

Ю.И. Фещенко

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

Облегчение одышки является главной целью лечения больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ)

Одышка является основной жалобой больных с ХОЗЛ. Предложены различные определения понятия одышки (диспноэ), в том числе "затрудненное, требующее усилий, дискомфортное дыхание" [52], "осознание респираторного стресса" [47] и "субъективное ощущение дыхательного дискомфорта, которое состоит из определенных качественных ощущений, изменяющихся в интенсивности" [10].

Американское торакальное общество (АТО) предполагает, что в общей оценке диспноэ важно делать различие между количественной оценкой интенсивности, качественными характеристиками респираторного дискомфорта и эмоциональной или поведенческой реакцией на этот дискомфорт [10]. Однако определить, что является ограничивающим фактором у пациентов с ХОЗЛ (одышка, утомление или на самом деле депрессия), бывает весьма трудно.

Как следствие множественных "измерений" одышки, наиболее адекватным методом оценки этого состояния является непрямая количественная оценка симптоматики путем использования респираторной анкеты [1, 13]. Такой подход обосновывается слабостью корреляции интенсивности одышки при ХОЗЛ с показателями функции легких. Возможна и более непосредственная оценка симптомов при выполнении пациентами определенных заданий, в частности, велоэргометрии и теста с 6-минутной ходьбой с использованием обоснованных методик, например шкалы Борга или Визуальной аналоговой шкалы [6, 17].

Еще одним инструментом, часто используемым в количественной оценке одышки, является исходный индекс диспноэ [29]. Этот индекс был разработан с учетом концепции, что в оценке одышки важными являются три компонента, каждый из которых взаимосвязан с ежедневной активностью. Это функциональное ухудшение, величина задания и величина усилия. Индекс изменяющегося диспноэ — это отдельный, но взаимосвязанный инструмент, с помощью которого оценивают изменения от исходного уровня одышки [28].

Обусловленное состоянием здоровья качество жизни можно использовать для оценки протекания ХОЗЛ в условиях первичной медицинской практики

Статус здоровья, оценку которого выполняли с помощью индексов качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (КЖОСЗ), значительно хуже, чем у здоровых индивидов. Таким образом, оценка КЖОСЗ обеспечивает дополнительный критерий оценки прогрессирования болезни, а также эффективности медикаментозного лечения этих пациентов [27]. КЖОСЗ

включает влияние ХОЗЛ на состоятельность пациента в повседневной активности, например, в выполнении своей социальной роли, ведении домашних дел, дружественных отношениях, обслуживании себя; мобильность в отдыхе и любимых занятиях [20].

ХОЗЛ было первым респираторным заболеванием, при котором применили индекс КЖОСЗ [1]. Оценка качества жизни предполагает исследование физического, психологического и социального влияния ХОЗЛ одновременно с оценкой симптомов заболевания (рис. 1). Обычно в специализированных учреждениях используют такие традиционные анкеты для оценки ХОЗЛ:

— Респираторную анкету Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ), разработанную с целью изучения влияния стабильной и обратимой обструкции бронхов на общее здоровье, повседневную жизнь и ощущение благополучия [1];

— Анкету хронического респираторного заболевания (Chronic Respiratory Disease Questionnaire — CRQ), представляющую собой анамнестический опросник, позволяющий оценить физические и эмоциональные аспекты хронического респираторного заболевания [19].

На сегодняшний день утвержденного инструмента для исследования качества жизни, доступного к применению в учреждениях первичного звена, нет. Тем не менее, прицельные опросы могут быть полезными в оценке динамики заболевания. Такие вопросы, как "Что бы вы хотели быть в состоянии сделать из того, что вы не можете сделать сейчас?" могут помочь поставить достижимые для пациента цели.

При выборе схемы терапии обязательно следует учесть соотношение риск-польза

Большинство пациентов с ХОЗЛ являются лицами пожилого возраста. В учреждениях первичного звена в Великобритании частота консультаций по поводу ХОЗЛ на 10 000 населения в год увеличивается от 417 в возрасте 45–64 лет до 886 в 65–75 лет и 1032 в 75–84 лет [7]. Пациенты пожилого возраста обычно принима-

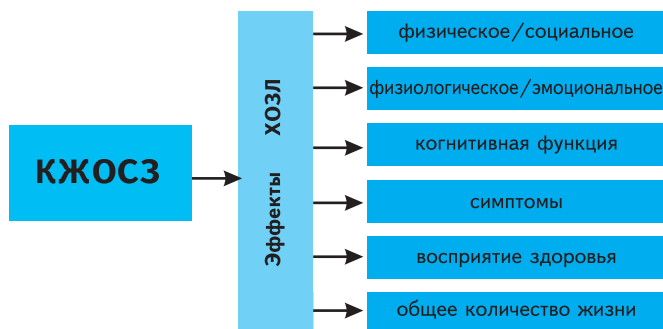


Рис. 1. Факторы, влияющие на КЖОСЗ (из "ATS quality of life database" (American Thoracic Society))

ют несколько медикаментов, что увеличивает вероятность взаимодействия препаратов. К тому же у пациентов с хроническими заболеваниями легких риск остеопороза увеличивается в 5 раз [21]; следовательно ингаляционные кортикостероиды (ИКС) в больших дозах (свыше 1000 мкг/сутки беклометазона или его эквивалент) должны применяться у них с чрезвычайной осторожностью. Более того, рекомендуют соблюдать осторожность при применении β_2 -агонистов у пациентов с сопутствующей ХОЗЛ сердечной патологией. Хотя β_2 -агонисты являются относительно кардиоселективными, высокие их дозы могут увеличивать частоту сердечных сокращений и вызывать соматический тремор [22, 45]. У пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне применения β_2 -агонистов чаще возникают экстрасистолы, хотя клиническое их значение неизвестно [9].

Ингаляционные кортикостероиды используются гораздо шире, чем это предусмотрено рекомендациями относительно ХОЗЛ; это увеличивает стоимость и ухудшает безопасность лечения

Национальные и международные рекомендации относительно ХОЗЛ указывают, что применение ИКС при этой патологии влияет очень мало или вообще не влияет на симптоматику заболевания, функцию легких и гиперреактивность дыхательных путей [1, 7, 38]. Не смотря на эти рекомендации, применение ИКС при ХОЗЛ в большинстве европейских государств опережает применение антихолинергических средств [35]. Это объясняют ошибками диагностики, игнорированием рекомендаций и различным отношением в разных странах к некоторым медикаментам.

Системные побочные эффекты применения ИКС включают существенное угнетение функции надпочечников. Кроме того, применение высоких доз ИКС сопровождается уменьшением плотности костной ткани и увеличением риска остеопороза. Долговременное применение высоких доз этих препаратов увеличивает риск катаракты, повышения внутриглазного давления и глаукомы. Для пациентов с ХОЗЛ риск этих системных осложнений особенно высок в связи с пожилым возрастом, ограничением активности и плохим питанием [16, 26].

Учитывая профиль нежелательных эффектов и очевидность того, что ИКС влияют незначительно или вообще не влияют на симптоматику ХОЗЛ, следует признать, что соотношение риск-польза для этих препаратов не благоприятствует их применению в рутинном лечении ХОЗЛ. В результате объемных исследований применения кортикостероидов в терапии ХОЗЛ авторы статьи "Экономические аспекты ХОЗЛ" предполагают, что кортикостероиды не являются экономически целесообразным лечением ХОЗЛ [39].

ИКС являются препаратами выбора для поддерживающего лечения бронхиальной астмы, но не ХОЗЛ

Ингаляционные кортикостероиды являются препаратами выбора для поддерживающей терапии при бронхиальной астме, поскольку эффективно купируют характерное эозинофильное воспаление, уменьшают гиперреактивность дыхательных путей. Тот факт, что воспаление является сопутствующим компонентом ХОЗЛ, является основанием для применения ИКС и при

этом заболевании. Однако, кратко- и долговременные исследования свидетельствуют о том, что ИКС в лечении ХОЗЛ гораздо менее эффективны. Очевидно, это объясняется тем, что ингаляционные кортикостероиды даже в высоких дозах слабо действуют на нейтрофильное воспаление, доминирующее при ХОЗЛ.

При применении в течение 3–12 недель ИКС существенно не уменьшают обструкцию, о чем свидетельствуют данные ОФВ₁ и ПОС_{выд}. Также они не уменьшают гиперреактивность дыхательных путей при пробе с гистамином у пациентов с ХОЗЛ [4, 11, 42, 48, 49, 50, 51]. В рекомендациях ЕРО утверждается, что ИКС оказывают только незначительное положительное влияние на симптомы ХОЗЛ и улучшение функции легких [38].

Кроме упомянутых работ, опубликованы данные долговременных исследований, из результатов которых следует, что ИКС не оказывают существенного влияния на скорость снижения ОФВ₁, хотя при анализе отдельных выборок можно обнаружить некоторое положительное влияние [8, 32, 41, 46]. В частности установлено, что длительное применение ингаляционного триамцинолона по 1200 мкг/сутки может сопровождаться уменьшением одышки у больных ХОЗЛ, но есть доказательства уменьшения плотности костной ткани, что характерно для триамцинолона. Длительное применение флутиказона по 1000 мкг/сутки уменьшает частоту обострений ХОЗЛ в ряде исследований выявлено незначительное увеличение постбронходилататорного ОФВ₁ в пределах 3 месяцев [8]. Однако мета-анализ трех больших исследований ингаляционных кортикостероидов позволяет сделать заключение, что применение ИКС в течение 2-х лет не влияло на частоту обострений у пациентов со средней тяжести и тяжелыми ХОЗЛ [43].

Поскольку нет четких доказательств пользы применения ИКС с целью поддерживающей терапии при ХОЗЛ, перед их длительным назначением у таких пациентов важно провести пробную терапию для определения возможного эффекта.

Антихолинергические препараты обладают лучшим соотношением риск-польза при ХОЗЛ, по сравнению с β_2 -агонистами и ингаляционными кортикостероидами

Атропин, первый из широко используемых антихолинергических препаратов, имеет также свойства бронходилататора. Но его применение существенно ограничено в связи с наличием системной абсорбции и клинически значимыми побочными эффектами. Однако новые антихолинергические препараты, которые не так легко абсорбируются вследствие химической модификации, нашли широкое одобрение как бронходилататоры вследствие благоприятного профиля побочных эффектов. Соотношение риск-польза для антихолинергических препаратов при ХОЗЛ лучше, по сравнению с β_2 -агонистами и ИКС, а в терапевтических дозах они практически не вызывают клинически значимых системных побочных эффектов [18]. Иногда возникают сухость во рту [31], задержка мочи и запоры, а также продолжительное расширение зрачка, если антихолинергическое средство попало в глаза [36]. Однако благо-

Таблиця

Долговременные исследования ИКС при ХОЗЛ (The Lung Health Study Research Group, 2000, Pauwels et al., 1999, Vestbo et al, 1999, Burge et al., 2000)

Критерии включения						
Исследование	Суточная доза ИКС	ОФВ ₁ , % должного	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % должного	Обратимость в тесте с β ₂ -агонистом	Обратимость на фоне приема пероральных стероидов	Основной критерий
CCLS (Дания) 3 года	Будесонид 600-1200 мкг	50-100 %	<70 %	<15 %	<15%	Снижение ОФВ ₁
EUROSCOP 3 года	Будесонид 600 мкг	50-100 %	<70 %	<10 %	-	Снижение ОФВ ₁
ISOLDE 3 года	Флутиказон 1000 мкг	<70 %	<60 %	<10 %	-	Снижение ОФВ ₁
LHS II 3 года	Триамцинолон 1200 мкг	55-90 %	≤70 %	-	-	Снижение ОФВ ₁
Результаты						
Исследование	ОФВ ₁ , % должного	Скорость снижения ОФВ ₁	Умеренное увеличение ОФВ ₁ после приема бронхолитика	Уменьшение количества обострений	Уменьшение одышки	Нежелательные явления
CCLS (Дания) 3 года	Будесонид 600-1200 мкг	нет	нет	нет	нет	нет
EUROSCOP 3 года	Будесонид 800 мкг	нет	да	нет	нет	Кровоточивость
ISOLDE 3 года	Флутиказон 1000 мкг	нет	да	да	нет	нет
LHS II 3 года	Триамцинолон 1200 мкг	нет	да	Частота визитов к терапевту и госпитализаций была ниже, однако достоверно не отличалась от плацебо	да	Снижение плотности костей и кровоточивость

приятный профиль переносимости этих средств подтвержден многочисленными исследованиями [12, 24].

Напротив, β₂-агонисты могут вызвать мышечный тремор, рефлекторную тахикардию и гипокалиемию [12]. Кроме того, длительное применение β₂-агонистов короткого действия не сопровождается улучшением исходных показателей функции легких, а острая бронходилататорная реакция при их применении ослабевает (тахифилаксия) [34].

Поскольку пациенты с ХОЗЛ часто являются пожилыми людьми с ограниченной подвижностью и неадекватным питанием, у них имеется особенный риск системных побочных эффектов при применении высоких доз ингаляционных кортикостероидов, включая остеопороз, катаракту, кожные кровоподтеки и глаукому [5]. Эти же препараты могут также спровоцировать оральный кандидоз и охриплость голоса. Риск побочных эффектов вследствие лечения высокими дозами ИКС для пациентов с бронхиальной астмой обычно приемлем, поскольку польза от лечения доказана, чего нельзя сказать о ХОЗЛ, при которых польза от ИКС не столь очевидна.

β₂-агонисты короткого действия играют роль "спасающих" бронходилататоров, а не являются препаратами для поддерживающей терапии

β₂-агонисты, активируя поверхностные β₂-рецепторы, уменьшают обструкцию бронхов путем расслабляющего действия на их гладкую мускулатуру. Являясь функциональными агонистами, эти препараты оказыва-

ют бронходилатирующий эффект независимо от стимулов. Это важно в случае бронхиальной астмы, когда бронхоспазм может быть обусловлен различными стимулами. Однако главным обратимым компонентом ХОЗЛ является вагальный холинергический тонус, что предполагает более существенное значение антихолинергических препаратов в лечении этого состояния по сравнению с β₂-агонистами.

β₂-агонисты короткого действия полезны для немедленного купирования бронхоспазма, главным образом благодаря быстрому началу действия. Длительное же применение этих препаратов ведет к ослаблению максимального бронходилатирующего эффекта [40]. Поскольку антихолинергические средства и β₂-агонисты короткого действия имеют различный механизм действия, одновременное их применение ведет к суммированию эффектов без усугубления побочных действий [15].

Совместное применение антихолинергических препаратов и β₂-агонистов продолжительного действия может обеспечить дополнительную пользу

Было выполнено мало исследований, которые оценивали клиническую эффективность β₂-агонистов продолжительного действия при ХОЗЛ. Однако, van Noord и соавт. пришли к заключению, что одновременное применение ипратропиума и сальметерола купировало обструкцию дыхательных путей при ХОЗЛ лучше, чем один лишь сальметерол (рис. 2), хотя в целом улучшение симптоматики и потребность в остром приме-

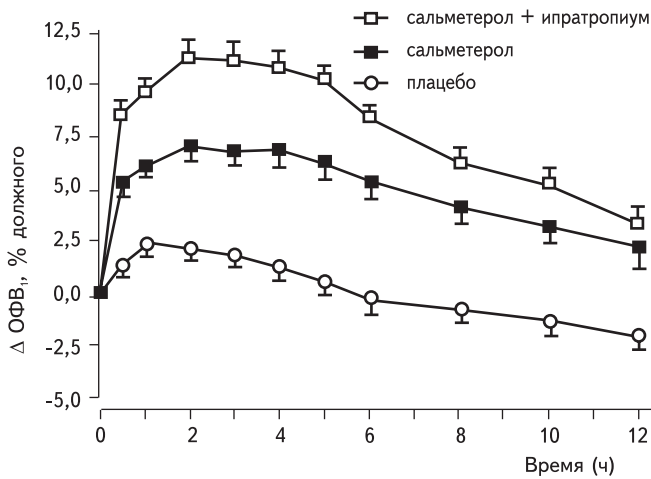


Рис. 2. ОФВ₁ при применении плацебо, сальметерола и сальметерола + ипратропиум (van Noord и соавт., 2000)

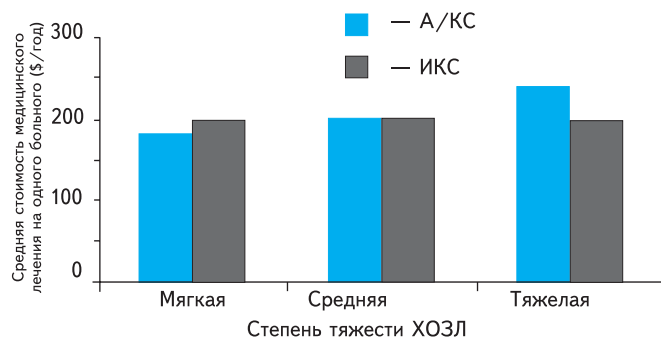


Рис. 3. Стоимость медикаментозного лечения ХОЗЛ в различных популяциях исследования (разделены по тяжести ХОЗЛ) (Protocare Sciences Managed Care Research Database, 1995)

нении β_2 -агонистов короткого действия при присоединении ипратропиума не изменялись [44]. Важно отметить, что в группе больных, получавших ипратропиум и сальметерол, количество обострений было существенно ниже по сравнению с группами, получавшими один лишь сальметерол и плацебо [44]. В другом исследовании пришли к заключению, что окситропиум в дозах, несколько выше обычно применяемых, при совместном назначении с формотеролом может обеспечить более существенное улучшение функции легких по сравнению с терапией лишь формотеролом [30].

Профилактика обострений ХОЗЛ

Обострения ХОЗЛ сопровождаются ухудшением течения заболевания, в том числе ухудшением качества жизни. Тем не менее, факторы, влияющие на частоту и тяжесть этих осложнений, до конца не изучены [37]. В среднем бывает 1–2 обострения в год, каждое из которых имеет продолжительность приблизительно 12 дней. Ранее считали, что обострения ХОЗЛ не оказывают существенного влияния на прогрессирование болезни или это влияние минимально [14]. Однако теперь придерживаются мнения, что частые обострения болезни могут вызвать ускорение ее прогрессирования [3]. Кроме того, эти обострения могут существенно влиять на качество жизни пациента [37].

Кроме существенного влияния обострений ХОЗЛ на жизнь пациента их лечение для системы здравоохра-

нения является дорогостоящим (рис. 3). В недавнем исследовании продемонстрировано, что 50–60 % стоимости лечения ХОЗЛ приходится на обострения, независимо от тяжести заболевания [15]. Стоимость лечения ХОЗЛ в США в 1993 году была оценена в сумму свыше 15,5 миллиарда долларов, в т. ч. 6 млрд долларов — стационарное лечение [15]. Вследствие существенного влияния обострений ХОЗЛ на жизнь пациента и высокой стоимости их лечения, основной целью ведения таких больных семейным врачом является именно профилактика обострений.

Для лечения ХОЗЛ требуются новые препараты

ХОЗЛ являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, к тому же очевидно, что распространенность этой патологии и связанные с ней заболеваемость и смертность возрастают. Действительно, это единственная из основных причин смерти, распространенность которой увеличивается [1]. Хотя прекращение курения и далее является важным звеном эффективной тактики лечения при ХОЗЛ. Отказ от курения может быть трудным для многих пациентов, и даже после прекращения курения воспалительный процесс в дыхательных путях часто персистирует. Кроме того, до 10 % случаев ХОЗЛ нельзя объяснить курением. Все это обуславливает необходимость разработки новых методов фармакотерапии больных ХОЗЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Am. J. Resp. Crit. Care. Med. — 1995. — Vol. 152. — P. S77–S120.
2. American Thoracic Society. Quality of Life Resource // Available at www.atsqol.org. Last accessed 15 June 2001.
3. Anthonisen N. Response to inhaled bronchodilators in COPD // Chest. — 1987. — Vol. 91, N 5. — P. 36S–39S.
4. Auffarth B., Postma D., et al. Effects of inhaled budesonide on spirometry, reversibility, airway responsiveness and cough threshold in smokers with COPD // Thorax. — 1991. — Vol. 46. P. 327–333.
5. Barnes, P. Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease. — London: Science Press, 1999.
6. Borg, G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress // Wenner-Gren Center International Symposium Series. — 1976. — Vol. 28. — P. 39–47.
7. British Thoracic Society. Guidelines for the management of COPD // Thorax. — 1997. — Vol. 52. — P. S1–S28.
8. Burge P., Calverley P. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. // BMJ. — 2000. — Vol. 320. — P. 1297–1303.
9. Conradson T., Eklundh G. Cardiac arrhythmias in patients with mild to moderate obstructive lung disease // Chest. — 1985. — Vol. 88. — P. 537–542.
10. Curtis J. Dyspnea: Mechanisms, assessment, and management: A consensus statement // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 321–340.
11. Engel T., Heinig J. A trial of inhaled budesonide on airway hyperresponsiveness in smokers with COPD // Eur. Respir. J. — 1989. — Vol. 2. — P. 935–939.
12. Ferguson G. Management of COPD. Early identification and active intervention are crucial // Postgrad. Med. J. — 1998. — Vol. 103. — N 4. — P. 129–134.
13. Fishman A. Assessing Health-related Quality of Life in Chronic Pulmonary Disease. — New York: Marcel Dekker, 1996.
14. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction // BMJ. — 1977. — Vol. 1. — P. 1645–1648.
15. Friedman M., Serby C. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD // Chest. — 1999. — Vol. 115. — P. 635–641.

16. *Garbe E., Suissa S.* Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280, N 6. — P. 539–543.
17. *Gift A.* Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea // *Rehab. Nurs.* — 1989. — Vol. 14. — P. 313–325.
18. *Gross N.* Safety and side effects of anticholinergic bronchodilators. Anticholinergic Therapy in Obstructive Airways Disease. — London: Franklin Scientific Publications, 1992. — P. 116–127.
19. *Guyatt G., Berman L.* A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease // *Thorax*. — 1987. — Vol. 42, N 10. — P. 773–778.
20. *Hutter B., Wurtemberger G.* Funktionelle Kapazität (Dyspnoe) und Lebensqualität bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD): Erhebungsinstrumente und methodische Aspekte // *Pneumologie*. — 1999. — Vol. 53. — P. 133–142.
21. *Iqbal F.* Declining bone mass in men with COPD: Contribution of glucocorticoid treatment, body mass index and gonadal function // *Chest*. — 1999. — Vol. 116. — P. 1616–1624.
22. *Jenkins S., Moxham J.* High dose salbutamol in chronic bronchitis: comparison of 400 mcg, 1 mg, 1.6 mg, 2 mg and placebo delivered by rotahaler // *Br. J. Dis.* — 1987. — Vol. 81. — P. 242–247.
23. *Jones R., Copper S.* Short pulmonary rehabilitation in primary care — a cheaper option? // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol. 16, S. 31. — P. 159S.
24. *Kindman L., Vagelos R.* Abnormalities of pulmonary function in patients with congestive heart failure, and reversal with ipratropium bromide // *Am. J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 73. — P. 258–262.
25. *Lacasse Y., Wong E.* Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet*. — 1996. — Vol. 348. — P. 1115–1119.
26. *Lipworth B.* Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159, N 9. — P. 941–955.
27. *Mahler D.* How should health-related quality of life be assessed in patients with COPD? // *Chest*. — 2000. — Vol. 117, N 2. — P. 54S–57S.
28. *Mahler D., Tomlinson D.* Changes in dyspnea, health status, and lung function in chronic airway disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — Vol. 151. — P. 61–65.
29. *Mahler D., Weinberg D.* The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes // *Chest*. — 1984. — Vol. 85, N 6. — P. 751–758.
30. *Matera M., Di Perna F.* Influence of higher than conventional doses of oxitropium bromide on formoterol-induced bronchodilation in COPD. 95th ATS International Conference. — 1999.
31. *Meltzer E.* Anticholinergic treatment of nasal disorders // *Immunology and allergy clinics of North America*. — 1991. — Vol. 11. — P. 31–44.
32. *Pauwels R., Lofdahl C.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, N 25. — P. 1948–1953.
33. *Protocare Sciences* Managed Care Research Database, 1995.
34. *Rennard S., Serby C.* 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. — Vol. 110, N 1. — P. 62–70.
35. *Rudolf M.* The reality of drug use in COPD: The European perspective // *Chest*. — 2000. — Vol. 117, 2 Suppl. — P. 29S–32S.
36. *Samaniego F., Newman L.* Migratory anisocoria: a novel clinical entity [letter]. *Am. Rev. Resp. Dis.* — 1986. — Vol. 143. — P. 844.
37. *Seemungal T., Donaldson G.* Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157, N 5. — P. 1418–1422.
38. *Siafakas N., Vermeire P.* ERS — Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Eur. Respir. J.* — 1995. — Vol. 8. — P. 1398–1420.
39. *Sullivan S., Ramsey S.* The economic burden of COPD // *Chest*. — 2000. — Vol. 117. — P. 5S–9S.
40. *Tashkin D., Ashutosh K.* Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in COPD: a 90-day multi-center study // *Am. J. Med.* — 1986. — Vol. 81. — P. 81–90.
41. *The Lung Health Study Research Group.* Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 324, N 26. — P. 1960–1961.
42. *Thompson A., Mueller M.* Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation // *Am. Rev. Resp. Dis.* — 1992. — Vol. 146. — P. 389–395.
43. *van Grunsven P., van Schayck C.* Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // *Thorax*. — 1999. — Vol. 54. — P. 7–14.
44. *van Noord J., de Munck D.* Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol. 15. — P. 878–885.
45. *Vathenen A., Britton J.* High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation // *Am. Rev. Resp. Dis.* — 1988. — Vol. 138. — P. 850–855.
46. *Vestbo J., Sorensen T.* Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353, N 9167. — P. 1819–1823.
47. *Wasserman K., Casaburi R.* Dyspnea: physiological and pathophysiological mechanisms // *Ann. Rev. Med.* — 1988. — Vol. 39. — P. 503–515.
48. *Watson A., Lim T.* Failure of inhaled corticosteroids to modify bronchoconstrictor or bronchodilator responsiveness in middle-aged smokers with mild airflow obstruction // *Chest*. — 1992. — Vol. 101. — P. 350–355.
49. *Weir D., Burge P.* Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with COPD // *Thorax*. — 1990. — Vol. 45. — P. 907–908.
50. *Wempe J., Postma D.* Effects of corticosteroids on bronchodilator action in COPD // *Thorax*. — 1992. — Vol. 47. — P. 616–621.
51. *Wesseling G., Quaedvlieg M.* Inhaled budesonide on airway hyperresponsiveness in smokers with COPD // *Eur. Respir. J.* — 1991. — Vol. 4. — P. 1101–1105.
52. *Wright G., Branscomb B.* Origin of the sensations of dyspnea // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* — 1966. — P. 116–125.