

И.Н. ТРОФИМЕНКО¹, д.м.н., М.В. ГУНОВА², Б.А. ЧЕРНЯК¹, д.м.н., профессор

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России

² Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-пассажирский» ОАО «РЖД»

БРОНХОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИДА

У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) является одной из функциональных характеристик хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и присутствует у большинства больных с этим заболеванием. БГР оказывает негативное модифицирующее влияние на эволюцию ХОБЛ, способствуя неблагоприятному прогнозу и повышенной летальности по сравнению с пациентами без гиперреактивности бронхов.

Результаты оценки влияния гликопиррония бромид (ГБ) на БГР демонстрируют выраженный бронхопротективный эффект бронхолитика. На фоне терапии ГБ отмечается снижение уровня БГР ($p < 0,05$), сопровождающееся значительным уменьшением выраженности симптомов ХОБЛ, улучшением толерантности к физической нагрузке и показателей качества жизни больных в сравнении с исходными параметрами ($p < 0,05$). Таким образом, БГР при ХОБЛ представляется важным критерием терапевтической эффективности, а снижение уровня гиперреактивности бронхов оказывает существенное клиническое влияние на течение заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная гиперреактивность, гликопиррония бромид, бронхопротективный эффект.

I.N. TROFIMENKO¹, MD, M. V. GENOVA², B.A. CHERNYAK¹, MD, Prof.

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

² Non-State Healthcare Institution Road Clinical Hospital at the station Irkutsk-Passazhirsky of JSC RZD

BRONCHOPROTECTIVE EFFECT OF GLYCOPYRRONIUM BROMIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Bronchial hyperreactivity (BHR) is one of the functional characteristics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and is present in most patients with this disease. BHR has a negative modifying effect on the development of COPD, contributing to adverse prognosis and increased mortality compared to patients without bronchial hyperresponsiveness.

The results of the evaluation of the impact of glycopyrronium bromide (GB) on BHR show a pronounced effect of the broncho-protective broncholytic. The therapy by GB results in decrease in the level of BHR ($p < 0.05$), accompanied by a significant reduction of symptoms of COPD, improves tolerance to exercise and quality of life of patients in comparison with initial parameters ($p < 0.05$). Thus, BHR in patients with COPD appears to be an important criterion of therapeutic efficacy and decrease of the level of bronchial hyperresponsiveness has a significant clinical impact on the course of the disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial Hyper-reactivity, glycopyrrolate bromide, bronchoprotective effect.

Современный уровень развития клинической медицины позволяет оказывать эффективное фармакологическое воздействие на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В настоящее время одним из основных направлений в лечении ХОБЛ является длительная бронходилатирующая терапия, позволяющая уменьшить выраженность симптомов заболевания, снизить частоту и тяжесть обострений, улучшить толерантность к физической нагрузке и показатели качества жизни больных [1]. Препаратами выбора для пациентов с ХОБЛ на сегодняшний день являются длительно действующие бронходилататоры двух классов – антихолинергические препараты и β_2 -агонисты. Накопленные за последние годы многочисленные данные подтверждают существенное положительное влияние бронходилатационной терапии на такие функциональные характеристики заболевания, как бронхиальная обструкция и легочная гиперинфляция [2–4]. Вместе с тем одной из функциональных особенностей, определяю-

щих фенотипическую принадлежность ХОБЛ, является бронхиальная гиперреактивность (БГР), присутствующая у многих больных с этим заболеванием [5, 6]. В ряде исследований показано, что БГР оказывает неблагоприятное модифицирующее влияние на эволюцию ХОБЛ, утяжеляя симптомы, увеличивая частоту обострений [7, 8] и снижая качество жизни (КЖ) больных ХОБЛ [9], что приводит к неблагоприятному прогнозу и повышенной летальности [10] по сравнению с пациентами без гиперреактивности бронхов.

До настоящего времени неизвестно, какие конкретные механизмы лежат в основе гиперреактивности дыхательных путей при ХОБЛ, однако нарушение парасимпатического контроля гладкой мускулатуры бронхиального дерева вносит свой весомый вклад. Было показано, что парасимпатическая активация является доминирующим компонентом обратимой бронхиальной обструкции при этом заболевании [11–13]. В связи с этим назначение антихолинергических препаратов при бронхообструк-

тивной патологии, характеризующейся повышенным холинергическим тонусом, рассматривается как патогенетически обоснованная терапия [14, 15].

Среди антихолинергических препаратов длительного действия до недавнего времени единственным представителем этого класса был тиотропия бромид, однако в последние годы в арсенале российской клинической практики появились новые антихолинергические препараты, в том числе гликопиррония бромид (Сибри® Бризхалер®, «Новартис»).

До настоящего времени неизвестно, какие конкретные механизмы лежат в основе гиперреактивности дыхательных путей при ХОБЛ, однако нарушение парасимпатического контроля гладкой мускулатуры бронхиального дерева вносит свой весомый вклад

Гликопирроний является селективным антагонистом мускариновых рецепторов, блокируя преимущественно активность М1- и М3-рецепторов, в меньшей степени воздействуя на М2-рецепторы. Было показано, что гликопирроний быстрее связывается с М3-рецепторами, чем другие М-холиноблокаторы, что обуславливает его более быстрое, чем у других, начало действия [23]. В клинической программе GLOW, изучавшей эффекты ГБ у пациентов с ХОБЛ, в том числе по сравнению с тиотропием, было показано, что в первый день терапии прирост ОФВ₁ через 5 минут в группе гликопиррония составил 87 мл и был достоверно выше, чем в группе тиотропия (45 мл), сохраняя эти различия через 15 минут (143 и 78 мл соответственно, $p < 0,001$ для всех показателей) [24]. Быстрое начало действия имеет важное значение для пациентов, позволяя ощутить эффект сразу после ингаляции, а ультрадлительное действие М-холинолитика позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

В ходе клинической программы были доказаны и другие клинически значимые эффекты ГБ. Наблюдалось увеличение емкости вдоха на 97–129 мл по сравнению с плацебо через 12–52 недели терапии ($p \leq 0,01$ во всех точках) [25, 26]. Остаточный объем через 3 недели терапии уменьшался в группе ГБ по сравнению с плацебо на 490 мл ($p < 0,05$). Также улучшались симптоматические показатели: транзиторный индекс одышки через 52 недели терапии ГБ повысился по сравнению с плацебо на 1,04 балла ($p < 0,001$) [25], практически наполовину уменьшалась потребность в короткодействующих бронходилататорах по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) [25, 26], а также значимо улучшалось качество жизни по сравнению с плацебо ($p = 0,004$) [25]. Значительное снижение риска развития среднетяжелых и тяжелых обострений при лечении гликопирронием по сравнению с плацебо было продемонстрировано в исследованиях длительностью 26 и 52 недели (снижение на 31% ($p = 0,023$) и 34% ($p = 0,001$) соответственно) [25, 26].

Данные объективной оценки клинической эффективности бронходилатационной терапии у больных ХОБЛ,

как упоминалось ранее, сводятся главным образом к анализу динамики показателей бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции. С учетом выраженного негативного влияния БГР на течение ХОБЛ воздействие на гиперреактивность дыхательных путей или бронхопротективный эффект бронходилататоров представляется важной конечной точкой оценки эффективности терапии ХОБЛ. В литературе представлены немногочисленные данные, подтверждающие бронхопротективный эффект различных антихолинергических препаратов у больных бронхиальной астмой [16, 17]. Кроме того, авторами было проведено исследование, демонстрирующее бронхопротективный эффект тиотропия бромида и вариабельность терапевтического ответа у больных средней тяжести ХОБЛ в зависимости от уровня реактивности бронхов [9].

В связи со сказанным целью настоящего исследования явилась оценка бронхопротективного эффекта ГБ у больных ХОБЛ и его влияние на клинико-функциональный статус пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 22 амбулаторных больных ХОБЛ средней степени тяжести, мужского пола, в возрасте от 52 до 67 лет. Диагностика ХОБЛ, включая оценку ее степени тяжести, осуществлялась на основании критериев GOLD [1]. Все пациенты, в том числе и экс-курильщики, имели индекс курения более 10 пачка/лет и для лечения ХОБЛ, как минимум в течение трех последних месяцев, использовали только короткодействующие бронходилататоры по потребности или не получали терапию. Обязательным критерием включения в исследование являлось наличие БГР, которая определялась у всех пациентов по результатам ингаляционного провокационного теста (резервуарный метод) с 0,33%-ным раствором метахолина (Pari Provotest 2, Германия) [18]. Тест прекращался при падении показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) $\geq 20\%$ от исходного значения. БГР определялась на основании значения кумулятивной дозы метахолина (провокационная доза – ПД₂₀), вызывавшей снижение величины ОФВ₁ на 20% и более от исходного показателя. ПД₂₀ рассчитывали методом линейной интерполяции по общепринятой формуле. В соответствии с протоколом метода уровень БГР расценивался как высокий при значениях ПД₂₀ $< 0,04$ мг, средний – ПД₂₀ 0,04–0,22 мг и низкий – ПД₂₀ 0,23–0,47 мг [19].

Гликопирроний является селективным антагонистом мускариновых рецепторов, блокируя преимущественно активность М1- и М3-рецепторов, в меньшей степени воздействуя на М2-рецепторы

Влияние гликопиррония на БГР изучалось в два этапа. Для оценки выраженности раннего бронхопротективного эффекта (1-й этап) уровень бронхиальной реактивности

оценивался исходно и в динамике по значению ПД₂₀ метахолина через 20 минут и 24 часа после однократного применения 50 мкг ГБ. На втором этапе у всех больных повторно анализировались показатели реактивности бронхов (ПД₂₀ для метахолина) через 3 месяца лечения ГБ (в интервале 24 ± 1 час после приема последней дозы препарата).

Интенсивность респираторных симптомов оценивалась с использованием стандартизованных шкал: дневной и ночной кашель по 5-балльной аналоговой шкале [20], одышка по 4-балльной шкале Medical Research Council (MRC). Оценка показателей легочной функции проводилась на основании результатов спирометрии (Schiller Spirovit 1, Швейцария) исходно и после 400 мкг сальбутамола. Для исследования толерантности к физической нагрузке проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) в соответствии со стандартным протоколом, который включал оценку пройденного расстояния (в метрах) и выраженность одышки в конце теста по 10-балльной аналого-визуальной шкале Борга (0 – нет одышки, 10 – максимальная одышка). Анализ КЖ проводился с помощью специализированного вопросника St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) с оценкой доменов «Симптомы», «Активность», «Влияние» и общего КЖ (сумма). Для оценки влияния ХОБЛ на жизнь пациентов анализировалась сумма баллов вопросника COPD Assessment Test (CAT).

Перечисленные выше клинико-функциональные показатели и параметры КЖ оценивались исходно и через 3 месяца лечения. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи общепринятых в медицине методов вариационной статистики. Для сравнительного анализа результатов исследования использовались критерии Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Как видно, абсолютное большинство больных продолжали курить, характеризовались избыточной массой тела (ИМТ) и частыми обострениями за последние 12 месяцев. При оценке исходного уровня реактивности дыхательных путей больных ХОБЛ медиана ПД₂₀ для метахолина

Таблица 1. Характеристика больных ХОБЛ

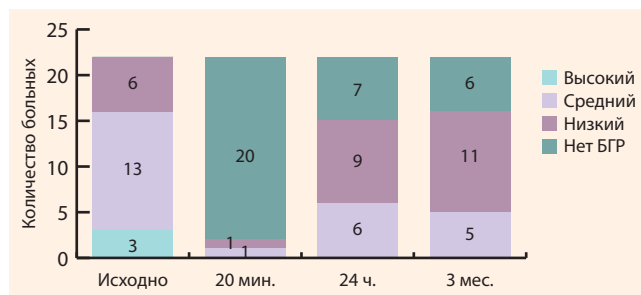
Показатель	Me (25–75)
Возраст, годы	59 (56–61)
Индекс курения, пачка/лет	34 (20–44)
Экс-курильщики, %	23
Длительность ХОБЛ, годы	8 (3–14)
ИМТ, кг/м ²	28 (25–31)
Частота обострений ХОБЛ за последние 12 месяцев	2 (1–2)

составила 0,15 (0,05–0,24) мг (Ме (25–75)). Высокий уровень БГР (ПД₂₀ < 0,04 мг) определялся у 3 больных ХОБЛ, средний (ПД₂₀ 0,04–0,22 мг) у 13 и низкий (ПД₂₀ 0,23–0,47 мг) у 6 обследованных. Уровень реактивности бронхов характеризовался существенным снижением уже через 20 минут после ингаляции 50 мкг ГБ: у 20 из 22 (90,9%) больных метахолиновый тест становился отрицательным (ПД₂₀ > 0,471 мг), у 2 больных с сохранившимися признаками БГР значения ПД₂₀ увеличились более чем в 2 раза, что указывает на значительное снижение бронхиальной реактивности. Через 24 часа после приема ГБ количество пациентов, не реагирующих на метахолин, значительно уменьшилось. Только у 7 из 22 ($p = 0,0001$, двусторонний точный критерий Фишера) обследуемых метахолиновый тест сохранялся отрицательным, однако у остальных пациентов отмечалось значительное снижение БГР по сравнению с исходным уровнем реактивности бронхов, о чем свидетельствует повышение медианы ПД₂₀ до 0,31 мг ($p = 0,0029$). При этом высокого уровня БГР не наблюдалось ни в одном случае, у 6 пациентов выявлен средний уровень БГР, у оставшихся 9 больных – низкий уровень гиперреактивности бронхов.

С учетом выраженного негативного влияния БГР на течение ХОБЛ воздействие на гиперреактивность дыхательных путей или бронхопротективный эффект бронходилататоров представляется важной конечной точкой оценки эффективности терапии ХОБЛ

Анализ уровня БГР через 3 месяца терапии демонстрирует сохранность протективного эффекта ГБ. Так, у 6 из 22 больных спустя 24 ± 1 час после приема последней дозы препарата метахолиновый тест был отрицательным (ПД₂₀ > 0,471 мг). При этом у абсолютного большинства больных (6 из 7 пациентов) с отрицательным тестом после оценки раннего протективного эффекта ГБ (спустя 24 часа после приема первой дозы препарата) через 3 месяца терапии также не выявлено БГР. У остальных пациентов сохранялось значительное снижение уровня БГР (*рис. 1*), о чем свидетельствует достоверное повышение медианы ПД₂₀ метахолина до 0,23 мг (0,12–0,47) относительно исходных величин ($p = 0,009$).

Рисунок 1. Динамика показателей реактивности бронхов в процессе терапии гликопирронием



Из представленных материалов видно, что даже однократное введение терапевтической дозы ГБ сопровождается значительным снижением уровня БГР. При этом у абсолютного большинства больных ГБ уже через 20 минут предотвращает бронхоконстрикцию в ответ на максимальную (согласно протоколу исследования) кумулятивную дозу метахолина. Такую динамику влияния препарата на уровень реактивности бронхов, вероятно всего, можно объяснить сопряженностью известного раннего бронходилатационного эффекта ГБ [21] с выраженным бронхопротективным эффектом. Выраженность бронхопротективного эффекта ГБ через 24 часа после применения первой дозы препарата заметно снижалась. Вместе с тем важное клиническое значение представляет тот факт, что снижение БГР или протективный эффект ГБ, регистрируемый в «острой» пробе, сохранялся при его ежедневном применении по меньшей мере в течение 3 месяцев, т. е. на протяжении всего периода терапии, что позволяет говорить об отсутствии эффекта тахифилаксии.

Оценка динамики показателей клинико-функционального статуса и КЖ в процессе 3 месяцев лечения показала существенную положительную динамику. В частности, снижение уровня БГР сопровождалось отчетливой тенденцией уменьшения степени одышки ($p = 0,052$), а также снижением интенсивности кашля ($p < 0,05$), особенно выраженным при его ночном характере (табл. 2).

Таблица 2. Динамика выраженности симптомов ХОБЛ в процессе терапии ГБ (Ме (25–75))

Симптомы ХОБЛ	Исходно	3 месяца	p
Одышка	2 (1–2)	1 (1–2)	0,052
Кашель днем	2,5 (2–3)	2 (1–2)	0,005
Кашель ночью	1 (0–2)	0 (0–1)	0,019

Через 3 месяца лечения отмечалось улучшение толерантности к физической нагрузке: одышка по шкале Борга уменьшилась по значению медианы с 4 (3–4) до 3 (2–3) баллов ($p = 0,002$), аналогичная тенденция прослеживалась по показателям пройденного расстояния в 6-МШТ, медиана которого возросла на 18 метров ($p = 0,177$).

Значительное влияние БГР на выраженность симптомов подтверждает корреляционный анализ. Так, между уровнем реактивности бронхов на фоне терапии, т. е. динамикой PD_{20} и изменением симптомов заболевания, определялась существенная корреляционная зависимость: r_s составил от -0,51 до -0,43 ($p \leq 0,01$ во всех случаях). Уменьшению выраженности симптомов заболевания и улучшению толерантности к физическим нагрузкам соответствует динамика показателей вопросника CAT: через 3 месяца терапии медиана суммы баллов уменьшилась с 14,8 (11,5–19,5) до 10,5 (6,5–16,0) балла ($p = 0,046$).

В отличие от динамики симптомов большинство показателей, характеризующих бронхиальную обструкцию,

Таблица 3. Динамика показателей спирометрии в процессе терапии ГБ (Ме (25–75))

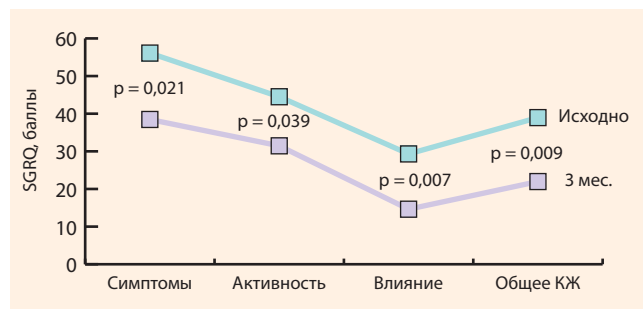
Показатели спирометрии	Исходно	3 месяца	p
ОФВ ₁ , %, до бронходилататора	57 (54–61)	62 (56–68)	0,036
ОФВ ₁ , %, после бронходилататора	65 (62–71)	67 (61–73)	0,649
ФЖЕЛ, %, до бронходилататора	86 (79–93)	91 (83–98)	0,219
ФЖЕЛ, %, после бронходилататора	93 (85–98)	95 (88–99)	0,553
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, после бронходилататора	0,56 (0,52–0,63)	0,59 (0,56–0,64)	0,217

существенно не изменилось в процессе терапии ГБ. Статистически достоверные изменения ($p < 0,05$) выявлены только для показателя ОФВ₁ до применения бронходилататора (табл. 3).

Так, прирост добронходилатационных значений ОФВ₁ и ФЖЕЛ через 3 месяца терапии в среднем составил 210 ($p < 0,05$) и 88 мл ($p > 0,05$) соответственно. Аналогичная тенденция прослеживается и при сравнении постбронходилатационных показателей: увеличение ОФВ₁ и ФЖЕЛ составило в среднем 37 и 32 мл ($p > 0,05$). Следует отметить, что корреляционный анализ не выявил достоверной зависимости между уровнем бронхиальной реактивности и показателями спирометрии. Таким образом, снижение уровня БГР сопровождается уменьшением выраженности респираторных симптомов независимо от показателей бронхиальной обструкции.

Кроме уменьшения выраженности симптомов ХОБЛ и улучшения толерантности к физическим нагрузкам, существенное клиническое влияние, которое оказывает снижение уровня БГР на течение ХОБЛ, демонстрируют изменения показателей КЖ больных. Анализ этих параметров выявил достоверное улучшение к окончанию лечебного периода по всем доменам вопросника в среднем на 13–18 баллов ($p < 0,01$) по сравнению с исходными значениями (рис. 2).

Рисунок 2. Динамика показателей КЖ в процессе терапии ГБ



Существенное влияние БГР на КЖ больных ХОБЛ подтверждается корреляционным анализом. Так, оценка взаимосвязи динамики показателей КЖ и уровня реактивности бронхов в процессе лечения ГБ выявила наибольший уровень корреляционной зависимости между общим КЖ и ПД₂₀: $r_s = -0,72$ ($p < 0,001$), значительный уровень корреляционной зависимости r_s от $-0,61$ до $-0,67$ также определен и для остальных доменов вопросника SGRQ ($p < 0,001$ во всех случаях). Учитывая специфический характер вопросника, можно утверждать о значительном негативном влиянии БГР на КЖ больных ХОБЛ независимо от сопутствующих заболеваний, которые встречаются у пациентов с этой нозологией в подавляющем большинстве случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты свидетельствуют о значительном бронхопротективном эффекте ГБ, развивающемся через несколько минут после первой ингаляции препарата и сохраняющемся через 3 месяца терапии у больных среднетяжелой ХОБЛ. Увеличение значения

ПД₂₀ на фоне применения ГБ сопровождается существенным уменьшением выраженности респираторных симптомов, улучшением толерантности к физическим нагрузкам и увеличением ОФВ₁ по сравнению с исходными значениями. Динамика показателей КЖ и вопросника SAT, тесно связанных с бронхопротективным эффектом, позволяет говорить о значительном улучшении состояния пациента и уменьшении негативного влияния заболевания на жизнь больного на фоне терапии гликопирронием.

Динамика показателей КЖ и вопросника SAT, тесно связанных с бронхопротективным эффектом, позволяет говорить о значительном улучшении состояния пациента и уменьшении негативного влияния заболевания на жизнь больного на фоне терапии гликопирронием

Гиперреактивность бронхов при ХОБЛ представляется чрезвычайно важной терапевтической мишенью, а снижение уровня БГР оказывает существенное клиническое влияние на течение заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. www.goldcopd.org.
- Deesomchok A, Webb KA, Forkert L, Lam YM, Ofir D, Jensen D et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD*, 2010, 7(6): 428-437.
- Santus P, Radovanovic D, Henchi S, Di Marco F, Centanni S, D'Angelo E et al. Assessment of acute bronchodilator effects from specific airway resistance changes in stable COPD patients. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2014, 15: 36-45.
- Chapman KR, Beeh KM, Beier J, Bateman ED, D'Urzo A, Nutbrown R et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily longacting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm. Med.*, 2014, 14: 4.
- Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*, 2011, 4: 49-53.
- Garcia-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA, Belda J, Ferrero E, Ferrer A et al. Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.*, 2009, 45(3): 133-142.
- Zanini A, Cherubino F, Zampogna E, Croce S, Pignatti P, Spanevello A. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and reversibility in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2015, 10: 1155-1161.
- Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Предикторы тяжелой одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести. *Пульмонология*, 2014, 2: 55-59.
- Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Динамика клинико-функционального статуса и показателей воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких в процессе терапии титропием. *Мед. совет*, 2015, 16: 8-13.
- Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet*, 2000, 356: 1313-1317.
- Barnes PJ. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.*, 2004, 117: 24-32.
- Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2005, 2: 297-304.
- Abad Santos F, Novalbos J, Gallego Sandín S, Gálvez Múgica MA. Regulation of bronchial tone in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): role of muscarinic receptors. *An. Med. Interna.*, 2003, 20(4): 201-205.
- Buels KS, Fryer AD. Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2012, 208: 317-341.
- Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir. Res.*, 2006, 7: 73.
- O'Connor BJ, Towse LJ, Barnes PJ. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154: 876-880.
- Blais CM, Davis BE, Cockcroft DW. Duration of bronchoprotection of the long-acting muscarinic antagonists tiotropium & glycopyrronium against methacholine-induced bronchoconstriction in mild asthmatics. *Respir. Med.*, 2016, 118: 96-101.
- Klein G, Köhler D, Bauer CP. Standardization of inhalation challenges for measuring the unspecific bronchial inhalation challenge by reservoir-method. *Pneumologie*, 1991, 45: 60-64.
- Стандартизация легочных функциональных тестов. Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. Пульмонология (приложение), 1993: 60-69.
- Gulsvik A, Refvem OK. A scoring system on respiratory symptoms. *Eur. Respir. J.*, 1988, 1: 428-432.
- Marin JM, Beeh KM, Clemens A, Castellani W, Schaper L, Saralaya D et al. Early bronchodilator action of glycopyrronium versus tiotropium in moderate-to-severe COPD patients: a cross-over blinded randomized study (Symptoms and Pulmonary function in the moRnING). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2016, 11: 1425-1434.
- Arievich H, Overend T, Renard D, Gibbs M, Alagappan V, Looby M et al. A novel model-based approach for dose determination of glycopyrronium bromide in COPD. *BMC Pulm. Med.*, 2012, 12: 74.
- Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, Kent TC, Fawcett L, Renard E, et al. The influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2012, 343: 520-8.
- Miravittles M, Beeh K-M, Altman P. Glycopyrronium for chronic obstructive pulmonary disease: evidence and rationale for use from the GLOW trials. *Clin. Invest. (Lond.)*, 2014, 4(12): 1095-1111.
- D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir. Res.*, 2011, 7(12) 156: 2-13.
- Kerwin E, Hébert J, Gallagher N et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.*, 2012, 40: 1106-1114.