

# Бронхорасширяющие препараты при хронической обструктивной болезни легких

 С.Н. Авдеев

*НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, представляя собой серьезную экономическую и социальную проблему. Распространенность ХОБЛ составляет 4% у мужчин и 2% у женщин старше 45 лет. Среди всех причин смерти в общей популяции ХОБЛ занимает 4-е место, что составляет около 4%.

Согласно GOLD, ХОБЛ — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока, которое не полностью обратимо, прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы.

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, повышения качества жизни и повышения толерантности к физической нагрузке. К сожалению, ни одно из имеющихся на сегодня лекарственных средств не способно замедлить прогрессирование ХОБЛ.

Особое место в терапии стабильной ХОБЛ занимают бронхорасширяющие препараты: антихолинергические препараты,  $\beta_2$ -агонисты и теофиллины.

Безусловно, при ХОБЛ ответ на бронходилататоры не так выражен, как при бронхиальной астме, однако и здесь часто можно ожидать умеренный бронхорасширяющий эффект. Так, в исследовании, включавшем около тысячи больных ХОБЛ, средний прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в ответ на

$\beta_2$ -агонисты составил около 15%, а у трети больных был выше 20%. Кроме того, у 70% больных, исходно “не отвечавших” на бронходилататоры, после проведенного лечения прирост ОФВ<sub>1</sub> в ответ на  $\beta_2$ -агонисты увеличился до 15% и более.

В настоящее время большое внимание уделяется не только способности бронходилататоров улучшать скоростные показатели функции внешнего дыхания (ФВД), но и их действию на выраженность гиперинфляции (повышенной воздушности) легких, с которой наиболее тесно связаны кардинальные признаки ХОБЛ — одышка и снижение переносимости физических нагрузок. У больных ХОБЛ даже при отсутствии увеличения ОФВ<sub>1</sub> бронходилататоры могут уменьшать гиперинфляцию легких, что приводит к ослаблению одышки, повышению физической работоспособности и качества жизни.

## Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты (АХП) являются препаратами первой линии в терапии ХОБЛ. Их назначение патогенетически обосновано, поскольку повышенный вагусный бронхомоторный тонус — практически единственный обратимый компонент бронхоконстрикции при ХОБЛ. Парасимпатическая нервная система играет важную роль в регуляции тонуса бронхов. Активация М<sub>1</sub>- и М<sub>3</sub>-холинорецепторов вызывает бронхоконстрикцию и стимулирует секрецию трахеобронхиальных желез, а стимуляция М<sub>2</sub>-рецепторов подавляет

высвобождение ацетилхолина из холинергических волокон, ограничивая бронхоконстрикторный эффект парасимпатической нервной системы. Мускариновые рецепторы преобладают в центральных дыхательных путях.

Группа АХП представлена препаратом короткого действия — ипратропия бромидом (ИБ, Атровент) и препаратом длительного действия — тиотропия бромидом (ТБ, Спирива).

### Ипратропия бромид

ИБ в отличие от атропина нерастворим в липидах, не абсорбируется со слизистых оболочек дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Поэтому ИБ не вызывает системных побочных эффектов, присущих атропину (тахикардия, приливы, задержка мочи, реакция зрачка), хотя при использовании обычных доз ИБ возможны такие эффекты, как металлический привкус и сухость во рту.

ИБ (Атровент) обладает более длительным действием (4–8 ч), чем  $\beta_2$ -агонисты. Однократная доза Атровента при использовании дозированного ингалятора — 20–160 мкг (1–8 ингаляций), при использовании небулайзера — 250–500 мкг, частота дозирования — 3–4 раза в сутки.

АХП могут вызывать выраженную бронходилатацию у некоторых больных, не отвечающих на  $\beta_2$ -агонисты. ИБ может снижать объем мокроты, однако не оказывает влияния на ее вязкость. Длительный прием ИБ обеспечивает стабильный бронхорасширяющий эффект, при этом, в отличие от  $\beta_2$ -агонистов, не развивается тахифилаксия. Более того, при длительном приеме ИБ число мускариновых рецепторов в бронхах и легких может даже увеличиваться.

Многочисленные исследования у больных ХОБЛ продемонстрировали превосходство бронхолитического эффекта АХП над  $\beta_2$ -агонистами, хотя некоторые иссле-

дования показали, что при увеличении дозы  $\beta_2$ -агонистов может быть достигнут практически одинаковый эффект. По данным метаанализа 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивавших клиническую эффективность ингаляционных ИБ и  $\beta_2$ -агонистов у больных ХОБЛ ( $n = 1445$ ), в течение 90 дней ИБ приводил к более значимому повышению ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Кроме того, у больных, принимавших ИБ, ответ на бронходилататор увеличивался к концу исследования, а у больных, принимавших  $\beta_2$ -агонисты, прирост ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ в ответ на ингаляцию препаратов значительно уменьшался.

Назначение ИБ больным ХОБЛ приводило к уменьшению воздушной ловушки, повышению инспираторной емкости легких (в среднем на 14%), что сопровождалось увеличением времени переносимости физической нагрузки (на 32%) и снижением темпа нарастания диспноэ (на 11%).

ИБ не ухудшает вентиляционно-перфузионный баланс, повышает максимальное потребление кислорода тканями во время физической нагрузки и физическую работоспособность больных ХОБЛ. В отличие от  $\beta_2$ -агонистов, АХП не усугубляют гипоксемию у больных ХОБЛ, как во время обострения, так и в стабильный период.

ИБ у больных ХОБЛ способен улучшать качество и структуру сна, а также увеличивать ночную сатурацию крови кислородом, что снижает вероятность сердечных аритмий, уменьшает легочную гипертензию и полицитемию.

### Тиотропия бромид

Значительным достижением для фармакотерапии ХОБЛ стало появление нового АХП — тиотропия бромида (Спиривы). Тиотропия бромид, как и ИБ, практически лишен системных побочных эффектов. К до-

стоинствам ТБ относятся также его селективность по отношению к  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторам и большая длительность действия. ТБ имеет примерно равную аффинность ко всем типам мускариновых рецепторов. Время диссоциации ТБ от  $M$ -рецепторов в несколько раз ниже, чем у ИБ, причем ТБ диссоциирует медленнее от  $M_1$ -рецепторов и особенно от  $M_3$ -рецепторов, а более быстро — от  $M_2$ -рецепторов.

Как и ИБ, ТБ не оказывает отрицательного влияния на мукоцилиарный клиренс.

Спирива обеспечивает бронходилатацию в течение 24 ч и защиту от холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 48 ч, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Такие свойства Спиривы значительно упрощают режим дозирования и улучшают приверженность больных к терапии.

Действие Спиривы начинается через 15–30 мин после ингаляции, пик действия наступает через 1–3 ч. Спирива выпускается в виде сухой пудры и доставляется в дыхательные пути при помощи порошкового ингалятора Хандихалер, рекомендуемая доза — 18 мкг (1 ингаляция) 1 раз в сутки.

К настоящему времени опубликовано несколько крупных многоцентровых РКИ, изучавших эффективность Спиривы у больных ХОБЛ в сравнении с плацебо, ИБ и сальметеролом в течение 6–12 мес. Практически во всех исследованиях прирост функциональных показателей на фоне терапии ТБ был больше, чем при приеме препаратов сравнения, причем улучшение поддерживалось на протяжении всего периода исследования без развития тахифилаксии. Прирост функциональных показателей сопровождался снижением потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия. ТБ значительно уменьшал одышку и другие клинические симптомы, а также улучшал качество жизни больных.

Доказано, что на фоне приема Спиривы снижается выраженность легочной гиперинфляции (повышение инспираторной способности, снижение остаточного объема и функциональной остаточной емкости), уменьшается одышка во время нагрузки и повышается физическая работоспособность больных. Независимо от времени приема (утром или вечером) ТБ улучшает показатели ночной оксигенации у больных ХОБЛ, не влияя при этом на структуру сна.

При приеме ТБ, по сравнению с группами плацебо, ИБ или сальметерола, было на 20% меньше обострений ХОБЛ, и значительно увеличивалось время до первого обострения. Также было отмечено значительное уменьшение числа госпитализаций больных группы ТБ (на 38–47%) и их длительности (на 50%).

Скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> также оказалась меньше в группе ТБ (20 мл в год), против 50 мл в год в группах ИБ и плацебо.

Механизм уменьшения числа обострений ХОБЛ на фоне приема Спиривы пока не ясен. Возможно, он связан с действием ТБ на секрецию и клиренс мокроты или с повышением функционального резерва. Обсуждается эффект ТБ, показанный пока только *in vitro*: подавление высвобождения из эпителиальных клеток деривата арахидоновой кислоты 5-НЕТЕ и факторов хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов из альвеолярных макрофагов.

## $\beta_2$ -агонисты

Действие  $\beta_2$ -агонистов реализуется путем стимуляции  $\beta_2$ -рецепторов, что посредством каскада внутриклеточных реакций приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и повышению бронхиальной проходимости. Другими доказанными механизмами бронхорасширяющего действия  $\beta_2$ -агонистов является активация кальций-зависимых мембранных калиевых каналов

и регуляция нейротрансмиссии в дыхательных путях.

Все используемые в настоящее время  $\beta_2$ -агонисты относятся к селективным препаратам и связываются преимущественно с  $\beta_2$ -рецепторами, что значительно уменьшает (но не устраняет) риск побочных эффектов, обусловленных стимуляцией  $\beta_1$ -рецепторов. В зависимости от продолжительности действия  $\beta_2$ -агонисты делятся на препараты короткого действия (КД) и длительного действия (ДД).

### $\beta_2$ -агонисты короткого действия

Основным достоинством  $\beta_2$ -агонистов КД (сальбутамола, фенотерола, тербутина) является их быстрый (начало через 3–5 мин) и выраженный бронхорасширяющий эффект.  $\beta_2$ -агонисты КД могут назначаться на регулярной основе (например, по 1–2 вдоха 4 раза в сутки) либо по потребности. В крупном исследовании не было показано преимуществ того или другого способа терапии по эффективности, однако их прием по потребности сопровождался значительным уменьшением общей суточной дозы  $\beta_2$ -агонистов.

По данным метаанализа, представленного в библиотеке Cochrane, у больных ХОБЛ терапия  $\beta_2$ -агонистами КД на протяжении 7 дней приводила к достоверному улучшению функциональных показателей и уменьшению одышки.

Помимо бронходилатации, другими важными эффектами  $\beta_2$ -агонистов являются:

- стимуляция мукоцилиарного транспорта (увеличение частоты биения эпителиальных ресничек);
- улучшение систолической функции миокарда;
- снижение сосудистого сопротивления в большом и малом кругах кровообращения;

- повышение силы и выносливости дыхательной мускулатуры.

Основным недостатком длительной терапии  $\beta_2$ -агонистами КД является снижение их эффективности вследствие уменьшения количества и чувствительности  $\beta_2$ -рецепторов. Наиболее частые побочные эффекты  $\beta_2$ -агонистов: тремор, тахикардия, гипоксемия и гипокалиемия, предсердная и желудочковая экстрасистолия, удлинение интервала QT.

### $\beta_2$ -агонисты длительного действия

К классу  $\beta_2$ -агонистов ДД принадлежат два препарата — сальметерол (серевент) и формотерол (оксис, форадил). Оба препарата относятся к высокоселективным агонистам  $\beta_2$ -рецепторов. Продолжительный эффект сальметерола и формотерола объясняется их способностью длительное время находиться в бислое клеточных мембран гладкомышечных клеток, в непосредственной близости от  $\beta_2$ -рецепторов, и взаимодействовать с этими рецепторами. Эти препараты различаются по скорости развития терапевтического эффекта: начало действия формотерола такое же быстрое, как у сальбутамола, — через 3–5 мин после ингаляции, а эффект сальметерола развивается через 15–30 мин. Продолжительность бронхорасширяющего эффекта этих препаратов примерно одинакова — более 12 ч.

Бронходилатирующий эффект сальметерола и формотерола у больных ХОБЛ был показан во многих краткосрочных исследованиях: выраженность эффекта сравнима с  $\beta_2$ -агонистами КД, однако его продолжительность значительно больше. И сальметерол, и формотерол позволяют достоверно уменьшить выраженность диспноэ, а также уменьшить потребность в  $\beta_2$ -агонистах КД.

В одном из исследований получены данные о возможном развитии толерантности



к сальметеролу при длительном приеме (около 6 мес), что отражает общие свойства для всей группы  $\beta_2$ -агонистов.

$\beta_2$ -агонисты ДД, независимо от изменений показателей ФВД, значительно улучшают клинические симптомы и качество жизни больных ХОБЛ.

Очень важны данные о способности  $\beta_2$ -агонистов ДД уменьшать число обострений ХОБЛ. Показано уменьшение числа легких обострений ХОБЛ (“плохих дней”) при лечении формотеролом; подобный эффект сальметерола подтвержден не во всех исследованиях.

Как и для  $\beta_2$ -агонистов КД, наиболее частыми осложнениями терапии  $\beta_2$ -агонистами ДД становятся сердечно-сосудистые эффекты (тахикардия, предсердная и желудочковая экстрасистолия, удлинение интервала QT), гипоксемия и гипокалиемия. Особые опасения прием  $\beta_2$ -агонистов ДД вызывает у больных с тяжелым течением ХОБЛ, осложненным сердечными аритмиями и гипоксемией. Изучение побочных эффектов у таких больных выявило, что назначение однократных доз формотерола 12 мкг и сальметерола 50 мкг не приводит к значимому учащению пульса (не более чем на 6 уд/мин), желудочковой или предсердной экстрасистолии, однако повышение разовой дозы формотерола до 24 мкг может вызывать более выраженную тахикардию (учащение пульса на 10 уд/мин) и экстрасистолию.

### Препараты теофиллина

На протяжении многих десятилетий теофиллин считался основным препаратом для терапии обструктивных заболеваний легких. Однако в последнее время роль этого препарата при ХОБЛ ставится под сомнение, так как теофиллин является слабым бронходилататором по сравнению с  $\beta_2$ -агонистами и АХП, имеет небольшую широту терапевтического действия, выра-

женные побочные эффекты (в том числе угрожающие жизни), взаимодействует с большим количеством лекарственных препаратов.

В настоящее время теофиллины рассматриваются как препараты “второй линии” терапии ХОБЛ. Они могут быть добавлены к регулярной ингаляционной бронхорасширяющей терапии при тяжелом течении заболевания. Большое значение теофиллин может приобретать у больных, неспособных использовать ингаляционные препараты.

Точный механизм действия теофиллина полностью не изучен. Предполагается, что его эффект связан с неселективной блокадой фосфодиэстеразы III и IV типов, а также с активацией внутриклеточного транспорта кальция и антагонизмом препарата к аденозиновым рецепторам.

В ряде исследований показано положительное влияние теофиллина у больных ХОБЛ на легочные объемы, параметры газообмена, диспноэ и толерантность к физической нагрузке, однако эти эффекты являются дозозависимыми, зачастую наблюдаясь лишь при достижении высоких и потенциально опасных концентраций теофиллина.

Теофиллин обладает полезными гемодинамическими эффектами: повышает сердечный выброс и снижает легочное сосудистое сопротивление, улучшает перфузию ишемизированного миокарда. Эти качества препарата дают преимущества при его использовании у больных с *cor pulmonale*. Необходимо также упомянуть и другие дополнительные эффекты теофиллина: усиление мукоцилиарного клиренса, стимуляция центральной инспираторной активности, уменьшение пропотевания плазмы в дыхательные пути. Теофиллин увеличивает силу дыхательной мускулатуры у больных ХОБЛ. Остается открытым вопрос, становится ли это результатом прямого стимулирующего воздействия на дыхательные мышцы или снижения легочных объемов.

При ХОБЛ предпочтение отдают теофиллинам медленного высвобождения с длительностью действия 12–24 ч, назначаемым 1–2 раза в сутки. Для снижения риска кофеиноподобных реакций лечение начинают с дозы 400 мг/сут, затем в течение недели повышают ее до 600 мг/сут. Для эффективного и безопасного действия должна поддерживаться сывороточная концентрация теофиллина в пределах 8–15 мг/л. Теофиллин удаляется из организма путем биотрансформации в печени, и его метаболизм зависит от многих факторов. К наиболее опасным побочным эффектам теофиллинов относятся судороги и сердечные аритмии, довольно часто встречаются тремор, диспептические явления, головная боль, нарушения сна.

### Комбинированная терапия

Доказано, что при стабильном течении ХОБЛ комбинация  $\beta_2$ -агонистов и АХП более эффективна, чем каждый из препаратов в отдельности. Преимуществами комбинированной терапии являются:

- влияние на различные отделы бронхального дерева (АХП — преимущественно на проксимальные,  $\beta_2$ -агонисты — на дистальные бронхи);
- аддитивное действие препаратов (различные механизмы влияния на тонус бронхов);
- различная скорость и продолжительность действия (более быстрое начало у  $\beta_2$ -агонистов, более длительное действие у АХП);
- меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого из препаратов для достижения того же эффекта по сравнению с монотерапией).

Доказан большой бронхолитический эффект комбинаций сальбутамол/ИБ и фенотерол/ИБ по сравнению с монотерапией каждым из препаратов (как при использовании дозированного ингалятора, так и небулайзера). В двух РКИ, сравни-

вавших эффективность монотерапии ИБ, сальбутамолом и их комбинацией, назначаемых при помощи дозированного ингалятора ( $n = 534$ ) и при помощи небулайзера ( $n = 652$ ) на протяжении 85 дней, комбинированная терапия приводила к достоверно большему приросту ОФВ<sub>1</sub> (на 75–80 мл по сравнению с монотерапией). При этом не было обнаружено различий между группами по числу побочных явлений, динамике симптомов и качеству жизни больных.

Важное значение комбинированной терапии у больных ХОБЛ было установлено в метаанализе двух крупных РКИ ( $n = 1067$ ). Во время периода лечения у больных, получавших монотерапию сальбутамолом, частота обострений ХОБЛ (18%) была достоверно выше по сравнению с больными, получавшими монотерапию ИБ (12%) или комбинированную терапию сальбутамолом/ИБ (12%). Кроме того, общие расходы на лечение оказались значительно меньшими в группах больных, принимавших ИБ (156 долл. США) и комбинированную терапию (197 долл.), по сравнению с больными, принимавшими сальбутамол (269 долл.). Таким образом, ИБ и его комбинации могут рассматриваться как препараты, обладающие высоким соотношением стоимость–эффективность.

Получены первые данные о высокой эффективности комбинаций сальметерол/ИБ и формотерол/ИБ по сравнению с монотерапией: наблюдалось более выраженное и длительное улучшение симптомов, снижение частоты приема бронходилататоров по потребности и числа легких обострений. Таким образом, сочетание АХП и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов может приносить дополнительную выгоду при терапии ХОБЛ.

При тяжелом течении ХОБЛ возможно использование и других комбинаций, например тиотропия бромида и  $\beta_2$ -агонистов ДД,  $\beta_2$ -агонистов и теофиллинов, ИБ и теофиллинов.

Тактика бронхорасширяющей терапии при стабильном течении ХОБЛ

Основываясь на программе GOLD, подчеркнем главные положения тактики бронхорасширяющей терапии при ХОБЛ:

- бронходилататоры занимают основное место в симптоматической терапии ХОБЛ;
- ингаляционная терапия является предпочтительной;
- бронходилататоры назначаются по потребности или на регулярной основе для предотвращения или уменьшения симптомов;
- выбор между антихолинэргическими препаратами,  $\beta_2$ -агонистами, теофилли-

Алгоритм ведения больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести

| Стадия | Степень тяжести | Типичный возраст, лет | Характерные симптомы                                                                                          | ОФВ <sub>1</sub> , % от должного* | Бронхорасширяющие препараты                                                                                                                     | Другие виды терапии                                                                                                               |
|--------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0      | Повышенный риск | >20                   | Нет                                                                                                           | Норма                             | —                                                                                                                                               | Прекращение курения                                                                                                               |
| I      | Легкая          | >35                   | Продуктивный кашель                                                                                           | ≥80                               | Бронхолитики короткого действия по потребности ( $\beta_2$ -агонисты, ипратропия бромид или их комбинация)                                      | Прекращение курения                                                                                                               |
| II     | Средняя         | >50                   | Продуктивный кашель, снижение физической активности с эпизодами одышки при нагрузке, эпизоды острых бронхитов | <80 и ≥50                         | ТБ (возможно, с бронхолитиками короткого действия) или $\beta_2$ -агонисты длительного действия (возможно, с бронхолитиками короткого действия) | Прекращение курения; дыхательная реабилитация                                                                                     |
| III    | Тяжелая         | >60                   | Продуктивный кашель, одышка при умеренной нагрузке, нечастые обострения                                       | <50 и ≥30                         | ТБ + $\beta_2$ -агонисты длительного действия                                                                                                   | Прекращение курения; дыхательная реабилитация; кислородотерапия по показаниям; возможно назначение ингаляционных глюкокортикоидов |
| IV     | Очень тяжелая   | >75                   | Продуктивный кашель, одышка при минимальной нагрузке или в покое, частые обострения, отеки ног                | <30                               | ТБ + $\beta_2$ -агонисты длительного действия (возможно, с теофиллинами)                                                                        | Прекращение курения; дыхательная реабилитация; кислородотерапия по показаниям; ингаляционные глюкокортикоиды                      |

\* Для стадий I–IV характерно снижение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 70%.

нами и их комбинациями зависит от доступности препаратов и индивидуально-го ответа на терапию в виде уменьшения симптомов при минимуме побочных эффектов;

- бронходилататоры длительного действия более эффективны и удобны, но более дорогостоящи;
- комбинация бронходилататоров может увеличить эффективность терапии и снизить риск побочных эффектов в сравнении с повышением дозы одного препарата.

Пример алгоритма ведения больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания представлен в таблице.

### Рекомендуемая литература

- Авдеев С.Н. Роль антихолинэргических препаратов при обструктивных заболеваниях легких // *Consilium Medicum*. 2002. Т. 4. № 9. С. 478–485.
- Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Чучалина А.Г. М., 1998. 510 с.
- Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2004. 61 с.
- Calverley P.M.A. Modern treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 2001. V. 18. Suppl. 34. S. 60–66.
- 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. V. 19. P. 217–224.
- Celli B.R., MacNee W. and committee members of ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 23. P. 932–946.
- 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. V. 59. Suppl. 1. P. 1–232.
- Dahl R., Greefhorst L.A.P.M., Nowak D. et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. P. 778–784.
- 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 or salmeterol // *Chest*. 2002. V. 122. P. 47–55.
- Faulkner M.A., Hilleman D.E. Pharmacologic treatment of chronic obstructive pulmonary disease: past, present, and future // *Pharmacotherapy*. 2003. V. 23. P. 1300–1315.
- 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. P. 1–100. Updated 2003 // [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
- Ram F.S.F., Sestini P. Regular inhaled short acting  $\beta_2$ -agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis // *Thorax*. 2003. V. 58. P. 580–584.
- Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Prise en charge à l'état stable. Bronchodilatateurs // *Rev. Mal. Respir.* 2003. V. 20. S. 32–35.
- Sutherland E.R., Cherniack R.M. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 350. P. 2689–2697.
- Tashkin D.P., Cooper C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD // *Chest*. 2004. V. 125. P. 249–259.