть у больных с бронхиальной астмой, но не у больных с ХОБЛ.

Ценность ТБ для лечения больных ХОБЛ, особенно с тяжелым течением заболевания, увеличивается и за счет порошковой формы доставки лекарственного средства ХандиХалера®. В клинических исследованиях показано, что ХандиХалером® могут пользоваться больные со значениями ОФВ₁ до 16% от должного [17]. Научить больного пользоваться ХандиХалером® несложно, причем знания сохраняются длительное время после обучения. Доказа-

но, что пользоваться ХандиХалером® легче, чем дозированным аэрозолем [18]. Длительность действия ТБ 24 час. Препарат назначается ингаляционно один раз в сутки в дозе 18 мкг независимо от тяжести ХОБЛ (*уровень доказательности А*).

Комбинированное лечение бронходилататорами

В случаях недостаточного контроля над течением болезни рекомендуется комбинированное лечение бронхолитиками, которое может назначаться больным со стабильным течением ХОБЛ, начиная со средней степени тяжести (II стадия) [1-5]. Согласно международным и отечественным рекомендациям по ХОБЛ комбинация бронхолитиков с различными механизмами и длительностью действия может увеличивать степень бронходилатации с равными или меньшими побочными эффектами [1-5]. Установлено, что комбинация АХП с β_2 -агонистами длительного действия более эффективна и с большей вероятностью уменьшает частоту обострений заболевания, чем каждый из препаратов в отдельности, не вызывая побочных эффектов, в том числе, тахифилаксию [19, 20].

Ингаляционные ГКС и фиксированная комбинация ингаляционных ГКС и длительнодействующих бронходилататоров

В программе GOLD 2006, как и в предыдущих официальных документах по ХОБЛ, показаниями к назначению ингаляционных ГКС и фиксированной комбинации ингаляционных ГКС и длительнодействующих бронходилататоров является тяжелое или крайне тяжелое течение ХОБЛ (III или IV стадии) [21-24] (*уровень доказательности А*). В масштабном 3-х летнем исследовании TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) в результате комбинированной терапии флутиказона пропионатом и сальметеролом, снижение смертности среди больных ХОБЛ не достигло предопределенного уровня статистической значимости [25]. Установлено, что при длительном приме-

нении ингаляционных ГКС происходит статистически достоверное увеличение числа нейтрофилов и уменьшение числа тучных клеток в биоптатах слизистой дыхательных путей, что может явиться причиной обострения ХОБЛ инфекционного генеза, в то время как АХП не увеличивают риск развития инфекций респираторного тракта. Вероятность развития пневмонии в течение 3-х лет, зарегистрированной, как нежелательное явление, была значительно выше в группах больных, получавших флутиказона пропионат (18,3%) или комбинированную терапию (19,6%) в сравнении с группой плацебо (12,3%; $p < 0,001$ при сравнении показателей групп комбинированной терапии или флутиказона пропионата с показателем группы плацебо).

Уже после публикации глобальной инициативы GOLD 2006, появилось ряд новых сообщений, касающихся применения ингаляционных ГКС у больных ХОБЛ.

На American Thoracic Society P.M. Calverley в 2007 году в своем сообщении, посвященном фармакотерапии по предотвращению обострения ХОБЛ, делает вывод о том, что применение ингаляционных ГКС способно уменьшить необходимость в назначении системных ГКС, но может привести к увеличению потребности в назначении антибактериальных препаратов [26]. В исследовании установлено, что эффективность фиксированной комбинации ингаляционных ГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов при лечении больных с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (III и IV стадии) увеличивается при назначении ТБ [26].

Ткасова R. et al. [27] установлено влияние ингаляционных ГКС на выживаемость больных ХОБЛ на фоне длительной кислородотерапии. Применение ингаляционных ГКС при тяжелом течении ХОБЛ и дыхательной недостаточности, требующей проведения длительной кислородотерапии, приводит к снижению риска смерти от всех причин в течение 1 года на 54% [27].

Заслуживают внимание появившиеся в печати сообщения об использовании статинов

Таблица 2. Схема лечения бронходилататорами на различных стадиях ХОБЛ вне обострения

Стадия I (легкая)	Стадия II (среднетяжелая)	Стадия III (тяжелая)	Стадия IV (крайне тяжелая)
Ингаляционные бронходилататоры короткого действия только «по требованию»: β_2 -агонисты короткого действия, М-холинолитики короткого действия или их сочетание			
Не показано	<ul style="list-style-type: none"> - регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия; - регулярные ингаляции β_2-агонистов длительного действия; - регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия+ β_2-агонистов длительного действия; - регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия+теофиллины длительного действия внутрь; - регулярные ингаляции β_2-агонистов длительного действия+теофиллины длительного действия внутрь; - регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия+β_2-агонистов длительного действия+теофиллины длительного действия внутрь. 		

Таблица 3. Алгоритм лечения ХОБЛ

Клиническая стадия	Стадия по GOLD	Медикаментозное терапия	Не медикаментозное лечение
Интерmittирующие симптомы. Клиническая картина проявляется особенно при обострении	I	Ингаляции «по требованию» одного из перечисленных препаратов: – сальбутамол 200–400 мкг, – фенотерол 200–400 мкг; – ипратропия бромид (ИБ) 40 мкг; – фиксированная комбинация фенотерола (100 мкг) и ИБ (40 мкг) – 2 дозы	– Ежегодная вакцинация противогриппозной вакциной, по показаниям, пневмококковой вакциной
Персистирующие симптомы	II	Схемы ингаляционной терапии (№ п/п): 1. Тиотропия бромид (ТБ) 18 мкг 1 раз/сут* + сальбутамол 200–400 мкг или фенотерол 200–400 мкг; 2. Сальметерол 50 мкг 2 р/сут или формотерол 12–24 мкг (ПИ)/ 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 р/сут + ИБ 40 мкг или фиксированная комбинация фенотерола (100 мкг) и ИБ (40 мкг); 3. ТБ 18 мкг 1 раз/сут + сальметерол 50 мкг 2 р/сут или формотерол 12–24 мкг (ПИ)/ 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 р/сут + фиксированная комбинация фенотерола (100 мкг) и ИБ (40 мкг); 4. ТБ 18 мкг 1 раз/сут+внутри теofilлин 0,2–0,3 г 2р/сут + фиксированная комбинация фенотерола (100 мкг) и ИБ (40 мкг); 5. Сальметерол 50 мкг 2 р/сут или формотерол 12–24 мкг (ПИ) / 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 р/сут 2 р/сут + внутри теofilлин 0,2–0,3 г 2р/сут + фиксированная комбинация фенотерола (100 мкг) и ИБ (40 мкг); 6. ТБ 18 мкг 1 раз/сут + сальметерол 50 мкг 2 р/сут или формотерол 12–24 мкг (ПИ)/ 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 р/сут + внутри теofilлин 0,2–0,3 г 2р/сут + фиксированная комбинация фенотерола (100 мкг) и ИБ (40 мкг).	– Легочная реабилитация
Частые обострения. Дыхательная недостаточность	III	– ТБ 18 мкг 1 раз/сут+сальметерол 50 мкг 2 р/сут или формотерол 12–24 мкг (ПИ)/ 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 р/сут + беклометазон HFA 1000 мкг/сут или будесонида 800–1200 мкг/сут, или флютиказона пропионата 500–1000 мкг/сут, или фиксированные комбинации флютиказона пропионата+ сальметерол 500–1000 + 100,0 мкг/сут или будесонида + формотерол 640+18,0 мкг/сут – при повторяющихся обострениях в течение года + фиксированная комбинация фенотерола (100 мкг) и ИБ (40 мкг).	– Легочная реабилитация по назначенной врачом программе
Дыхательная недостаточность выражена, определяет клиническую картину	IV	Тоже	– Поддерживающая кислородотерапия – Хирургическое лечение эмфиземы легких – Пересадка легких

Примечание. * – жирным шрифтом выделена базисная терапия.

для лечения больных ХОБЛ. Обоснованием для применения статинов служит теория о системном воспалении при ХОБЛ. Каждое обострение ХОБЛ может усугубить воспалительный процесс, связанный с атеросклерозом и атеротромбозом. Исследование *Sfyseth V. и соавт.*, проведенное в Норвегии, посвящено изучению влияния статинов на выживаемость больных ХОБЛ [28]. Авторы установили, что длительное применение статинов (в среднем 1,9 года), у больных ХОБЛ повышают выживаемость после обострения ХОБЛ. Отношение шансов у пациентов, получавших статины, по сравнению с теми, кто не лечился статинами, составило 0,57 (95%0,38–0,87) [28]. Комбинация ингаляционных ГКС и статинов в наибольшей степени улучшали прогноз для жизни больных

ХОБЛ после обострения заболевания по сравнению с больными, получавшими только статины или только ингаляционные ГКС, независимо от наличия ишемической болезни сердца. Относительная летальность в группах больных ХОБЛ, получавших только статины, только ингаляционные ГКС или статины вместе с ингаляционными ГКС, составила 0,75 (0,58–0,98); 0,69 (0,36–1,3) и 0,39 (0,22–0,67) соответственно по сравнению с больным, не получавшими ни каких из перечисленных препаратов [28].

Прочие лекарственные препараты

В последней программе GOLD 2006 в разделе «прочие лекарственные препараты», по-прежнему подчеркивается значение противогриппозной вакцинации для профилактики

обострения ХОБЛ, которую необходимо проводить в октябре-первой половине ноября ежегодно [29].

Результаты многочисленных исследований показывают, что у некоторых больных с вязкой мокротой может наступить улучшение от приема муколитических средств: амброксол, карбоцистеин, йодинат глицерола. Согласно имеющимся в настоящее время данным, широкое применение этих препаратов не может быть рекомендовано для лечения больных с ХОБЛ (*уровень доказательности D*).

Антиоксиданты, особенно N-ацетилцистеин, по данным небольших исследований, уменьшают частоту обострений ХОБЛ и позволяют рекомендовать эти препараты для лечения (*уровень доказательности B*). Данные нового мета-анализа о роли N-ацетилцистеина при ХОБЛ показали, что N-ацетилцистеин в дозах от 400 до 1200 мг/сут. перорально при длительном применении (около 6 мес), примерно на 50% снижает риск развития обострений ХОБЛ у больных, не получавших лечение ингаляционными ГКС (*уровень доказательности A*) [30]. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании BRONCUS показано, что прием 600 мг/сут. N-ацетилцистеина в течение года у больных ХОБЛ снижает функциональную остаточную емкость легких, что может приводить к уменьшению выраженности одышки, вероятно, за счет снижения активности воспаления в мелких дыхательных

путях в результате как муколитического, так и антиоксидатного действия [31]. Однако, в других исследованиях и мета-анализе не получено взаимосвязи между приемом N-ацетилцистеина и динамикой легочной функции. Таким образом, N-ацетилцистеин может быть эффективным у больных ХОБЛ в сочетании с пролонгированными бронходилататорами, не получающих ингаляционные ГКС [1].

В табл. 3 приводим алгоритм лечения ХОБЛ.

В заключении необходимо подчеркнуть, что в программе GOLD 2006 основные изменения касаются бронходилататоров, отмечается их значение в лечении ХОБЛ. На основании новых данных по изучению эффективности ингаляционных бронходилататоров, в новом международном документе GOLD 2006 отмечено, что в результате длительного применения ТБ для лечения больных ХОБЛ, снижается частота обострений и повышается эффективность реабилитационных программ. Экспертами программы GOLD 2006 отмечено, что применение длительнодействующих бронходилататоров не приводит к удорожанию лечения больных ХОБЛ. Лечение ТБ уменьшает число обострений ХОБЛ и повышает эффективность легочной реабилитации. При тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ применение ТБ повышает эффективность терапии ингаляционными ГКС и пролонгированными β_2 -агонистами.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, update 2006 (www.goldcopd.com).
2. Хроническая обструктивная болезнь легких. (Федеральная программа). Практическое руководство для врачей. Издание 2-е переработанное и дополненное. Под ред. А. Г. Чучалина М.; 2004.
3. NICE Guideline №12. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Thorax 2004; 59 (Suppl. 1): 1-232.
4. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Guideline ATS, ERS 2004. www.thoracic.org/COPD.
5. Celli B.R., MacNee W., and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS-position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23 (6): 932-46.
6. Halpin D.M.G. Number needed to treat as a measure of treatment effect. Proceeding ATS 2007. San Francisco, May 18-23, 2007
7. Own L.S., Boonyongsunchai P., Webb S., Davies L., Calverley P.M.A., Costello R.W. Function of pulmonary neuronal m⁷ muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1320-1325.
8. Profita M., Giorgi R., Sala A. et al. Muscarinic receptors, leukotriene B₄ production and neutrophilic inflammation in COPD patients [abstract 264] Eur. Respir. J. 2004; 24 (Suppl. 48): 20s.
9. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W., et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2002; 19: 217-24.
10. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D., et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium and salmeterol. Chest 2002; 122: 47-55.
11. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. Eur Respir J. 2002; 19: 209-16.
12. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M., et al. Health outcomes following six months' treatment with once-daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax. 2003; 58: 399-404. Dusser D., Bravo M-L., Iacono P., on Behalf of the MISTRAL Study Group. Tiotropium reduces COPD exacerbations: the MISTRAL study [abstract 3203]. Eur. Respir. J. 2004; 24 (Suppl. 48): 513s.
14. Dusser D., Bravo M-L., Iacono P., on Behalf of the MISTRAL Study Group. Tiotropium reduces health resource utilization associated with COPD exacerbations [abstract 3204]. Eur. Respir. J. 2004; 24 (Suppl. 48): 513s.
15. Celli B., ZuWallack R., Wang S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. Chest 2003; 124: 1743-8.

Полный список литературы см. на сайте urmj.ru