

А. І. Ячник

РОЛЬ І МІСЦЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ СЕРЕДНЬОТЯЖКОГО І ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ*ДУ "Інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України"*

Серед багатьох факторів, які обмежують життєдіяльність людини, захворювання органів дихання займають одне із провідних місць. Погіршення епідемічної ситуації, вплив соціальних факторів, урбанізація, паління та інше — привели до того, що нині захворювання органів дихання, і, зокрема, хронічне обструктивне захворювання легень та його ускладнення, становлять найважливішу проблему сучасної пульмонології [1]. За останні роки особи, які померли внаслідок ХОЗЛ, становлять 82 % від усіх померлих внаслідок хронічних захворювань легень. ХОЗЛ — друге за розповсюдженістю інфекційне захворювання у світі, воно займає четверте місце у структурі смертності і характеризується стійкою тенденцією до збільшення в наступному десятиріччі [2].

Завдяки прийнятим за останні роки консенсусам по лікуванню хронічного обструктивного захворювання легень, ситуація має тенденцію до покращання. Спостерігається зменшення дуже тяжких випадків перебігу захворювання, тенденція до зниження частоти розвитку ускладнень, захворювання стає більш контрольованим, має місце тенденція до покращання якості життя хворих. Разом із тим, вести мову про суттєве покращання ситуації, на жаль, не можна. Існуючі схеми лікування, які запропоновані в консенсусах і наказах, не завжди дозволяють отримати необхідний результат [3].

В останні роки значно розширилися уявлення про патогенез ХОЗЛ, особливості його перебігу у різних групах хворих, досліджено вплив багатьох негативних факторів, а також обґрунтовано застосування лікарських препаратів. Зокрема мова йде про N-ацетилцистеїн. Недавні фармакоепідеміологічні дослідження [4] довели, що за винятком його дії як муколітика, цей препарат є антиоксидантом [5, 6] і сприяє в запобіганні загострень [7]. Загострення ХОЗЛ супроводжується зміною активності нейтрофілів та гранулоцитів [8] і збільшенням продукції кисневих радикалів [9]. Активні кисневі радикали є фактором, який провокує гіперпродукцію слизу, що є одним із механізмів загострення захворювання. Виходячи із механізму дії ацетилцистеїну, можна, як вказують деякі дослідники, в період загострення ХОЗЛ очікувати позитивних результатів [4].

До нинішнього часу проведено понад 15 контрольованих досліджень, які стосуються ролі і можливостей застосування ацетилцистеїну у терапії хворих на ХОЗЛ. Препарат призначали 2 або 3 рази на добу (400 або 600 мг), терміни лікування становили від 4 до 32 тижнів. Особливостями проведених досліджень є те, що не в усіх із них досліджували вплив факторів ризику (паління), в деяких із них фактором ризику були попередні госпіталізації, в інших — середня кількість загострень за попередній рік. Ще одним фактором ризику перебігу ХОЗЛ були зміни функції зовнішнього дихання, однак вихідний стан пацієнтів був різним (ОФВ₁ — від 30 % до 70 %), оцінка здійснювалась лише за одним показником.

На жаль всі ці дані не дають повної картини стосовно особливостей впливу ацетилцистеїну на перебіг ХОЗЛ, не достатньо характеризують кінцеву ефективність застосування препарату.

Метою проведеного дослідження було дослідити вплив препарату (400 мг на добу, препарат АЦЦ-200 фармацевтичної компанії "SANDOZ") на протязі (56 ± 3) днів на показники функції зовнішнього дихання, газовий склад і кислотно-основний стан крові, ступінь задишки та якість життя — її складову фізичної активності.

Матеріали та методи

До дослідження включено, після підписання згоди на участь у лікуванні, загалом 40 осіб чоловічої статі, із них із показниками ОФВ₁ більше 50 % і менше 70 % (12, 1-а група), менше 50 % та більше і рівний 30 % від належних величин (13, 2-а група) та і 15 осіб із таким же значенням ОФВ₁, але які в подальшому не отримували N-ацетилцистеїну, а залишалися лише на засобах базисної терапії (контрольна група). Всі обстежені були у віці 46 — 74 роки, середній вік становив (54,2 ± 3,7) років, у 1-й групі (57,4 ± 4,8) років, у 2-й — (52,2 ± 1,9), в контрольній групі — (52,1 ± 2,2). Стаж паління серед хворих дорівнював, відповідно, у першій групі — (26,1 ± 2,2), у другій — (28,5 ± 3,7) років, в контрольній — (29,1 ± 3,8) пачок-років, (p > 0,05). Стаж захворювання становив не менше 10 років (в середньому (13,7 ± 2,9) років), групи за цим показником вірогідно не відрізнялися.

Із дослідження були виключені всі хворі із супутньою патологією серцево-судинної системи, професійними захворюваннями, хворі на туберкульоз, із неконтрольованими захворюваннями ендокринної системи. СНІДом. Базисну терапію у обстежених хворих склали бекламетазон по 100 мкг (2 вд. 2 рази на добу), комбівент (по 2 вд. 3 рази на добу) та сальбутамол по 200 мкг по потребі. Лікування проводилося у повній відповідності до наказу МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. Тривалість терапії до призначення ацетилцистеїну була стабільною і становила не менше 4-х тижнів. В цей період у досліджуваних хворих не спостерігалися ознаки загострення захворювання, клінічний стан був стабільним.

Хворі підлягали обстеженню тричі: на початку дослідження (до прийому ацетилцистеїну), через (56 ± 3) дні його прийому та через (28 ± 3) днів після закінчення прийому. Досліджувалися наступні показники: оцінка якості життя за опитувальником Св. Георгія; оцінка ступеня задишки за опитувальником MMRC; прояви кашлю, які враховували кількісні та якісні характеристики, за чотирибальною шкалою (від 0 до 3); побічні явища та небажані ефекти від прийому препарату; показники функції зовнішнього дихання (життєва ємність легень (VC), форсована життєва ємність легень (FVC), форсована життєва ємність легень за 1 сек. (FEV₁), пікова об'ємна швидкість видиху (PEF), середня швидкість видиху на рівні 25–75 % форсованої життєвої швидкості видиху (MMEF₂₅₋₇₅) (всі показники у відсотках до належних величин), прилад "MasterScreen", Німеччина), в тому числі і проба із бронхолітиком (через 20 хв. після інгаляції 200 мкг сальбута-

молу); показники газового складу крові (рН, напруга вуглекислого газу ($p\text{CO}_2$, мм рт. ст.), напруга кисню ($p\text{O}_2$, мм рт. ст.), справжній бікарбонат плазми (HCO_3^- , мм рт. ст.), стандартний надлишок основ (SBE, мм рт. ст.), насичення гемоглобіну киснем ($s\text{O}_2$, мм рт. ст.) оцінювались мікрометодом за допомогою аналізатору ABL5 ("Radiometer"); оцінювалась частота загострень захворювання у період після прийому препарату.

Результати та їх обговорення

Результати оброблені методом варіаційної статистики за допомогою ліцензованих програм.

Вихідні показники функції зовнішнього дихання у обстежених хворих на ХОЗЛ наведені у таблиці 1.

Приведені в таблиці дані вказують на суттєву різницю у показниках функції зовнішнього дихання. Проаналізовані показники FVC, FEV_1 , MEF_{25-75} у хворих 1-ї групи віро-

гідно ($P < 0,05$) відрізняються від аналогічних у осіб контрольної та хворих 2-ї групи. Слід зазначити, що виявлені зміни у хворих носять характер обструктивно-рестриктивних і є характерними для ХОЗЛ. Зазначені зміни показників — як об'ємів, так і швидкісних на різних рівнях трахеобронхіального дерева, є проявом різної тяжкості патологічного процесу (середньотяжкого та тяжкого) у хворих різних груп.

Приріст показників бронхіальної прохідності після інгаляції 200 мкг сальбутамолу (дослідження зворотності бронхіальної обструкції) у осіб контрольної групи та хворих обох груп не перевищував 10,0 % і становив у середньому $(5,9 \pm 2,3) \%$.

У вихідному стані показники газового складу та кислотно-основного стану крові у обстежених хворих представлені в таблиці 2.

Показники газового складу крові у вихідному стані свідчать про наявність у досліджуваних хворих та у осіб контрольної групи гіпоксемії (зменшення $p\text{O}_2$ та $s\text{O}_2$) на тлі збільшення концентрації бікарбонатів та вірогідного збільшення показника надлишка буферних основаній. Ці зміни, із урахуванням збільшення показника $p\text{CO}_2$, слід трактувати як прояв, особливо у хворих 2-ї та контрольної груп, компенсованого дихального ацидозу. Слід зазначити, що тривала гіпоксемія приводить до підвищення вентиляції (за рахунок частоти) і, таким чином, сприяє підвищенню $p\text{O}_2$ та зменшенню $p\text{CO}_2$, що і спостерігалось у деяких хворих 2-ї групи і це призвело до суттєвого збільшення середньоквадратичної відхилення (m) у групі осіб із тяжким перебігом ХОЗЛ.

Задишка оцінювалась за шкалою MMRS — категорична шкала, яка досліджує недієздатність хворих на ХОЗЛ і дозволяє пацієнтам визначати рівень, при якому задишка впливає на рівень фізичної активності. Рівень задишки становив у першій групі пацієнтів $(2,5 \pm 0,1)$, у другій — $(3,1 \pm 0,2)$, у осіб контрольної групи — $(3,0 \pm 0,3)$.

Якісна оцінка загального стану хворих — показник якості життя — враховувала наступні прояви: ступінь впливу симптомів захворювання (1), обмеження фізичної активності та рухливості (2), а також психосоціальні наслідки впливу бронхіальної обструкції (3). У вихідному стані у хворих на ХОЗЛ показники якості життя були суттєво змінені по відношенню до норми і вказували на обмеження якості життя хворих. При цьому максимальне погіршення показників (1–3) спостерігалось у хворих 2-ї та контрольної групи, особливо це стосувалося показників фізичної активності.

Проведене на протязі (56 ± 3) днів лікування N-ацетилцистеїном на тлі базисної терапії дозволило досягти наступних результатів. Дослідження функції зовнішнього дихання свідчило про зміни у показниках бронхіальної прохідності у обстежених хворих усіх груп (табл. 3).

Отримані дані вказують на майже повну відсутність змін показників у хворих із середньотяжким перебігом ХОЗЛ (1-а група) після проведеного лікування. У пацієнтів 2-ї групи спостерігалася стійка тенденція до покращання, головним чином, швидкісних показників бронхіальної прохідності (FEV_1 , FVC, PEF). Оскільки за даними спостереження і опитування під час лікування у пацієнтів як 1-ї, так і 2-ї груп не спостерігалось випадків загострення ХОЗЛ, які б потребували змін у терапії, а також застосування антибактеріальних препаратів та системних глюкокортистероїдів, такі зміни стану пацієнтів 2-ї групи можуть бути відображенням більш повної і стійкої

Таблиця 1

Показники функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ у вихідному стані

Показник	Контрольна група, n = 15	1-а група, n = 12	2-а група, n = 13	p
VC ex	$68,1 \pm 1,8$	$75,4 \pm 3,1$	$66,1 \pm 2,0$	$> 0,05$
FEV_1	$49,8 \pm 3,2$	$63,2 \pm 1,8$	$47,4 \pm 4,4$	$2-3 < 0,05$
FVC	$57,2 \pm 3,7$	$72,1 \pm 2,4$	$58,2 \pm 2,1$	$2-1,3 < 0,05$
PEF	$61,4 \pm 4,4$	$74,3 \pm 3,3$	$63,2 \pm 4,7$	$> 0,05$
MEF_{25-75}	$29,0 \pm 2,1$	$36,9 \pm 2,1$	$28,1 \pm 2,4$	$2-1,3 < 0,05$

Таблиця 2

Показники газового складу та кислотно-основного стану крові у хворих на ХОЗЛ

Показник	Контрольна група, n = 15	1-а група, n = 12	2-а група, n = 13	p
Гемоглобін	$15,2 \pm 1,5$	$15,4 \pm 1,4$	$15,9 \pm 1,8$	$> 0,05$
pH	$7,41 \pm 0,01$	$7,41 \pm 0,01$	$7,42 \pm 0,02$	$> 0,05$
$p\text{CO}_2$	$42,9 \pm 4,7$	$42,1 \pm 1,7$	$44,4 \pm 4,3$	$> 0,05$
$p\text{O}_2$	$52,8 \pm 2,2$	$59,9 \pm 3,4$	$54,3 \pm 2,1$	$> 0,05$
HCO_3^-	$28,6 \pm 2,1$	$28,4 \pm 2,2$	$29,7 \pm 3,0$	$> 0,05$
SBE	$+5,1 \pm 1,0$	$+4,4 \pm 1,0$	$+5,3 \pm 1,3$	$> 0,05$
$s\text{O}_2$	$87,0 \pm 1,0$	$89,6 \pm 2,3$	$86,1 \pm 1,1$	$> 0,05$

Таблиця 3

Показники функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ через (56 ± 3) дні лікування із застосуванням 400 мг N-ацетилцистеїну

Показник	Контрольна група, n = 15	1-а група, n = 12	2-а група, n = 13	p
VC ex	$66,3 \pm 2,9$	$76,8 \pm 2,9$	$71,4 \pm 1,5$	
FEV_1	$47,7 \pm 3,0$	$62,2 \pm 2,3$	$52,8 \pm 2,4$	$1-2 < 0,05$
FVC	$56,9 \pm 2,8$	$74,2 \pm 3,1$	$59,6 \pm 2,4$	$1-2 < 0,05$
PEF	$60,1 \pm 3,9$	$73,3 \pm 2,0$	$68,1 \pm 3,6$	$1-2 < 0,05$
MEF_{25-75}	$28,2 \pm 2,9$	$39,5 \pm 2,5$	$33,4 \pm 1,8$	

нормалізації кашльової функції та позитивного впливу ацетилцистеїну на мукорегуляторну функцію бронхів. Підтвердженням цього може бути вірогідне зменшення проявів кашлю із $(2,6 \pm 0,2)$ до $(2,0 \pm 0,2)$ од. та виділення мокротиння протягом дня до 5,0–7,5 мл, головним чином, слизового характеру. Слід, однак, зазначити, що у хворих 2-ї групи на протязі 2-х тижнів від початку прийому препарату спостерігалось суттєве посилення кашлю $(3,8 \pm 0,4)$ та збільшення кількості мокротиння $(15,0–20,0)$ мл слизового характеру. Особлива, в цілому негативна, динаміка змін показників ФЗД спостерігалася у осіб контрольної групи — хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ. Не зважаючи на те, що на протязі цього етапу спостереження лише у 1-ї особи із 15 (6,7 %) мали місце ознаки погіршення стану, що супроводжувалось збільшенням кількості прийнятого за потребою сальбутамолу (у 2,2 рази), показники як VC, так і бронхіальної прохідності мали тенденцію до погіршення.

Дослідження показників газового складу та кислотно-основного стану крові після проведеного лікування свідчать про наявність незначних змін газового складу крові у хворих 1-ї групи та лише деяку тенденцію до покращання показників, особливо pO_2 та sO_2 , що характеризують ступінь насичення крові киснем (табл. 4).

Оцінка ступеня задишки у хворих трьох груп дозволила встановити, що у осіб 1-ї та контрольної груп вона майже не змінилася і становила, відповідно, — $(2,6 \pm 0,1)$ та $(3,1 \pm 0,2)$, а у хворих 2-ї групи невірогідно, але знизилася — $(2,8 \pm 0,1)$. Таким чином, позитивний вплив препарату на показники ФЗД обумовлений, вірогідно, поліпшенням прохідності бронхів за рахунок зменшення кількості мокротиння та покращання його фізико-хімічних властивостей і впливу препарату як антиоксидантного засобу. Втім, зазначаючи в цілому добру переносимість N-ацетилцистеїну, відсутність побічних ефектів у всіх досліджуваних, необхідно вказати на виникнення у одного хворого 2-ї групи значної продукції слизу, що супроводжувалось посиленням задишки і спонукало припинити прийом препарату на протязі 5 діб із наступним прийомом його через добу.

Динаміка змін показників ФЗД у хворих на ХОЗЛ через 4 тижні після закінчення прийому препарату не дозволила встановити вірогідних змін у жодній із груп (таблиця 5).

Однак, результати проведеного дослідження вказують на збереження позитивної динаміки змін показників ФЗД у осіб, які приймали препарат на протязі 8 тижнів. Важливим є те, що зміни показників і тенденція до їх покращання зберігається на протязі цього часу у осіб 1-ї групи (середньотяжкий перебіг ХОЗЛ). Це може бути пов'язано із тим, що N-ацетилцистеїн сприяє продукції глутатіону — важливого елементу легеневого антиоксидантного захисту, зміни якого на етапі середньотяжкого перебігу ХОЗЛ є частково зворотними і підлягають корекції. Важливими є і ступінь порушення мукоциліарного транспорту та органічні зміни слизової та основи трахеобронхіального дерева, які обумовлюючи перебіг захворювання, є менш значними при ХОЗЛ II стадії.

За період від 2-го до 3-го дослідження із спостереження вибуло 3 особи — 2 із контрольної групи та 1 — із 1-ї.

Клінічне обстеження указувало на наявність ознак загострення ХОЗЛ у 2-х хворих (13,2 %) контрольної групи (посилення гнійності мокротиння, збільшення його кількості, посилення кашлю та задишки) на протязі періо-

Таблиця 4

Показники газового складу та кислотно-основного стану крові у хворих на ХОЗЛ після лікування

Показник	Контрольна група, n = 15	1-а група, n = 12	2-а група, n = 13	P
pH	$7,41 \pm 0,01$	$7,41 \pm 0,01$	$7,41 \pm 0,02$	$>0,05$
pCO ₂	$42,2 \pm 4,2$	$40,1 \pm 1,7$	$43,9 \pm 2,1$	$>0,05$
pO ₂	$52,5 \pm 2,6$	$60,8 \pm 1,9$	$57,7 \pm 2,6$	$>0,05$
HCO ₃ ⁻	$28,4 \pm 2,0$	$25,4 \pm 2,0$	$27,7 \pm 2,9$	$>0,05$
SBE	$+4,6 \pm 1,1$	$+1,0 \pm 1,0$	$+2,5 \pm 0,6$	$>0,05$
sO ₂	$87,6 \pm 1,1$	$91,2 \pm 1,8$	$90,2 \pm 1,7$	$>0,05$

Таблиця 5

Показники ФЗД у хворих на ХОЗЛ через (28 ± 3) дні після закінчення прийому N-ацетилцистеїну (M ± m)

Показник	Контрольна група, n = 15	1-а група, n = 12	2-а група, n = 13	P
VC ex	$66,0 \pm 2,0$	$77,1 \pm 2,9$	$70,9 \pm 1,4$	$>0,05$
FEV ₁	$47,9 \pm 2,7$	$62,9 \pm 2,4$	$51,0 \pm 2,6$	$1-2 < 0,05$
FVC	$56,6 \pm 2,8$	$72,2 \pm 2,6$	$60,8 \pm 2,2$	$1-2 < 0,05$
PEF	$61,8 \pm 3,7$	$72,8 \pm 2,1$	$69,8 \pm 4,2$	$1-2 < 0,05$
MEF ₂₅₋₇₅	$30,1 \pm 2,8$	$39,7 \pm 2,7$	$34,1 \pm 2,0$	$>0,05$

ду 3-го етапу дослідження. В той же час, у хворих, які приймали N-ацетилцистеїн, загострення не реєструвалися.

За даними опитувальників підтверджено збереження ступеня задишки на рівні $(2,7 \pm 0,1)$ у контрольній групі, $(3,0 \pm 0,1)$ та $(2,8 \pm 0,1)$ у 1-ї та 2-ї групах. Таким чином, пацієнти 1-ї групи в цілому (100 %) та 93,4 % хворих 2-ї групи, оцінюючи ефективність лікування відзначили покращання свого самопочуття. При цьому не спостерігалось змін кількості негативних побічних явищ зі сторони шлунково-кишкового тракту у хворих трьох груп.

Вивчення показників якості життя за "Респіраторною анкетною клініки Святого Георгія" у середині (2 етап) та наприкінці (3 етап) дослідження дозволили зробити висновки про тенденцію до покращання фізичної активності у хворих, які приймали препарат, головним чином у пацієнтів 1-ї групи наприкінці дослідження, на відміну від осіб контрольної групи, у яких зміни фізичної активності були негативні спрямовані.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ із тяжким перебігом під впливом 8 тижневого прийому N-ацетилцистеїну спостерігається покращання показників функції зовнішнього дихання, зокрема ОФВ₁.

2. Прийом N-ацетилцистеїну у дозі 400 мг на добу приводить до стабілізації клінічного стану у пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом ХОЗЛ: підвищується фізична активність, зменшується ступінь проявів задишки.

3. N-ацетилцистеїн у дозі 400 мг на добу зменшує ймовірність розвитку загострень при тяжкому перебігу ХОЗЛ.

4. При прийомі препарату не спостерігалися ознаки небажаних явищ зі сторони шлунково-кишкового тракту, що дозволяє зробити висновок: про відсутність негативного впливу при прийомі його на протязі 8 тижнів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Синдром обструктивного сонного апное / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, М. А. Полянская и др. // К.: Принт-Экспресс, 2003. — 240 с.
2. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А. Хроническое обструктивное заболевание легких // DOCTOR. — 2004. — № 2. — С. 27–30.
3. Чучалин А. Г. Актуальные вопросы пульмонологии (Белая книга) // Русс. Мед. журн. — 2004. — № 1. — С. 53–58.
4. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review / C. Stey, J. Steurer, S. Bachmann et al. // Eur. Respir. J. — 2000. — Vol. 16. — P. 253–262.
5. Larson M. Clinical recognition of N-acetylcysteine in chronic bronchitis // Eur. Respir. J. — 1992. — Vol. 2, № 7. — P. 5–8.
6. Repine J. E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 156. — P. 341–357.
7. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / N. M. Siafakas, P. Vermeire, N. B. Preid et al. // Eur. Respir. J. — 1995. — Vol. 8. — P. 1398–1420.
8. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 38. — P. 132–136.
9. Tunek A. Possible mechanisms behind the anti-inflammatory effects on N-acetylcysteine: is metabolism essential? // Eur. Respir. Rev. — 1992. — Vol. 2, № 7. — P. 35–38.

**РОЛЬ І МІСЦЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ
В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ
ЛЕГЕНЬ СЕРЕДНЬОТЯЖКОГО І ТЯЖКОГО
ПЕРЕБІГУ****А. І. Ячник***Резюме*

Результати застосування N-ацетилцистеїну (АЦЦ 200, фармацевтична компанія "SANDOZ") у 40 хворих із середньотяжким і тяжким перебігом ХОЗЛ на протязі 8 тижнів вказують на покращання показників функції зовнішнього дихання (ОФВ₁), стабілізацію клінічного стану із підвищенням фізичної активності та зменшенням проявів задишки, зменшення ймовірності розвитку загострень при тяжкому перебігу ХОЗЛ, добру переносимість препарату.

**THE ROLE AND PLACE OF N-ACETHYL
CYSTEINE IN TREATMENT OF MODERATE
AND SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE****A. I. Yachnik***Summary*

The results of application of N-acetylcysteine (ACC-200 by SANDOZ) in 40 patients with moderate and severe COPD for 8 weeks demonstrated an improvement of spirometry indices (FEV₁), stabilization of clinical condition, improvement of physical activity and decrease of dyspnea, decrease in exacerbations frequency in patients with severe COPD and good tolerance of the medicine.