

# Фармакотерапия стабильной хронической обструктивной болезни легких: клинические рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов

## Pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines of Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery

По материалам: *M. Miravittles, J.J. Soler-Cataluña, M. Calle et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. Arch. Bronconeumol. 2012; 48 (7): 247–257.*

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, treatment, guidelines.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, рекомендации.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется хронической необратимой бронхиальной обструкцией, которая в первую очередь связана с курением табака. Эта болезнь недостаточно диагностируется и сопровождается высокой заболеваемостью, летальностью и значительной нагрузкой на здравоохранение в целом [1]. ХОБЛ представляет собой сложное заболевание с крайне гетерогенными клиническими проявлениями. В рамках того состояния, которое мы называем ХОБЛ, можно выделить различные фенотипы с разными клиническими, прогностическими и терапевтическими закономерностями [2].

Испанское Министерство здоровья и социальной политики с 2009 г. в рамках Плана по качеству национального здравоохранения (SNS) и Стратегии ХОБЛ ищет способ улучшить медицинскую помощь и качество жизни больных ХОБЛ, а также снизить частоту этого заболевания. Многопрофильный коллектив Стратегии ХОБЛ [3] разрабатывает клинические рекомендации с участием всех его членов. В этом контексте по инициативе Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (SEPAR) совместно с научными обществами, участвующими в лечении ХОБЛ, и Испанского форума больных были созданы испанские рекомендации по ХОБЛ [4].

Испанские рекомендации по ХОБЛ продолжают традиции клинических рекомендаций SEPAR 2008 [5] и 2010 г. [6] и включают в себя последние достижения в диагностике, лечении и классификации степени тяжести. Испанские рекомендации по ХОБЛ также вобрали в себя последние изменения Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) [7].

В данной статье суммированы самые современные аспекты фармакологического лечения стабильной ХОБЛ. В связи с ограниченным объемом в ней не рассматриваются немедикаментозные методы лечения, а также методологические аспекты оценки качества доказательств. Эти вопросы наряду с терапией обострений ХОБЛ и ведением больных в тер-

минальных стадиях заболевания можно найти в полной версии рекомендаций.

### Клинические фенотипы ХОБЛ

ХОБЛ является очень гетерогенным заболеванием, вследствие чего не может быть охарактеризована только по одному показателю объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>). Для выделения клинических форм ХОБЛ используется такое понятие, как "фенотип" [8, 9]. Группа международных экспертов описала фенотипы ХОБЛ как "черты болезни, которые с учетом клинически значимых параметров (симптомов, обострений, ответа на лечение, скорости прогрессирования заболевания, летальных исходов) определяют различия между больными ХОБЛ" [8]. Таким образом, фенотип должен обладать прогностической ценностью для разделения больных на подгруппы с целью подбора оптимальной терапии и достижения наилучшего клинического результата [10–12].

Испанские рекомендации по ХОБЛ предлагают 4 фенотипа, требующие разного подхода к лечению: 1) больные с эмфиземой или хроническим бронхитом с редкими обострениями; 2) смешанный фенотип "ХОБЛ + бронхиальная астма (БА)"; 3) больные с эмфиземой и частыми обострениями; 4) больных с хроническим бронхитом и частыми обострениями. Определения и характеристики этих фенотипов приведены ниже. Больных с частыми обострениями следует разделять на эмфизематозный и бронхитический фенотипы.

### Определение фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями

Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями определяется как ХОБЛ с  $\geq 2$  среднетяжелыми или тяжелыми обострениями в течение года, требующими лечения системными кортикостероидами и / или антибиотиками [13]. Для того чтобы отличить новое обострение от неэффективно леченного предшествующего,

установлено, что период между обострениями должен составлять не менее 4 нед. после разрешения предыдущего обострения или не менее 6 нед. после начала обострения у больного, который не получал лечения по этому поводу [14].

Определение фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями основано на анамнезе заболевания у конкретного больного. Также было показано, что диагностика, основанная на рассказе самого пациента о клинических проявлениях обострения, достаточно надежна [15]. Фенотип с частыми обострениями подчеркивает важность расспроса больного о течении заболевания и выявления больных, имеющих показания к противовоспалительной терапии, помимо бронходилатационной. Частые обострения также могут присутствовать в любом из 3 остальных фенотипов: при эмфиземе, хроническом бронхите и смешанном фенотипе "ХОБЛ + БА".

### Смешанный фенотип "ХОБЛ + БА"

Смешанный фенотип ХОБЛ определяется как не полностью обратимая бронхиальная обструкция, которая сопровождается признаками повышенной обратимости [16, 17]. В других клинических рекомендациях такой фенотип описан как "больные ХОБЛ с выраженным астматическим компонентом" [18] или "ХОБЛ, осложненная астмой" [19].

Относительно диагностики смешанного фенотипа группа экспертов пришла к соглашению по нескольким критериям, которые изложены в табл. 1. Для диагностики этого фенотипа необходимо выявить у больного 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых [20]. Эта классификация ограничена недостатком убедительных доказательств взаимосвязи различных критериев с ответом на терапию ХОБЛ. Для валидации этих критериев требуются проспективные исследования.

**Таблица 1**  
**Большие и малые критерии для диагностики смешанного фенотипа "ХОБЛ + БА" [20]**

Большие критерии	Выраженная обратимость бронхиальной обструкции в бронходилатационном тесте (увеличение ОФВ <sub>1</sub> > 15 % и > 400 мл)
	Эозинофилия мокроты
	БА в анамнезе
Малые критерии	Высокий уровень общего IgE
	Атопия в анамнезе
	Положительный бронходилатационный тест как минимум при 2 разных исследованиях (увеличение ОФВ <sub>1</sub> > 12 % и > 200 мл)

### Фенотип эмфиземы

Фенотип эмфиземы включает в себя больных ХОБЛ с клиническим / рентгенологическим / функциональным диагнозом эмфизема с преобладанием в клинической симптоматике одышки и сниженной переносимости физических нагрузок. Больные с фенотипом эмфиземы, как правило, имеют более низкий индекс массы тела (ИМТ). Диагностика фенотипа эмфиземы не должна основываться только на

наличии эмфиземы, которая может присутствовать в любом фенотипе, даже у курильщиков без критериев ХОБЛ.

Больные с фенотипом эмфиземы обычно имеют меньше обострений, чем больные с хроническим бронхитом, но в то же время больные с эмфиземой тоже могут иметь большую частоту обострений, особенно при тяжелых формах заболевания [21]. Тяжелая эмфизема имеет неблагоприятный прогноз, т. к. сопровождается более быстрым ежегодным снижением ОФВ<sub>1</sub> [22].

### Определение фенотипа хронического бронхита

Определение хронического бронхита было дано в 1958 г. симпозиумом СІВА и подтверждено Всемирной организацией здравоохранения в 1961 г., а год спустя – Американским торакальным обществом, как наличие продуктивного кашля или откашливания мокроты в течение более чем 3 мес. в году не менее 2 лет подряд [23]. Фенотип хронического бронхита включает больных ХОБЛ, у которых хронический бронхит является превалирующим проявлением заболевания. Бронхиальная гиперсекреция при ХОБЛ сопровождается более выраженным воспалением в дыхательных путях и более высоким риском респираторных инфекций [24]. Это объясняет, почему больные с хроническим бронхитом имеют более частые обострения, чем больные без хронической продукции мокроты [25–27]. По результатам компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР), значительная часть больных с хроническим бронхитом и повторными обострениями имеют бронхоэктазы [28, 29].

### Характеристика фенотипов

Смешанный фенотип, фенотипы эмфиземы и хронического бронхита являются взаимоисключающими, и их диагностика основывается преимущественно на клинических проявлениях и выявлении диагностических критериев. Фенотип с частыми обострениями может сочетаться с любым из перечисленных фенотипов, создавая 4 фенотипические комбинации, требующие разного ведения (рис. 1) в соответствии с диагностическим алгоритмом (рис. 2).

- Тип А – ХОБЛ с эмфиземой или хроническим бронхитом с редкими обострениями;

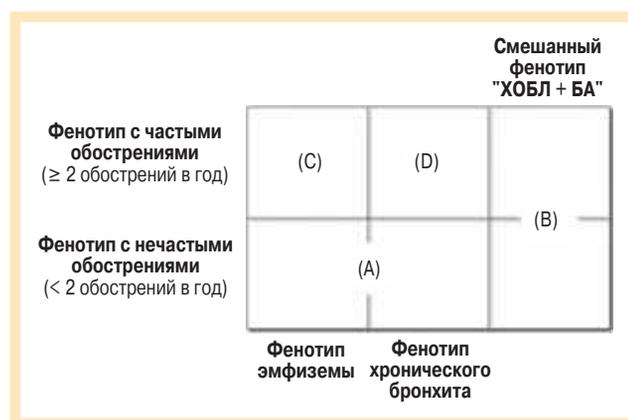


Рис. 1. Клинические фенотипы ХОБЛ

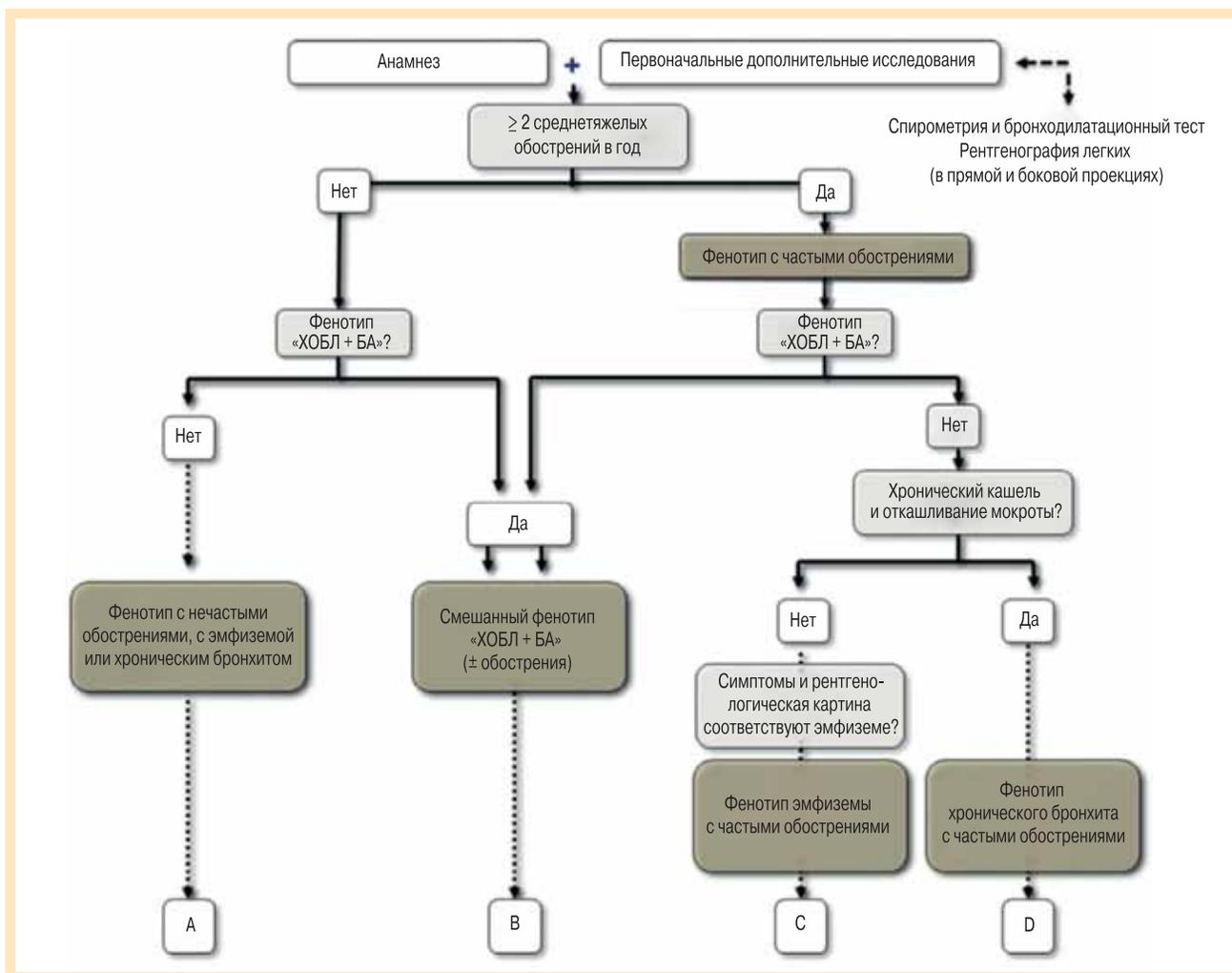


Рис. 2. Диагностический алгоритм клинических фенотипов

- Тип В – сочетание ХОБЛ и БА с частыми или редкими обострениями;
- Тип С – ХОБЛ с эмфиземой и частыми обострениями;
- Тип D – ХОБЛ с хроническим бронхитом и частыми обострениями.

#### Случаи неясного фенотипа

Возможны случаи, которые трудно отнести к одному из описанных фенотипов, т. к. они несут черты нескольких фенотипов одновременно. В таких ситуациях следует обращать внимание на наиболее выраженный синдром. Прежде всего, если такой больной переносит частые обострения, основной целью ведения должно быть их предотвращение. Во-вторых, если у больного имеются признаки смешанного фенотипа, следует лечить воспаление. У больного с хроническим бронхитом можно обнаружить эмфизему при КТ легких, но наличие кашля с мокротой является ведущим симптомом, который позволяет отнести этого больного к фенотипу ХОБЛ с хроническим бронхитом.

#### Может ли фенотип меняться?

Несмотря на то, что фенотипы, как правило, стабильны, они могут менять свои проявления либо

спонтанно, либо под влиянием лечения. Например, у больного с частыми обострениями ХОБЛ обострения могут прекратиться или у больного со смешанным фенотипом терапия может привести к исчезновению положительной реакции на бронхолитаторы и уменьшить эозинофильное воспаление. Если подобные изменения обусловлены лечением, рекомендуется продолжить ту же терапию в тех же дозировках.

#### Классификация тяжести ХОБЛ

Следуя принципам многомерной оценки, испанские рекомендации по ХОБЛ предлагают классификацию тяжести ХОБЛ, состоящую из 5 уровней, при этом основным критерием тяжести является индекс VODE и его квартили [30]. При отсутствии информации о расстоянии, пройденном в тесте с 6-минутной ходьбой, рекомендуется использовать как альтернативу индекс VODEx, но только для уровней I и II (легкая или среднетяжелая ХОБЛ) [31]. Все больные с VODEx  $\geq 5$  баллов нуждаются в определении физической толерантности для уточнения степени тяжести заболевания. Если такое исследование нельзя провести по месту наблюдения больного, он

**Таблица 2**  
**Критерии V (терминальной) стадии ХОБЛ**

Основной критерий	Дополнительные критерии
BODE $\geq$ 7 баллов + как минимум 1 из дополнительных критериев	$\geq$ 3 госпитализаций в год
	Одышка 3 или 4 балла по шкале mMRC на фоне оптимальной терапии
	Низкая физическая активность или полное ее отсутствие
	Выраженное ограничение повседневной активности
	Хроническая дыхательная недостаточность

должен быть направлен в специализированное учреждение. Согласно испанским рекомендациям, V уровень тяжести означает высокий риск летального исхода, или терминальную стадию заболевания, на которой пациенту проводится паллиативная терапия. Критерии V уровня тяжести приведены в табл. 2.

### Дополнительная оценка тяжести ХОБЛ

Многомерные показатели имеют более тесную взаимосвязь с прогнозом ХОБЛ, чем любой отдельно взятый параметр. Однако до настоящего времени отсутствуют доказательства, что лечение, направленное на эти показатели, приводит к лучшему клиническому результату, чем терапия, ориентированная на классические симптомы и легочную функцию. Кроме того, внедрение в клиническую практику показателей BODE и BODEx требует свободного обращения балльной оценки риска. Такой подход может

занимать определенное время для адаптации, в связи с этим испанские рекомендации по ХОБЛ предлагают альтернативный подход для оценки тяжести ХОБЛ, который основан на обычных данных, регистрируемых во время визита больного к врачу. Последние рекомендации GOLD (2011), хотя используют несколько другой принцип, тоже советуют многомерную оценку тяжести, которая помимо  $ОФВ_1$  включает в себя частоту обострений, симптомы (одышка) и баллы по шкале САТ (тест оценки ХОБЛ) [7].

К показателям, необходимым для осуществления такого подхода, относятся следующие: бронхиальная обструкция, оцениваемая по  $ОФВ_1$  (%); одышка, измеренная по модифицированной шкале MRC; уровень физической активности; частота госпитализаций за предшествующие 2 года. В соответствии с GOLD, пороговым значением  $ОФВ_1$ , позволяющим отнести заболевание к тяжелому или среднетяжелому течению, является 50 % [7]. Оценка одышки по модифицированной шкале MRC также соответствует тяжести болезни [32]. В нескольких исследованиях было показано прогностическое значение одышки, которое по прогнозированию летальности иногда превосходит  $ОФВ_1$  (%) [33]. Оценка физической активности также очень важна для прогноза обострений, снижения легочной функции, частоты госпитализаций и, наконец, летальности при ХОБЛ [34, 35]. Для оценки физической активности можно полагаться на ответы больного; это просто

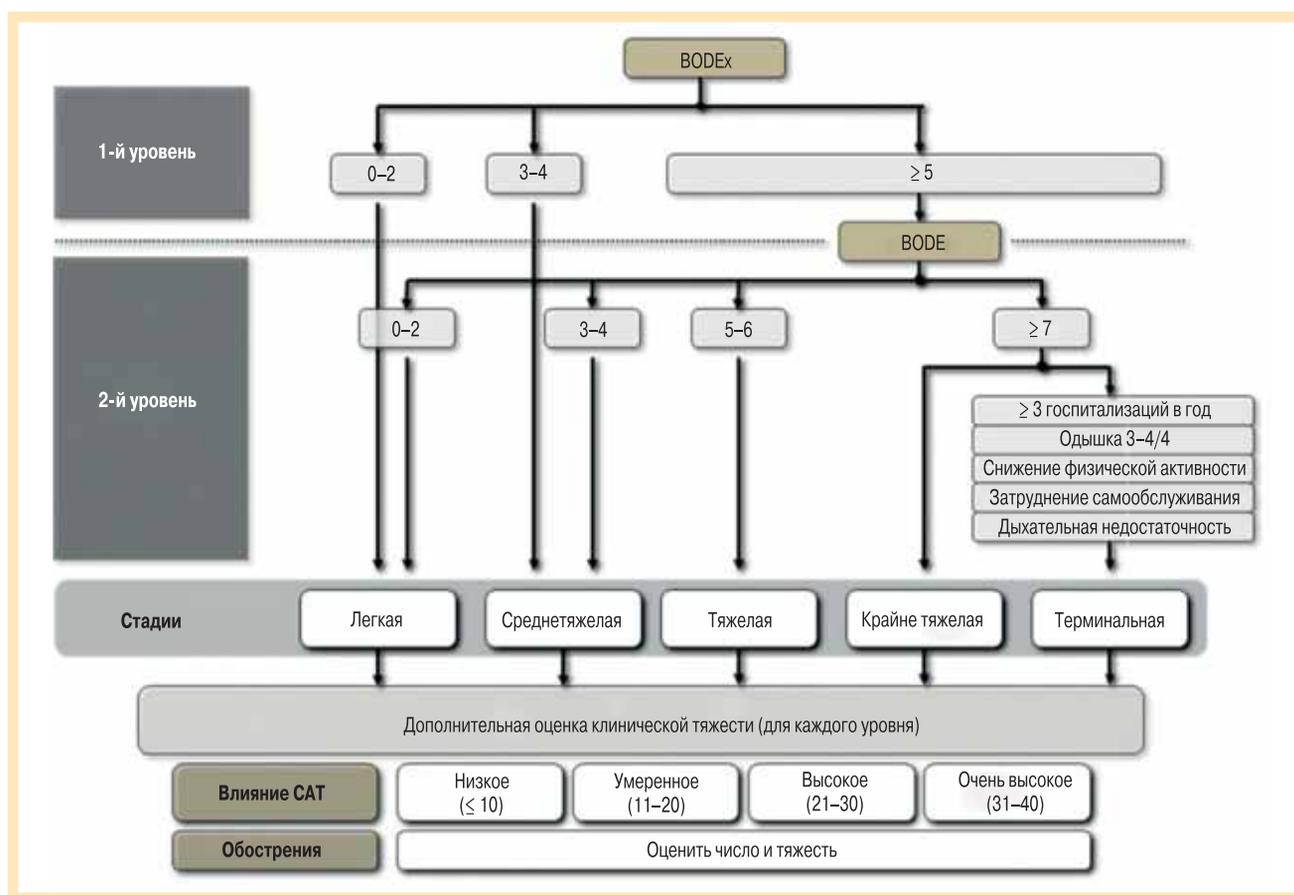


Рис. 3. Степени тяжести ХОБЛ по индексам BODE / BODEx

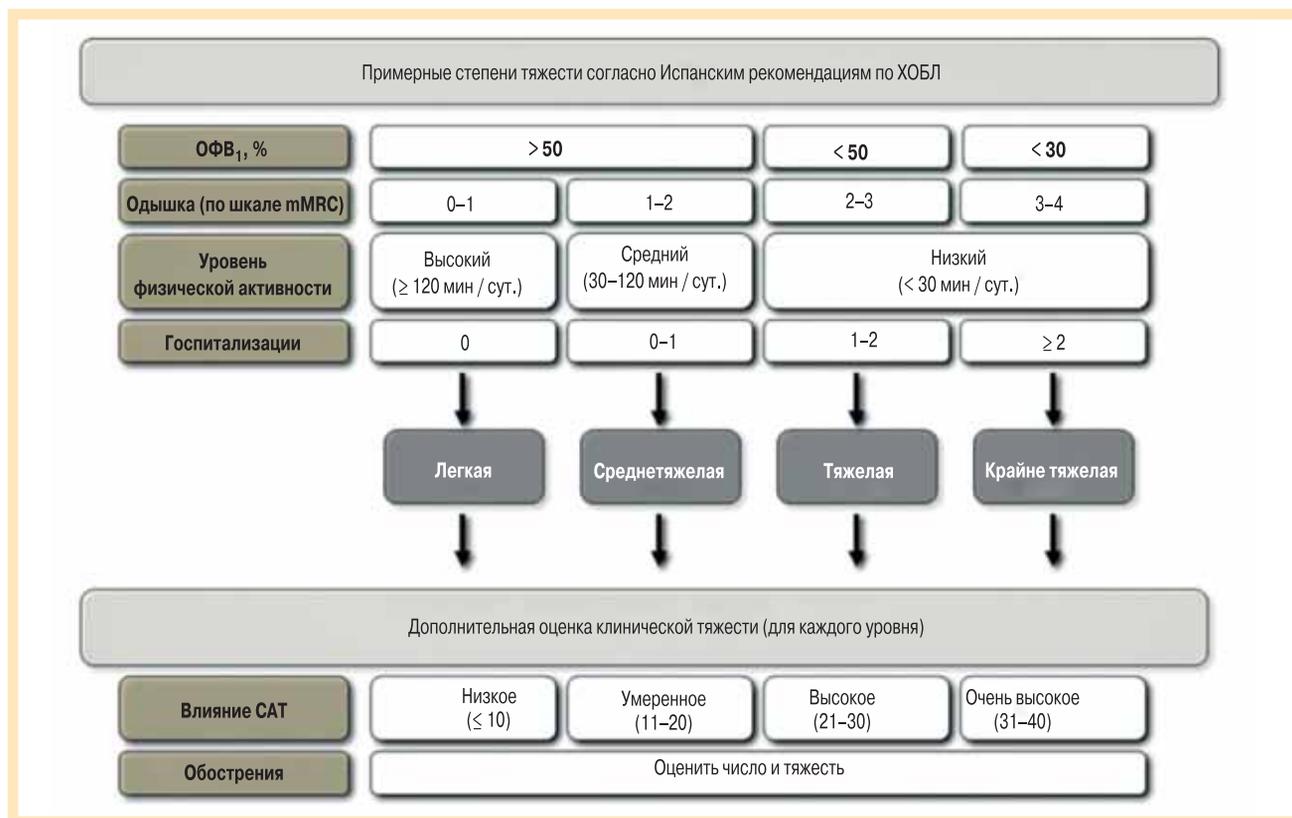


Рис. 4. Клинические стадии и критерии тяжести ХОБЛ

и доступно на любом уровне оказания медицинской помощи и хорошо прогнозирует исход заболевания (госпитализации и смерть) [34]. Для измерения физической активности авторы предлагают сосчитать в минутах длительность ежедневной активности, превышающей 3,0 MET [34] (*Metabolic Equivalent Task* – метаболический эквивалент нагрузки; 1 MET соответствует энергии, расходуемой в состоянии покоя – прим. переводчика), или длительность (в минутах) умеренной физической активности. Как и в отношении госпитализаций, было показано, что этот показатель является важным фактором риска будущей летальности у больных независимо от степени бронхиальной обструкции [37]. Кроме того, такой критерий легче запоминается пациентом. Пороговое значение приведено на рис. 3.

Следует помнить, что ни один показатель изолированно от других не может быть критерием тяжести ХОБЛ. При расчете индексов BODE или BODEx лечащий врач должен учитывать все аспекты, входящие в этот показатель, и определить тяжесть ХОБЛ в соответствии с Испанскими рекомендациями по результатам суммарной оценки всех факторов. В любом случае индексы BODE или BODEx позволят установить точную тяжесть заболевания, поэтому их использование рекомендуется в первую очередь.

Выбор терапии основан на клиническом фенотипе ХОБЛ у конкретного больного, а интенсивность лечения диктуется степенью тяжести в многомерном выражении, как было описано ранее. Тем не менее при одной и той же степени тяжести существуют другие параметры, влияющие на интенсивность ле-

чения. К ним относятся выраженность симптомов, частота и тяжесть обострений или ухудшений качества жизни, связанного со здоровьем (по вопроснику оценки тяжести ХОБЛ "COPD Assessment Questionnaire" – САТ). Вопросник САТ – стандартизованный простой и удобный в использовании вопросник, который разработан в последние годы для применения в клинической практике [38, 39]. Пока отсутствуют пороговые значения САТ, по которым можно ориентироваться при выборе доз лекарственных препаратов, хотя в GOLD (2011) рекомендуемое пороговое значение, требующее усиления терапии в связи с нарастанием тяжести, составляет 10 баллов. Для более точной оценки тяжести заболевания и его влияния на жизнь больного в настоящее время разрабатываются пороговые значения и рекомендуется валидизация вопросника ([www.catestonline.org](http://www.catestonline.org)) (рис. 4).

## Лечение стабильной ХОБЛ

### Ключевые моменты

- В основе лечения стабильной ХОБЛ лежат длительнодействующие бронходилататоры (ДДБД).
- Другие препараты, добавляемые к ДДБД, зависят от фенотипа ХОБЛ
- Лечение фенотипов с нечастыми обострениями, как с эмфиземой, так и с хроническим бронхитом, основано на комбинации разных ДДБД.
- Лечение смешанного фенотипа основано на комбинации ДДБД с ингаляционными кортикостероидами (иГКС).

- Лечение фенотипов с эмфиземой и частыми обострениями основано на добавлении иГКС и теофиллина (в зависимости от степени тяжести) к ДДБД.
- Лечение фенотипа с хроническим бронхитом и частыми обострениями основано на добавлении иГКС, ингибиторов фосфодиэстеразы-4 или муколитиков (в зависимости от степени тяжести) к ДДБД. В отдельных случаях могут назначаться антибиотики с профилактической целью.
- Особое внимание следует уделять сопутствующим заболеваниям и их максимальному контролю.

### Цели терапии

Главная цель лечения ХОБЛ состоит из следующих 3 компонентов: уменьшение хронических проявлений заболевания, снижение частоты и тяжести обострений и улучшение прогноза, при этом следует стремиться как к ближайшим, так и к отдаленным результатам (уменьшение риска обострений, замедление темпов снижения легочной функции, повышение выживаемости) [7, 40].

Существует ряд общих мер, которые актуальны для всех больных ХОБЛ. К ним относятся отказ от курения, рациональное питание, регулярная физическая активность, оценка и лечение сопутствующих заболеваний, вакцинация. Эти меры не рассматриваются в данной статье, но подробно описаны в полном тексте клинических рекомендаций.

### Лечение ХОБЛ типа А: фенотипа с эмфиземой или хроническим бронхитом с частыми обострениями

Лечение этого фенотипа включает в себя 1 или несколько бронходилататоров из разных групп. При отсутствии обострений другие противовоспалительные или муколитические препараты не назначаются.

#### Короткодействующие бронходилататоры (КДБД)

Первым шагом в лечении ХОБЛ является бронходилатация. Эффективными препаратами, позволяющими быстро устранить симптомы, являются КДБД (антихолинергические, или короткодействующие антагонисты мускариновых рецепторов (КДАМ), такие как ипратропиума бромид, и короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА), такие как сальбутамол и тербуталин) [41].

Если у пациента симптомы ХОБЛ возникают часто или присутствует ограничение физической активности и требуется частое использование КДБД, необходима регулярная терапия. В этой ситуации назначают ДДБД.

#### Длительнодействующие бронходилататоры

К ДДБД относятся длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА – сальметерол, формотерол, индакатерол) или длительнодействующие антагонисты мускариновых рецепторов (ДДАМ – тиотропиума бромид). Они являются препаратами выбора у всех

больных с персистирующими симптомами ХОБЛ, нуждающихся в регулярном лечении, поскольку эти препараты позволяют лучше контролировать симптомы и повышать качество жизни, легочную функцию и переносимость физических нагрузок, а также снижать частоту обострений [42–46]. Разные группы ДДБД отличаются друг от друга: действие одних (сальметерола и формотерола) продолжается 12 ч, других (тиотропиума и индакатерола) – 24 ч. Действие формотерола и индакатерола начинается быстро, а тиотропиума и сальметерола – более медленно. Сравнение ДДАМ и ДДБА в 2 систематических обзорах [47, 48] не выявило разницы в частоте обострений при этих вариантах лечения. Однако у больных с ОФВ<sub>1</sub> ≤ 40 % тиотропиум более эффективно уменьшал частоту обострений [47]. Недавно выполненное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) показало, что тиотропиум более эффективно, чем сальметерол, предотвращал обострения ХОБЛ у больных, имевших хотя бы 1 обострение в предшествующем году [49]. Данные о сравнительной эффективности тиотропиума и индакатерола в предотвращении обострений ХОБЛ пока отсутствуют.

#### Двойная бронхолитическая терапия

Для больных с постоянными симптомами ХОБЛ или с ограничениями физической активности, сохраняющимися даже на фоне монотерапии одним из бронходилататоров, рекомендуется комбинация бронходилататоров. Сочетание ДДБА и ДДАМ дает дополнительный функциональный эффект в виде уменьшения потребности в препаратах для быстрого купирования симптомов, улучшает клиническое состояние и качество жизни по сравнению с монотерапией [50, 51]. По этой причине 2-м шагом в лечении ХОБЛ у больных со II и выше степенью тяжести является добавление ДДБД других фармакологических групп к тем препаратам, которые пациент получал при менее тяжелом течении заболевания. При таком подходе бронхолитический эффект усиливается.

#### Теофиллины

Теофиллины являются слабыми бронходилататорами, но они добавляют дополнительный эффект к стандартной бронхолитической терапии. Эти препараты положительно влияют на силу мышц диафрагмы, функцию дыхательной мускулатуры, уменьшение "воздушных ловушек", улучшение мукоцилиарного клиренса и снижение частоты обострений [52]. Однако ограниченная клиническая эффективность и узкий терапевтический диапазон теофиллинов отодвигают их к средствам второго ряда, особенно у тяжелых больных (IV и V степень тяжести) [53].

#### Заместительная терапия $\alpha_1$ -антитрипсином

Заместительная терапия очищенным  $\alpha_1$ -антитрипсином (ААТ) рекомендуется ведущими научными обществами (Американским торакальным обществом, Европейским респираторным обществом и Испанским обществом пульмонологов и торакальных хирургов) для больных с эмфиземой легких с тяже-

лым дефицитом ААТ и гомозиготным фенотипом PiZZ либо редкими вариантами дефицита. Критерии включения и исключения четко описаны в соответствующих рекомендациях [54, 55].

Всем больным ХОБЛ, особенно с фенотипом эмфиземы, следует хотя бы однажды измерить концентрацию ААТ в сыворотке крови для исключения дефицита этого фермента.

### Лечение ХОБЛ типа В: смешанный фенотип "ХОБЛ + БА"

Вероятно, что больные со смешанным фенотипом "ХОБЛ + БА" могут классифицироваться как курящие больные с БА с частично обратимой бронхиальной обструкцией [56]. Их главной характеристикой является более выраженное, по сравнению с другими фенотипами ХОБЛ, эозинофильное воспаление, которое может быть причиной более значимого клинического и спирометрического ответа на терапию иГКС [57, 58]. Использование иГКС в комбинации с ДДБД также рассматривается как терапия выбора при I или II степени тяжести ХОБЛ для улучшения легочной функции, уменьшения респираторных проявлений и снижения частоты обострений [11, 59].

При более тяжелом течении ХОБЛ (III и IV степени тяжести) может потребоваться тройная терапия: иГКС / ДДБА + ДДАМ. Такая тройная комбинация более эффективна у больных ХОБЛ с более обратимой бронхиальной обструкцией [60]. Кроме того, показано, что тиотропиум может быть эффективным при БА [61].

При более тяжелом течении ХОБЛ (IV степень тяжести) к лечению можно добавлять теофиллин или рофлумиласт у больных с хроническим продуктивным кашлем. Специальные исследования эффективности и безопасности этих препаратов у больных ХОБЛ тяжелого течения смешанного фенотипа отсутствуют, но известна эффективность обеих групп лекарств при БА.

### Лечение ХОБЛ типа С: фенотип эмфиземы с частыми обострениями

Больные с эмфиземой могут иметь частые обострения и нуждаться в лечении, нацеленном на уменьшение частоты обострений. Первым шагом в лечении таких пациентов с I–II степенью тяжести являются ДДБД в виде монотерапии или в комбинации, которые могут уменьшить число обострений. Но у некоторых больных этого бывает недостаточно и требуется более эффективное лечение.

#### иГКС

Разные клинические рекомендации [5–7] признают эффективность иГКС у больных с частыми обострениями ХОБЛ на фоне оптимальной бронхолитической терапии. При их сочетании с ДДБД происходит существенное уменьшение числа обострений и улуч-

шение качества жизни, хотя они и не влияют на летальность больных [62–64]. Предотвращение обострений с помощью такой терапии оценивалось в большинстве исследований у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями (обструкция III или IV степени с  $ОФВ_1 < 50\%$ ), но в нескольких исследованиях участвовали больные с менее выраженными функциональными нарушениями ( $ОФВ_1 < 60\%$ ), и их результаты также подтвердили эффективность иГКС. Таким образом, представляется, что основным критерием эффективности можно считать повторные обострения, что соответствует фенотипу с частыми обострениями, а не степень бронхиальной обструкции [62]. Следовательно, иГКС могут назначаться больным со II степенью тяжести, переносящим обострения, несмотря на лечение 1 или 2 ДДБД. У больных ХОБЛ иГКС всегда следует сочетать с ДДБД. При III степени тяжести и сохранении респираторных симптомов или обострений на фоне терапии 2 препаратами (либо 2 ДДБД, либо ДДБД + иГКС) следует назначать тройную терапию (ДДАМ + ДДБА + иГКС). В нескольких опубликованных исследованиях показано, что у тяжелых больных тройная терапия оказывала более выраженное влияние на легочную функцию и уменьшение частоты обострений и госпитализаций [60, 65].

### Лечение ХОБЛ типа С: фенотип хронического бронхита с частыми обострениями

Наличие хронического продуктивного кашля является фактором, предрасполагающим к частым обострениям ХОБЛ [25]. Первым шагом в лечении таких больных с I степенью тяжести считаются ДДБД благодаря их способности снижать частоту обострений. При II степени тяжести рекомендуется двойная терапия: 2 ДДБД или ДДБД + противовоспалительный препарат (иГКС или рофлумиласт).

#### Ингибиторы фосфодиэстеразы-4: рофлумиласт

Рофлумиласт является пероральным противовоспалительным препаратом, действующим как избирательный ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Как было показано, он может предотвращать развитие обострений у больных тяжелой ХОБЛ с хроническим продуктивным кашлем и частыми обострениями [66, 67]. Таким образом, этот препарат показан больным с фенотипом хронического бронхита с частыми обострениями. Эффект сохраняется и при добавлении рофлумиласта к ДДБД (ДДБА или ДДАМ). Кроме того, препарат способствует значительному повышению  $ОФВ_1$  (на 50–70 мл больше, чем сальметерол или тиотропиум) [68, 69].

### Лечение ХОБЛ типа С: фенотип эмфиземы с частыми обострениями

Рофлумиласт и иГКС являются противовоспалительными препаратами, хотя их механизмы действия

различны. Результаты совместного назначения иГКС и рофлумиласта, полученные в РКИ, показали, что такая комбинация безопасна и что при этом рофлумиласт сохраняет свою клиническую эффективность [67]. Представляется целесообразным сочетание обоих типов противовоспалительной активности у больных ХОБЛ с высоким риском обострений, хотя у таких больных эта комбинация должна всегда дополняться ДДБД. Рофлумиласт не рекомендуется сочетать с теофилином.

### Муколитики

В 2 систематических обзорах показано, что частота обострений ХОБЛ на фоне муколитической терапии может снижаться по сравнению с плацебо [70, 71]. Однако эти результаты следует интерпретировать осторожно, т. к. выборки больных в этих исследованиях были небольшими и гетерогенными. Тем не менее аналогичные результаты были получены и в более крупном РКИ, в котором длительное применение карбоцистеина снижало частоту обострений и замедляло прогрессирование клинической симптоматики, а также улучшало качество жизни больных ХОБЛ, в отличие от плацебо [72]. Долговременное применение N-ацетилцистеина у больных ХОБЛ, согласно результатам другого клинического исследования, также уменьшало число обострений, но только у больных, не лечившихся иГКС [73]. Тем не менее этих доказательств недостаточно для выработки клинических рекомендаций по влиянию N-ацетилцистеина на больных ХОБЛ, не получавших иГКС.

Карбоцистеин может применяться как терапия 2-й линии у больных с III и IV степенью тяжести ХОБЛ и с частыми обострениями на фоне оптимальной бронхолитической терапии.

### Антибиотики при стабильной ХОБЛ

Эмпирическое назначение антибиотиков при стабильной ХОБЛ практикуется с 1960-х гг. и известно как профилактическая антибиотикотерапия. В систематическом обзоре РКИ, выполненных до 1980 г., сделан вывод, что профилактическое назначение антибиотиков дает небольшое, но достоверное уменьшение частоты обострений ХОБЛ [74]. Эти исследования проводились на плохо описанных популяциях, часто включавших больных с хроническим бронхитом без подтверждения диагноза ХОБЛ.

В последнее 10-летие выполнены хорошо спланированные клинические исследования, в которых изучалась эффективность назначения антибиотиков в стабильную фазу ХОБЛ для профилактики обострений. Эти исследования можно разделить на 2 группы: 1) исследования с использованием макролидов не только с антибактериальной, но и с противовоспалительной целью; 2) исследования с применением фторхинолонов для достижения максимальной бактериальной эрадикации.

Макролиды, назначаемые на продолжительный период в низких дозах, благодаря своей противовоспалительной и иммуномодулирующей активности [75]

значительно снижали число обострений у больных со стабильной тяжелой ХОБЛ [76–78]. Однако популяции, включенные в исследования, и дозы препаратов существенно различались, в связи с этим трудно разработать соответствующие рекомендации. Следует отметить, что в исследовании *R.K. Albert et al.* [78] показано повышение резистентности микроорганизмов к макролидам и некоторое увеличение проблем со слухом у больных, принимавших азитромицин.

Использование фторхинолонов в период стабильного течения ХОБЛ для лечения хронической инфекции дыхательных путей приводит к эрадикации бактерий в мокроте у большинства больных с тяжелой ХОБЛ, хронической бактериальной инфекцией и частыми обострениями [79]. Назначение моксифлоксацина по 5 дней в месяц каждые 2 мес. в течение года снижает частоту обострений на 45 % у больных с гнойной мокротой, присутствие которой означает наибольшую вероятность хронической бактериальной инфекции. В этом исследовании не было получено доказательств существенного повышения бактериальной резистентности [80].

Данные терапевтические подходы должны использоваться только в отдельных случаях у больных с IV степенью тяжести ХОБЛ и частыми обострениями с необходимостью назначения большого количества антибиотиков или госпитализаций в предшествующий год, несмотря на адекватное лечение ХОБЛ. Кроме того, применение данных методов лечения возможно только в специализированных центрах при клиническом, аудиологическом и биохимическом контроле (печеночные показатели), а также микробиологическом мониторинге возбудителей в мокроте с определением их чувствительности к антибиотикам.

Показаниями к длительному или циклическому лечению антибиотиками являются высокая вероятность бронхоэктазов [28, 29], при этом для контроля хронической бактериальной инфекции дыхательных путей следует соблюдать рекомендации по лечению больных с бронхоэктазами [81].

Резюме по фармакологическому лечению фенотипов и степеней тяжести представлены в табл. 3.

### Лечение в процессе наблюдения

При прогрессировании заболевания возникает необходимость наращивать терапию. Тем не менее существуют весьма ограниченные доказательства возможности уменьшения или отмены лечения при улучшении или клинической стабилизации состояния больных ХОБЛ. Эти немногочисленные доказательства положены в основу следующих рекомендаций:

1. Единственным эффективным лечением являются бронходилататоры. Таким образом, весьма вероятно, что отмена бронходилататоров или их замена на другие бронходилататоры, менее сильные или с меньшей продолжительностью действия, может ухудшить легочную функцию и / или клиническую картину [82].

Таблица 3  
Фармакологическое лечение ХОБЛ в зависимости от фенотипа  
и уровня тяжести (I–IV)

Фенотип	Степень тяжести			
	I	II	III	IV
<b>A</b> Нечастые обострения с эмфиземой или хроническим бронхитом	ДДАМ или ДДБА; КДБА или КДАМ*	ДДАМ или ДДБА; ДДАМ + ДДБА	ДДАМ + ДДБА	ДДАМ + ДДБА + теофиллин
<b>B</b> Смешанный "ХОБЛ + БА"	ДДБА + иГКС	ДДБА + иГКС	ДДАМ + ДДБА + иГКС	ДДАМ + ДДБА + иГКС (можно назначить теофиллины или ингибиторы ФДЭ-4, если откашливается мокрота)
<b>C</b> Частые обострения с эмфиземой	ДДАМ или ДДБА	(ДДАМ или ДДБА) + иГКС; ДДАМ + ДДБА; ДДАМ или ДДБА	ДДАМ + ДДБА + иГКС	ДДАМ + ДДБА + иГКС (можно добавить теофиллины)
<b>D</b> Частые обострения с хроническим бронхитом	ДДАМ или ДДБА	(ДДАМ или ДДБА) + иГКС (или ингибиторы ФДЭ-4); ДДАМ + ДДБА; ДДАМ или ДДБА	ДДАМ + ДДБА + (иГКС (или ингибиторы ФДЭ-4); (ДДАМ или ДДБА) + иГКС + ингибиторы ФДЭ-4 (можно добавить карбоцистеин)	ДДАМ + ДДБА + (иГКС или ингибиторы ФДЭ-4); ДДАМ + ДДБА + иГКС + ингибиторы ФДЭ-4 (можно добавить карбоцистеин, теофиллины или антибиотики)

Примечание: \* – в случае непостоянной (интермиттирующей) симптоматики.

- У больных со смешанным фенотипом ХОБЛ можно попытаться уменьшить дозы иГКС до минимальных эффективных, как это делается у больных БА. Таким больным не рекомендуется назначать ДДБА без иГКС.
- У больных с частыми обострениями ХОБЛ невозможно конкретизировать путь уменьшения объема терапии при стабилизации состояния. Об уменьшении объема терапии можно думать только по прошествии хотя бы 1 года без обострений. В этом случае уменьшение объема терапии должно проходить под наблюдением клинициста, начиная с отмены менее активных препаратов или препаратов с наибольшим риском побочных эффектов.
- У больных с легким или среднетяжелым течением ХОБЛ (I–II степень тяжести) без смешанного фенотипа, которые продолжают лечение высокими дозами иГКС, следует повторно оценить необходимость дальнейшего приема этих препаратов. Опубликованы исследования, в которых показано, что резкая отмена иГКС может спровоцировать обострение [83], хотя в недавно опубликованном систематическом обзоре сделан вывод, что пока недостаточно доказательств о связи обострений с отменой иГКС [84]. В любом случае показания к отмене иГКС строго индивидуальны; иГКС никогда не отменяют у больных с положительным бронходилатационным тестом или эозинофилией в мокроте, сохраняющимися на фоне терапии иГКС [85, 86]. ИГКС можно отменить больным только в стабильном состоянии, не имевшим обострений как минимум в течение 1 года, путем постепенного снижения дозы при строгом клиническом и спирометрическом контроле. Отмену иГКС никогда не проводят в зимнее время, когда частота обострений выше [86].

## Заключение

Лечение ХОБЛ в стабильную фазу претерпело важные изменения в последние годы благодаря внедрению в практику новых лекарственных препаратов и появлению новых клинических исследований и метаанализов. Эти достижения требуют от врача дифференцированного подхода к лечению в зависимости от клинических фенотипов, которые разделяют больных ХОБЛ в зависимости от ответа на терапию. Новый подход повлечет за собой серию новых клинических рекомендаций, которые пока еще не имеют высокодоказательной базы, но, как сказано в новой редакции GOLD, "недостаток доказательств эффективности какого-либо лечения – это не то же самое, что доказательства его неэффективности" [7]. Испанские клинические рекомендации по ХОБЛ были разработаны на основе лучших из существующих доказательств. В полной версии документа обсуждаются новые направления исследований, которые в будущем помогут улучшить эту ситуацию.

## Литература

- Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2006; 27: 188–207.
- Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluña J.J. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. Arch. Bronconeumol. 2012; 48: 86–98.
- Estrategia en, EPOC., del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
- Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). Arch. Bronconeumol. 2011; 47: 379–381.
- Peces-Barba G., Barbera J.A., Agustí A. et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch. Bronconeumol. 2008; 44: 271–281.

6. Grupo de trabajo de la guía de practica clinica sobre Atenciyn Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crynica (EPOC). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Toracica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC). 2010.
7. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2011 [accessed 13 March 2012]. Available from: <http://www.goldcopd.org>
8. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598–604.
9. Pistolesi M., Bigazzi F., Cestelli L. et al. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Hot Top Respir. Med.* 2010; 5: 7–11.
10. Lopez-Campos J.L. Estrategias de tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crynica: una propuesta de sistematizaciyn. *Arch. Bronconeumol.* 2010; 46: 617–620.
11. Anderson D., MacNee W. Targeted treatment in COPD: amulti-system approach for a multi-system disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 321–335.
12. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch. Bronconeumol.* 2009; 45 (5, Suppl.): 27–34.
13. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
14. Soler Cataluña J.J., Martínez Garcia M.A., Catalan Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Top Respir. Med.* 2011; 6: 7–12.
15. Quint J.K., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 501–507.
16. Gibson P.G., Simpson J.L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64: 728–735.
17. Miravittles M. The overlap syndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Top Respir. Med.* 2011; 6: 15–20.
18. O'Donnell D.E., Aaron S., Bourbeau J. et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (Suppl. B): 5B–32B.
19. Guidelines for the diagnosis and treatment of COPD / Nagai A., Aizawa H., Aoshiba K. et al. 3rd ed. Tokyo: The Japanese Respiratory Society, Medical Review Co. Ltd.; 2009.
20. Soler-Cataluña J.J., Cosío B., Izquierdo J.L. et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch. Bronconeumol.* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2011.12.009>
21. Han M.K., Kazerooni E.A., Lynch D.A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; 261: 274–282.
22. Nishimura M., Makita H., Nagai K. et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 44–52.
23. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1962; 85: 762–768.
24. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1333–1338.
25. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 1118–1128.
26. Montes de Oca M., Halbert R.J., Lypez M.V. et al. Chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur. Respir. J.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00141611>
27. Kim V., Han M.K., Vance G.B. et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD. An analysis of the COPDGene study. *Chest* 2011; 140: 626–633.
28. Patel I.S., Vlahos I., Wilkinson T.M.A. et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 70: 400–407.
29. Martínez-García M.A., Soler-Cataluña J.J., Donat Y. et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest* 2011; 140: 1130–1137.
30. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
31. Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Sánchez L. et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir. Med.* 2009; 103: 692–699.
32. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
33. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airflow obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434–1440.
34. Esteban C., Quintana J.M., Aburto M. et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 292–300.
35. García-Aymerich J., Lange P., Benet M. et al. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 458–463.
36. Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 262–272.
37. García-Aymerich J., Serra Pons I., Mannino D.M. et al. Lung function impairment. COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; 66: 585–590.
38. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 648–654.
39. Jones P.W., Brusselle G., Dal Negro R.W. et al. Properties of the COPD Assessment Test in a cross-sectional European study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 29–35.
40. Postma D., Anzueto A., Calverley P. et al. A new perspective on optimal care for patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20: 205–209.
41. Appleton S., Jones T., Poole P. et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2:CD001387.
42. Stockley R.A., Whitehead P.J., Williams M.K. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo / usual therapy: results of a meta-analysis. *Respir. Res.* 2006; 7: 147.
43. Aalbers R., Ayres J., Backer V. et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 936–943.

44. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
45. Beier J., Beeh K.M. Long-acting  $\beta$ -adrenoceptor agonists in the management of COPD: focus on indacaterol. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 237–243.
46. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al. Health outcomes following six months treatment with once daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399–404.
47. Puhan M.A., Bachmann L.M., Kleijnen J. et al. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2009; 7: 2.
48. Wilt T.J., Niewoehner D., MacDonald R., Kane R.L. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 639–653.
49. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
50. Van Noord J.A., Aumann J.-L., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 214–222.
51. Van Noord J.A., Buhl R., LaForce C. et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 1086–1091.
52. Zhou Y., Wang X., Zeng X. et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of lowdose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11: 603–610.
53. Ram F.S.F., Jardim J.R., Atallah A. et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* 2005; 99: 135–144.
54. American Thoracic Society. European Respiratory Society Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 818–900.
55. Vidal R., Blanco I., Casas F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch. Bronconeumol.* 2006; 42: 645–659.
56. Hardin M., Silverman E.K., Barr R.G. et al. The clinical features of overlap between COPD and asthma. *Respir. Res.* 2011; 12: 127.
57. Papi A., Romagnoli M., Baraldo S. et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1773–1777.
58. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 906–913.
59. Miravittles M. Arguments in favor of inhaled corticosteroids in COPD by phenotype instead of by severity. *Arch. Bronconeumol.* 2011; 47: 271–273.
60. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide / formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 741–750.
61. Peters S.P., Kunselman S.J., Nikolina Icitovic M.A. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1715–1726.
62. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–778.
63. Kardos P., Wencker M., Glaab T., Vogelmeier C. Impact of salmeterol / fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 144–149.
64. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD006829.
65. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
66. Calverley P.M.A., Sanchez-Toril F., McIvor A. et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 154–161.
67. Rennard S.I., Calverley P.M.A., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 18.
68. Fabbri L.M., Calverley P.M.A., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695–703.
69. Bateman E.D., Rabe K.F., Calverley P.M. et al. Roflumilast with long-acting b2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 553–560.
70. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a metaanalysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22: 209–221.
71. Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD001287.
72. Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebocontrolled study. *Lancet* 2008; 371: 2013–2018.
73. Decramer M., Rutten-van M.M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study. BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560.
74. Staykova T., Black P.N., Chacko E.E., Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Coch. Rev.* Published online: 21 Jan. 2009. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004105>
75. Sevilla-Sanchez D., Soy-Muner D., Soler-Porcar N. Utilidad de los macrolidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias. *Arch. Bronconeumol.* 2010; 46: 244–254.
76. Pomares X., Montyn C., Espasa M. et al. Long-termazithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Respir. Dis.* 2011; 6: 449–456.
77. Seemungal T.A.R., Wilkinson T.M.A., Hurst J.R. et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 1139–1147.

78. *Albert R.K., Connett J., Biley W.C. et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 689–698.
79. *Miravittles M., Marin A., Monsy E. et al.* Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonization in COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1066–1071.
80. *Sethi S., Jones P.W., Theron M.S. et al.* Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2010; 11: 10.
81. *Vendrell M., de Gracia J., Oliveira C. et al.* Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch. Bronconeumol.* 2008; 44: 629–640.
82. *Adams S.G., Anzueto A., Briggs Jr. D.D. et al.* Evaluation of withdrawal of maintenance tiotropium in COPD. *Respir. Med.* 2009; 103: 1415–1420.
83. *Van der Valk P., Monninkhof E., van del Palen J. et al.* Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The COPE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1358–1363.
84. *Nighat J., Nadeem N.J., Taylor S., Eldridge S.M.* Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD – a systematic review and comment on trial methodology. *Respir. Res.* 2011; 12: 107.
85. *Schermer T.R.J., Hendriks A.J.C., Chavannes N.H. et al.* Probability and determinants of relapse after discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with COPD treated in general practice. *Prim. Care Respir. J.* 2004; 13: 48–55.
86. *Liesker J.J.W., Bathoorn E., Postma D.S. et al.* Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 1853–1860.

Поступила 07.12.12  
УДК 616.24-036.12-085