

## Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия ИЗ и СР РФ, Екатеринбург

Leshchenko I.V., Esaulova N.A.

## Summary of international clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic obstructive lung disease

В докладах рабочей группы экспертов Всемирной организации здравоохранения и Национального института сердца, легких и крови "Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких" (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*) [1, 2], опубликованных в 2001 и 2003 гг., и практического руководства для врачей Российского респираторного общества "Хроническая обструктивная болезнь легких" [3] указано, что отличительная особенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — прогрессирующее течение заболевания с частично обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов риска, главным из которых является курение, протекающее с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы. "Золотым стандартом" в диагностике ХОБЛ признается спирографическое исследование, ведущая роль в котором принадлежит отношению объема форсированного выдоха за 1-ю с ( $ОФВ_1$ ) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ( $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ ) [1–3]. Авторы многочисленных международных и отечественных публикаций справедливо считают бронходилататоры препаратами 1-й линии для лечения больных ХОБЛ [1–4]. Во время ремиссии ХОБЛ предпочтение отдается пролонгированным бронхолитикам, которые назначаются больным начиная со II стадии заболевания (среднетяжелое течение). При обострении ХОБЛ рекомендуется применение бронходилататоров короткого действия независимо от стадии болезни. Что же касается применения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у больных ХОБЛ, то до настоящего времени на страницах различных клинических рекомендаций, посвященных ХОБЛ, нет единого мнения по поводу показаний к назначению иГКС и оценки их эффективности [1–4].

В 2004 г. опубликованы руководство Британского торакального общества по ХОБЛ [4] и совместные

рекомендации Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society — ERS*) и Американского торакального общества (*American Thoracic Society — ATS*) под названием "Стандарты для диагностики и лечения ХОБЛ" [5, 6].

### Вопросы эпидемиологии ХОБЛ

В основу рекомендаций легли исследования *NHANES 3*, которые проводились в США с 1988–1994 гг. среди пациентов в возрасте от 25 до 75 лет [7]. В данном исследовании установлена прямая связь с курением: среди заболевших ХОБЛ 14,2 % составляли курильщики, 6,9 % — бывшие курильщики, 3,3 % — никогда не курившие. Среди женщин курящие составляли 13,6 %, бывшие курильщицы — 6,8 % и никогда не курившие — 3,1 % [7]. У мужчин и женщин установлена одинаковая связь ХОБЛ с курением. Менее чем у 50 % обследованных ХОБЛ диагностирована после проведенной спирографии [8]. Распространенность ХОБЛ среди мужчин значительно выше, чем среди женщин, и связана с возрастом. Показано, что этим заболеванием страдают 4–6 % мужчин и 1–3 % женщин старше 40 лет [1]. Риск развития ХОБЛ связан с социально-экономическими причинами и низким уровнем жизни [9]. В будущем ожидается увеличения распространенности заболевания, не только из-за увеличения курящего населения, но и из-за роста популяции [10].

Уровень смертности при ХОБЛ очень низкий у людей младше 45 лет и существенно увеличивается с возрастом. Смертность при ХОБЛ занимает 4-е место в мире, к 2020 г. ожидается, что она будет находиться на 3-м месте [11]. Существенные изменения произошли в уровне смертности за последние 20 лет среди женщин: смертность увеличилась с 20,1 на 100 тыс. населения в 1980 г. до 56,7 на 100 тыс. в 2000 г. За эти же годы уровень смертности среди мужчин увеличился с 73,0 до 82,6 на 100 тыс. населения [8]. В экономически развитых странах матери-

альные расходы на ХОБЛ превышают затраты на бронхиальную астму (БА), 75 % из которых приходится на расходы, связанные с госпитализацией при обострении ХОБЛ [12].

## Диагностика и классификация ХОБЛ

Клинико-анамнестическими признаками ХОБЛ являются следующие симптомы:

- кашель с отделением мокроты;
- одышка;
- факторы риска (курение, профессиональные вредности, загрязнители, редко наследуемый дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина).

Наиболее важным диагностическим признаком ХОБЛ является не полностью обратимое ограничение воздушного потока. У больных старше 35 лет с вышеперечисленными симптомами необходимо проведение спирографии с бронхолитическим тестом, где отношение  $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$  после применения бронхолитика короткого действия свидетельствует о наличии у больного ХОБЛ [6–8]. Эксперты рекомендаций *ERS/ATS* приводят спирометрическую классификацию ХОБЛ [5], которая дает четкие понятия о тяжести болезни. Авторы цитируемого документа полагают, что в дополнение к контролю показателя  $\text{ОФВ}_1$  необходимо контролировать индекс массы тела (ИМТ) и выраженность одышки. ИМТ рассчитывается делением массы тела (в кг) на рост (в м<sup>2</sup>). ИМТ  $< 21 \text{ кг/м}^2$  повышает риск смертности.

В табл. 1 приведена классификация степени тяжести ХОБЛ по данным спирометрии. Обращает на себя внимание факт, что эксперты рекомендаций *ERS/ATS* по ХОБЛ справедливо считают характерным для ХОБЛ только постбронходилатационное снижение соотношения  $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$ .

Шкала одышки (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) [13]:

0 — одышка возникает только при чрезмерных физических нагрузках;

1 — отмечаются короткие эпизоды одышки при подъеме на гору или при быстрой ходьбе;

2 — одышка заставляет идти медленнее других людей одного возраста или заставляет делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной местности;

3 — одышка заставляет остановиться при ходьбе на 100 м или через несколько минут подъема;

4 — одышка возникает при одевании и раздевании и делает невозможным выход из дома.

Наиболее важным вопросом дифференциальной диагностики у больных ХОБЛ является дифференциальная диагностика ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА), которые подробно освещались в руководствах по ХОБЛ [1–6]. Одним из ведущих дифференциально-диагностических признаков ХОБЛ и БА является обратимость бронхиальной обструкции. Известно, что у больных ХОБЛ после приема бронхолитика прирост  $\text{ОФВ}_1$  составляет  $< 12\%$  и  $\leq 200 \text{ мл}$  от исходного, а у пациентов с БА он, как правило,  $> 15\%$  и  $> 200 \text{ мл}$  [1–3]. Помощь в сомнительных случаях диагностики ХОБЛ и БА могут оказать следующие признаки, идентифицирующие БА [4]:

- увеличение  $\text{ОФВ}_1$  больше чем на 400 мл в ответ на ингаляцию бронходилататором короткого действия или
- увеличение  $\text{ОФВ}_1$  больше чем на 400 мл через 2 нед. лечения преднизолоном 30 мг в сутки в течение 2 нед.

У больных с ХОБЛ показатели  $\text{ОФВ}_1$  и  $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$  в результате лечения не достигают нормальных величин.

## Лечение больных ХОБЛ вне обострения

В рекомендациях экспертов *ERS/ATS* подчеркивается, что развитие ХОБЛ можно предупредить, что это заболевание, которое необходимо лечить, и в результате лечения возможно добиться снижения темпов его прогрессирования [5, 6].

### Бронхолитические средства

В декларативных документах по ХОБЛ подтверждается ведущее значение бронхорасширяющих препаратов в лечении ХОБЛ, назначаемых по потребности или регулярно, для профилактики или уменьшения симптомов заболевания. Эксперты рекомендаций *ERS/ATS* подчеркивают, что, несмотря на различия в механизме действия бронходилататоров, самым важным является их способность вызывать расслабление мускулатуры бронхов и способствовать прохождению воздуха в легкие [5, 6]. Увеличение значения  $\text{ОФВ}_1$  может быть незначительным, но это сопровождается увеличением объема легких с уменьшением остаточного объема легких, что приводит к отсутствию развития приступа во время физической нагрузки. Разница в значениях ЖЕЛ может существенно влиять на повышение переносимости физических нагрузок [14, 15]. Этот эффект наблюдается, когда спирометрические показатели больше средних значений.

**Таблица 1**  
**Классификация степени тяжести ХОБЛ по данным спирометрии**

Степень тяжести	Постбронходилатационное соотношение $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$	$\text{ОФВ}_1$
В группе риска находятся те пациенты, которые курят или когда-то курили, с кашлевым синдромом, отделяемой мокротой и наличием одышки или семейного анамнеза		
Легкая степень тяжести	$> 0,7$	$\geq 80\%$
Средняя степень тяжести	$\leq 0,7$	$\geq 80\%$
Тяжелая	$\leq 0,7$	50–80 %
Крайне тяжелая	$\leq 0,7$	30–50 %
	$\leq 0,7$	$< 30\%$

Во всех опубликованных руководствах, посвященных ХОБЛ, антихолинергические препараты (АХП) признаны средствами выбора для лечения данного заболевания [1–5], т. к. единственным обратимым компонентом бронхиальной обструкции при ХОБЛ является холинергический тонус. Напомним, что в норме бронхи находятся под влиянием определенного парасимпатического тонуса, что выражается в их небольшом сужении, при этом проходимость бронхов не нарушается. При ХОБЛ бронхи изначально анатомически сужены, поэтому за счет изменения геометрии дыхательных путей холинергический тонус имеет большое значение для их проходимости. У больных ХОБЛ холинергический тонус увеличивает обструкцию изначально суженных бронхов, поэтому назначение АХП оказывает более выраженное воздействие на анатомически измененные бронхи, чем на нормальные. Ингаляционные АХП: ипратропиум бромид (ИБ) и тиотропиум бромид (ТБ), воздействуя на 3 типа мускариновых рецепторов, вызывают блокаду  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторов и бронходилатацию; напротив же, блокада  $M_2$ -рецепторов, сопровождающаяся усилением высвобождения ацетилхолина, вызывает противоположный эффект. Неодинаковые периоды полудиссоциации (время, за которое половина препарата отделяется от рецептора) ТБ и ИБ от различных типов мускариновых рецепторов свидетельствуют о кинетической селективности тиотропия [16]. Авторами показано, что ТБ примерно в 100 раз медленнее отделяется от  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторов, чем ИБ [16, 17]. Отделение как ТБ, так и ИБ от  $M_2$ -рецепторов происходит быстрее, чем от  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторов. Для обоих препаратов периоды полудиссоциации распределяются следующим образом:  $M_3 > M_1 > M_2$ . Более длительное действие ТБ, по сравнению с ИБ, связано с его более медленным отделением от  $M_3$ -рецепторов. Благодаря этому ТБ обладает бронхорасширяющим действием до 36 ч, что делает его идеальным препаратом для применения 1 раз в сутки [18]. Мускариновые рецепторы могут быть вовлечены в воспалительный ответ ХОБЛ. АХП предотвращают влияние ацетилхолина на высвобождение лейкотриена В<sub>4</sub> и могут уменьшать активность нейтрофилов при ХОБЛ [19]. Преимущественное влияние ТБ на  $M_3$ -рецепторы, возможно, обеспечивает его дополнительное небронхорасширяющее действие и является одним из механизмов снижения числа обострений ХОБЛ при длительном его применении. Доказано, что длительное и регулярное лечение ТБ помимо бронхолитического действия у больных ХОБЛ приводит к стабильному сокращению феномена легочной гиперинфляции и поэтому к уменьшению одышки и повышению физической работоспособности [20, 21]. Исследования последних лет, посвященные изучению ТБ при ХОБЛ, позволили установить ряд новых свойств препарата, обеспечивающих его дополнительные преимущества по сравнению с другими лекарственными средствами, применяю-

щимися для лечения больных ХОБЛ. Показано, что длительная терапия ТБ приводит к достоверно большему уменьшению числа, тяжести и длительности обострений у больных ХОБЛ, по сравнению с длительной терапией иГКС, и позволяет продлить время до 1-го обострения. Сокращение числа, тяжести и длительности обострений у больных ХОБЛ, лечившихся ТБ, приводит к достоверному уменьшению потребности в антибиотиках (АБ) и системных глюкокортикостероидах (сГКС), по сравнению с группой пациентов ХОБЛ, пользующихся ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) [22, 23].

ИБ и ТБ обладают незначительной оральной биодоступностью и минимальным системным и побочными эффектами. Они не вызывают кардиотоксического действия и при повторном применении тахифилаксии.

Говоря о побочных эффектах АХП, следует отметить, что АХП могут увеличивать риск развития прокатита и глаукомы.

К другим незначительным побочным эффектам относятся:

- сухость во рту;
- металлический вкус во рту;
- закрытоугольная глаукома (очень редкое осложнение, которое может возникать при применении больших доз препарата);

Парадоксальная бронхоконстрикция может возникнуть у больных с БА, но не у больных с ХОБЛ.

Известно четыре 1-годичных и два 6-месячных двойных слепых контролируемых исследования. ТБ 18 мкг 1 раз в день (через сухой порошковый капсульный ингалятор ХандиХалер®) сравнивали с плацебо [17] (обычное лечение, кроме других холинолитиков), ИБ 40 мкг 4 раза в день [24] и сальметеролом 50 мкг 2 раза в день [25, 26]. В ходе этих исследований, которые цитировались ранее в отечественной литературе [27, 28], доказано превосходство ТБ, по сравнению с плацебо, ИБ и сальметеролом, во влиянии на клинические симптомы, показатели спирометрии и качества жизни у больных ХОБЛ. Обращается внимание, что АХП могут улучшать дыхательную функцию в течение 3-месячного периода, по сравнению с плацебо [29].

Ценность ТБ для лечения больных ХОБЛ, особенно с тяжелым течением заболевания, увеличивается и за счет порошковой формы доставки лекарственного средства ХандиХалера®. В клинических исследованиях показано, что ХандиХалером® могут пользоваться больные со значениями ОФВ<sub>1</sub> до 16 %<sub>долж.</sub> [30]. Научить больного пользоваться ХандиХалером® несложно, причем знания сохраняются длительное время после обучения. Доказано, что пользоваться ХандиХалером® легче, чем дозированным аэрозолем [31].

Таким образом, в рекомендациях *ERS / ATS* не без оснований сказано, что ТБ улучшает качество жизни, уменьшает количество обострений и госпитализаций по сравнению с плацебо [5].

Таблица 2  
Эффективность бронхолитической терапии и иГКС при ХОБЛ

Показатель	ОФВ <sub>1</sub>	ЖЕЛ	Одышка	Качество жизни	Обострение	Способность выполнять физическую нагрузку	Прогрессирующее снижение ОФВ <sub>1</sub>	Смертность	Побочные эффекты
$\beta_2$ -агонисты к. д.	Да (A*)	Да (B*)	Да (A)	Данных нет	Данных нет	Да (B)	Данных нет	Данных нет	Иногда
ИБ	Да (A)	Да (B)	Да (A)	Нет (B)	Да (B)	Да (B)	Нет	Данных нет	Иногда
$\beta_2$ -агонисты д. д.	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (B)	Нет	Данных нет	Редко
ТБ	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (B)	Данных нет	Данных нет	Редко
иГКС	Да (A)	Данных нет	Да (B)	Да (A)	Да (A)	Данных нет	Нет	Данных нет	Иногда
Т	Да (A)	Да (B)	Да (A)	Да (B)	Данных нет	Да (B)	Данных нет	Данных нет	Выражены

Примечание: \* — уровни доказательности, разработанные National Heart, Lung and Blood Institute (США).

В табл. 2 представлены данные об эффективности бронхолитической лекарственной терапии и иГКС при ХОБЛ:  $\beta_2$ -агонистов короткого действия ( $\beta_2$ -агонистов к. д.), ИБ,  $\beta_2$ -агонистов длительного действия ( $\beta_2$ -агонистов д. д.), ТБ, теофиллинов (Т). Эффективность оценивалась по уровням доказательности (по GOLD): A, B, C, D [1]. Из табл. 2 следует, что у больных ХОБЛ бронходилататоры длительного действия, по сравнению с бронходилататорами короткого действия и иГКС, оказывают более доказанное позитивное влияние на одышку и ЖЕЛ, что подчеркивает исключительно важное значение пролонгированных бронхолитиков как препаратов 1-й линии для лечения больных со стабильным течением ХОБЛ.

Преимущество ТБ над  $\beta_2$ -агонистами д.д. (сальметеролом и формотеролом) у больных ХОБЛ установлено в нескольких исследованиях [25, 26]. В случаях недостаточного контроля над течением болезни рекомендуется комбинированное лечение бронхолитиками, которое может назначаться больным со стабильным течением ХОБЛ, начиная со средней степени тяжести (II стадия) [1–6]. Обосновано, что комбинация  $\beta_2$ -агонистов д.д. и ИБ ведет к уменьшению количества обострений, по сравнению с монотерапией [32]. Наиболее оптимальной представляется комбинация ТБ и формотерола. В настоящее время пока имеются единичные исследования, которые свидетельствуют о преимуществе комбинированного применения ТБ и формотерола, по сравнению монотерапией каждым из этих препаратов [33]. В работе *Zuwallack R.L. et al.* [34] установлено, что комбинация  $\beta_2$ -агонистов д.д. и теофиллина приводит к значительным позитивным изменениям в спирографии, по сравнению с каждым из них в отдельности. Добавление бронходилататоров длительного действия с одним механизмом действия к регулярной терапии бронходилататором длительного действия с другим механизмом действия способствует улучшению течения ХОБЛ.

Бронхолитическая терапия через небулайзер на дому проводится при необходимости назначения высоких доз бронхолитиков (тяжелое состояние больного), при отсутствии необходимого сотрудничества с больным, невозможности применения дозированных аэрозолей, при субъективном предпо-

чтении больным небулайзера. При стабильном состоянии больного не доказано преимущества между бронхолитической терапией небулизированными растворами и дозированными аэрозолями. Для уточнения необходимости ингаляционной небулайзерной терапии необходим мониторинг пикфлоуметрии в течение 2 нед. с продолжением небулайзерной терапии при наличии значительного улучшения показателей [35].

#### Ингаляционные глюкокортикостероиды

Как правило, показанием для назначения иГКС является необходимость вызвать регресс клинических симптомов и улучшить самочувствие у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ. Однако в 3-летнем исследовании было доказано, что иГКС существенно не влияют на изменение показателей ОФВ<sub>1</sub> при любой тяжести заболевания и практически не действуют на реактивность бронхов при стабильном течении ХОБЛ. Темп прогрессирующего ухудшения бронхиальной проходимости при этом не замедлялся [36–37]. В то же время, в исследовании *ISOLDE* отмечено увеличение ОФВ<sub>1</sub> в первые 3 мес. лечения флутиказоном в дозе 500 мкг 2 раза / сут. [36]. При длительном применении иГКС происходит статистически достоверное увеличение числа нейтрофилов и уменьшение числа тучных клеток в биоптатах слизистой дыхательных путей, что может явиться причиной обострения ХОБЛ инфекционного генеза. В этих работах было представлено, что чаще всего используют высокие дозы иГКС. Определено, что длительный прием иГКС больными ХОБЛ сопровождается уменьшением частоты и тяжести обострений, улучшением качества жизни [36–39].

По мнению экспертов документа *ERS / ATS*, ингаляционная терапия ГКС рассматривается в качестве дополнения к применяемым регулярно бронхолитическим препаратам длительного действия и показана больным с ОФВ<sub>1</sub> < 50 %<sub>долж.</sub> (тяжелое / крайне тяжелое течение ХОБЛ), повторными обострениями заболевания, требующими приема хотя бы 1 раз в год АБ и оральных ГКС, и проявляющимся ухудшением самочувствия [39]. При назначении иГКС необходимо убедиться, что пациент способен правильно пользоваться ингаляторами. По возмож-



Таблица 3

Медикаментозные схемы лечения больных ХОБЛ вне обострения заболевания [5, 6] с дополнениями

Степень тяжести	Лекарственные средства
Легкая	$\beta_2$ -агонист к. д. или ИБ, или комбинация $\beta_2$ -агониста к. д. и ИБ (по требованию)
Среднетяжелая	ТБ + $\beta_2$ -агонист к. д. (по требованию) или $\beta_2$ -агонист д. д. + ИБ, или комбинация $\beta_2$ -агониста к. д. и ИБ (по требованию) или ТБ + $\beta_2$ -агониста д. д. + комбинация $\beta_2$ -агониста к. д. и ИБ (по требованию) или ТБ + $\beta_2$ -агонист д. д. + Т + комбинация $\beta_2$ -агонист к. д. и ИБ (по требованию)
Тяжелая	ТБ + $\beta_2$ -агонист д. д. ± Т + ИГКС + комбинация $\beta_2$ -агонист к. д. и ИБ (по требованию) или ТБ ± Т + комбинация ИГКС и $\beta_2$ -агонист д. д. + комбинация $\beta_2$ -агониста к. д. + ИБ (по требованию)

ности необходимо рекомендовать комбинированную ингаляционную терапию.

Эффективность комбинированной терапии ИГКС и бронходилататорами длительного действия установлена неоднократно в виде уменьшения симптомов заболевания и улучшения функции легких. Наилучший эффект развивался у больных с  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ , поэтому были сделаны выводы, что комбинированная терапия в данном случае — оптимальный способ лечения (по сравнению с монотерапией) [40–43].

В табл. 3 дана медикаментозная схема лечения больных ХОБЛ вне обострения заболевания.

При комментировании схем лекарственной терапии ХОБЛ обращает на себя внимание, что ингаляционные длительно действующие бронхолитики, в частности ТБ, составляют основу лечения больных ХОБЛ со среднетяжелым и тяжелым течением. Среди короткодействующих бронхолитиков, рекомендуемых к применению "по требованию", фиксированная комбинация  $\beta_2$ -агониста к.д. и ИБ (Беродуал), обладая потенцирующим бронхолитическим действием, может применяться чаще других ситуационных бронхолитиков. Высокая клиническая и фармакоэкономическая эффективность применения комбинации  $\beta_2$ -агониста к.д. и ИБ доказана ранее в собственных исследованиях, в работах отечественных и зарубежных авторов [44–48].

Оценка эффективности терапии и качества жизни пациента

1. Помогает ли вам лечение?
2. Легко ли вы дышите в любой ситуации?
3. Можете ли вы выполнять в настоящее время ту работу, которую раньше не могли делать, или делаете ли вы ее быстрее?
4. Испытываете ли вы затрудненное дыхание при выполнении работы, которую ранее выполняли свободно?
5. Улучшился ли ваш сон?

На основании ответов пациентов ХОБЛ можно оценить эффективность лечения и состояние качества жизни пациента.

#### Некоторые другие лекарственные средства

Муколитическая / антиоксидантная терапия занимает более скромное место в лечении больных ХОБЛ, по сравнению с бронхолитическими и кортикостероидными препаратами. Регулярное использование этих препаратов существенно не влияет на легочную

функцию. В Кокрановской библиотеке имеется статья о роли данных лекарственных средств (ЛС) в уменьшении количества обострений ХОБЛ [49]. В большом проспективном исследовании установлено, что применение N-ацетилцистеина способствует снижению числа обострений ХОБЛ [50].

Вакцинация противогриппозной вакциной способна уменьшить тяжесть течения и смертность у больных ХОБЛ примерно на 50 % [51]. Пожилым больным ХОБЛ рекомендуется вакцинация, содержащая убитые или инактивированные вирусы [52]. Вакцинация антипневмококковой вакциной показана лицам с высоким риском развития пневмококковой инфекции [53].

#### Лечение больных с обострением ХОБЛ

Развитие обострений болезни является характерной чертой течения ХОБЛ и одной из частых причин обращения пациентов за медицинской помощью и госпитализации. При обострении ХОБЛ нарастает интенсивность симптоматики заболевания и ухудшается прогноз болезни.

Не существует общепринятой классификации обострения ХОБЛ. В рекомендациях экспертов ERS/ATS предлагается классификация обострения ХОБЛ, основанная на клинических проявлениях эпизодов обострения и их исходах [5, 6]:

- ступень (уровень) 1: лечение в домашних условиях;
- ступень (уровень) 2: госпитализация в стационар;
- ступень (уровень) 3: необходима респираторная поддержка.

Факторами риска развития обострения ХОБЛ [5, 6] являются:

- инфекция [54, 55]: вирусная (*Rhinovirus spp.*, *Influenza*), бактериальная (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Pseudomonas spp.*);
- вредные факторы окружающей среды;
- загрязненный воздух;
- длительная кислородотерапия;
- неэффективная легочная реанимация.

Рецидивы обострения ХОБЛ возникают в 21–40 % случаев.

Факторы риска рецидивирующих обострений ХОБЛ включают в себя следующее [56–61]:

- низкие показатели  $\text{ОФВ}_1$ ,
- увеличение потребности в бронхолитиках и ИГКС,

- предыдущие обострения ХОБЛ (> 3 в течение последних 2 лет),
- ранее проводимая антибактериальная терапия (АБТ, преимущественно ампициллином),
- наличие сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, коронарная недостаточность, почечная или / и печеночная недостаточность).

При лечении больных с обострением ХОБЛ врачом обязательно должны быть оценены следующие обстоятельства: степень тяжести ХОБЛ, наличие сопутствующей патологии и тяжесть предыдущих обострений.

Диагностика обострения ХОБЛ основывается на определенных клинических и диагностических критериях (табл. 4).

Стандартная терапия обострения ХОБЛ включает в себя применение бронхолитиков, кортикостероидов, антибиотиков. Продолжительность лечения составляет 2–4 нед. Этот критерий используется для оценки эффективности лечения. Другие критерии эффективности лечения обострения ХОБЛ включают в себя оценку периодов ремиссии болезни и их длительность, количество госпитализаций, визитов к врачу, число дней нетрудоспособности, оценку качества жизни.

#### Лечение больных с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях (ступень 1) [1–6]

1. Образование больных. Необходимо проверить технику применения ингаляторов и спейсера.
2. Применение  $\beta_2$ -агонистов к.д. и / или ИБ, и / или комбинации  $\beta_2$ -агонистов к.д. и ИБ при помощи

спейсера — 2–4 дозы, или небулайзера — 2 мл — по требованию;

- если больной не получал ранее, обсудить вопрос о назначении  $\beta_2$ -агонистов д.д. [62, 63].
3. Глюкокортикостероиды (доза может изменяться):
    - преднизолон 30–40 мг / сут. внутрь в течение 10–14 дней [64, 65];
    - обсудить возможность назначения иГКС [66] (в зависимости от тяжести течения ХОБЛ — *прим. автора*).

4. АБ могут быть использованы у больных при появлении гнойной мокроты и / или увеличении ее количества [54, 56, 67, 68]. Выбор АБ может основываться на результатах локальных бактериологических исследований мокроты.

Применяются амоксициллин, ампициллин (парентерально — *прим. автора*), цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксима аксетил), доксициклин, макролиды [69, 70] (азитромицин, кларитромицин). При отсутствии эффекта от первоначально назначенной АБТ рекомендуется амоксициллин / клавуланат [70] (в частности при локальной распространенности  $\beta$ -лактамаз), респираторные фторхинолоны [71, 72] (левофлоксацин, моксифлоксацин).

#### Лечение больных с обострением ХОБЛ в стационарных условиях

Существует всего несколько клинических исследований, в которых авторы пытались объективно оценить критерии госпитализации больных с обострением ХОБЛ. Основными показаниями к госпитализации являются тяжелая гипоксемия и гиперкап-

**Таблица 4**  
**Клинические признаки и объем диагностического обследования при обострении ХОБЛ [5, 6]**

	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3
<b>Анамнез заболевания</b>			
Сопутствующая патология*	+	+++	+++
Частые обострения	+	+++	+++
Степень тяжести	Легкая / средняя	Средняя / тяжелая	Тяжелая
<b>Физикальные данные</b>			
Гемодинамика	Стабильная	Стабильная	Стабильная/нестабильная
Участие дыхательной мускулатуры, тахипноэ	Нет	++	+++
Сохранение симптомов после проведения терапии	Нет	++	+++
<b>Диагностические исследования</b>			
Сатурация кислорода	Да	Да	Да
Газы крови	Нет	Да	Да
Рентгенография грудной клетки	Нет	Да	Да
Анализ крови**	Нет	Да	Да
Определение концентрации ЛС в сыворотке крови***	При необходимости	При необходимости	При необходимости
Окраска мокроты по Граму и бактериологическое исследование мокроты	Нет****	Да	Да
ЭКГ	Нет	Да	Да

Примечание: + — маловероятно; ++ — вероятно; +++ — очень вероятно; \* — сопутствующие заболевания, которые утяжеляют обострение ХОБЛ (ИБС, сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная или / и печеночная недостаточность); \*\* — анализы крови включают в себя клинический анализ, определение электролитов, почечные и печеночные пробы; \*\*\* — определяется, если больной принимает теофиллины, варфарин, карбамазепим, дигоксин; \*\*\*\* — определяется, если больной принимает АБ.

ния. К группе высокого риска для госпитализации относятся предыдущие вызовы СМП в течение 7 дней, количество доз небулизированных бронхолитиков, использование дома ингаляций кислорода, прием аминофиллина, ГКС, АБ [73, 74].

Показания для госпитализации больных с обострением ХОБЛ [5, 6]:

- больные с высоким риском и тяжелыми сопутствующими заболеваниями (пневмония, аритмия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная и / или печеночная недостаточность);
- резистентность к ранее проводимой амбулаторной терапии;
- усиление одышки;
- нарушение сна из-за усиления симптомов;
- гипоксемия;
- гиперкапния;
- нарушение сознания;
- невозможность пациента обслуживать себя;
- неуточненный диагноз.

### Лечение госпитализированных больных с обострением ХОБЛ (ступень 2) [1–6]

1. Бронходилататоры:  $\beta_2$ -агонисты к.д. и / или ИБ, и / или комбинации  $\beta_2$ -агонистов к.д. и ИБ при помощи спейсера — 2–4 дозы, или небулайзера — 2 мл — по требованию [62, 63].
2. Ингаляции кислорода, если насыщение крови кислородом ( $\text{SatO}_2$ ) < 90 %.
3. Глюкокортикостероиды:
  - преднизолон 30–40 мг / сут. внутрь в течение 10–14 дней [64, 65];
  - при невозможности приема ГКС внутрь назначается эквивалентная доза ГКС внутривенно до 14 дней;
  - возможно назначение иГКС через дозированный ингалятор или небулайзер [66].
4. АБ могут быть использованы у больных при появлении гнойной мокроты и / или увеличении ее количества [54, 56, 67, 68]. Рекомендуется выбор АБ основывать на результатах локальных бактериологических данных.

Применяются амоксициллина / клавуланат [70], респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) [71, 72].

При подозрении на *Pseudomonas spp.* и / или другие *Enterobacteriaceae spp.*, рассматривается вопрос о назначении комбинированной АБТ с активностью против *Pseudomonas spp.* (ципрофлоксацин, цефтазидим и другие АБ с активностью против *Pseudomonas spp.*) [54].

Показания для лечения больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1–6]:

- угроза развития острой дыхательной недостаточности или ее наличие;
- полиорганная дисфункция (шок, почечная, печеночная недостаточность, нарушение сознания);

- гемодинамические нарушения;
- прогрессирующее снижение  $\text{PaO}_2$  (< 55 мм рт. ст.), повышение  $\text{PaCO}_2$  (> 45 мм рт.ст.), несмотря на оксигенотерапию.

### Лечение пациентов с обострением ХОБЛ в условиях ОРИТ (ступень 3) [1–6]

1. Оксигенотерапия.
2. Вентиляционная поддержка (инвазивная или неинвазивная).
3. Бронходилататоры:  $\beta_2$ -агонисты к.д. и / или ИБ, и / или комбинации  $\beta_2$ -агонистов к.д. и ИБ при помощи спейсера — 2–4 дозы, или через небулайзер — 2 мл — каждые 2–4 ч.
4. Возможно применение  $\beta_2$ -агонистов д.д.
5. Глюкокортикостероиды:
  - преднизолон 30–40 мг / сут. внутрь в течение 10–14 дней [64, 65];
  - при невозможности приема ГКС внутрь назначается эквивалентная доза ГКС внутривенно до 14 дней;
  - возможно назначение иГКС через дозированный ингалятор или небулайзер [66].
6. АБ. Рекомендуется выбор АБ основывать на результатах локальных бактериологических данных.

Применяются амоксициллина / клавуланат [70], респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) [71, 72].

При подозрении на *Pseudomonas spp.* и / или другие *Enterobacteriaceae spp.* рассматривается вопрос о назначении комбинированной АБТ с активностью против *Pseudomonas spp.* (ципрофлоксацин, цефтазидим и другие АБ с активностью против *Pseudomonas spp.*) [54].

Обращает на себя внимание то, что, в отличие от Федеральной программы по ХОБЛ [3], в схемах АБТ больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар и в ОРИТ, отсутствуют цефалоспорины II–III генераций, за исключением цефалоспорины с антисинегнойной активностью [5, 6].

### Вентиляционная поддержка

Несколько контролируемых исследований установили преимущество неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) [75–77]. Данные выводы были сделаны на основе длительности пребывания в стационаре, смертности, частоты интубаций.

Показания для неинвазивной искусственной вентиляции легких [1–6]

1. Тяжелая одышка с участием вспомогательных мышц и парадоксальным движением передней брюшной стенки.
2. Частота дыхания > 25 / мин.
3. Ацидоз ( $\text{pH}$  < 7,35) и гиперкапния ( $\text{PaCO}_2$  > 45 мм рт. ст.).



# ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

## Беродуал®Н

комбинированный бронхолитик

**Потенцированный эффект,**  
превосходящий по силе и продолжительности  
действия монокомпонентные препараты

**Безопасный клинический профиль**  
за счет снижения дозы симпатомиметика

**Расширенный спектр применения,**  
включающий бронхиальную астму, хроническую  
обструктивную болезнь легких (ХОБЛ)  
либо их сочетание у одного больного

**Возможность применения у больных**  
с сопутствующей сердечно-сосудистой  
патологией



Регистрационный номер: П № 013015/01-2001  
Состав: 10 мл ингаляционной дозы содержит действующее вещество:  
ипратропия бромид – 20 мг, фенотерол гидробромид – 50 мг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ»:

119048, Москва, ул. Дonsкая 29/8, стр. 1  
тел: +7 095 411 78 01  
факс: +7 095 411 78 01  
E-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com

 **Boehringer  
Ingelheim**



Показаниями для искусственной вентиляции легких (ИВЛ) являются [1–6]:

1. Неэффективность НВЛ или отказ больного от НИВЛ.
2. Остановка дыхания, нарушение сознания.
3. Тяжелая одышка с участием вспомогательных мышц и парадоксальным движением передней брюшной стенки.
4. Частота дыхания  $> 35$  / мин.
5. Тяжелая гипоксемия ( $\text{PaO}_2 < 40$  мм рт.ст.).
6. Тяжелый ацидоз ( $\text{pH} < 7,25$ ).
7. Гипотония, нарушения сердечного ритма.
8. Наличие осложнений (тяжелая пневмония, обширный пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии).

Критерии выписки больных с ХОБЛ из стационара [1–6]:

- возвращение симптомов заболевания к исходным симптомам вне обострения (включая нормальный образ жизни);
- стабильные показатели гемодинамики;
- нормализация оксигенации крови;
- минимальная суточная потребность в короткодействующих бронхолитиках по требованию;
- способность пациентов долечиваться амбулаторно;
- пациенты способны спать и принимать пищу без одышки;
- прекращенная парентеральная терапия в течение 12–24 ч;
- пациент понимает и может самостоятельно продолжать лечение;
- у пациента имеются условия для дальнейшего наблюдения и лечения дома.

Больные, которые однажды побывали в ОРИТ, в т. ч. находившиеся на искусственной вентиляции легких, переводятся в группу риска неблагоприятного прогноза ХОБЛ. Эти пациенты нуждаются в наблюдении медицинским персоналом в течение последующих 4 нед. после выписки. Во время наблюдения за больными осуществляется следующие мероприятия:

- оценка изменения симптомов заболевания;
- оценка необходимости в кислородотерапии;
- дополнительное обследование, если в предыдущий раз были выявлены какие-то нарушения или отклонения;
- дополнительное разъяснение различных методов лечения.

## Профилактика обострения ХОБЛ

В настоящее время получены многочисленные доказательства того, что отказ от курения, вакцинация против гриппа и оптимальная бронхолитическая терапия и ГКС в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами д.д. (при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ) обуславливают снижение частоты и степени тяжести обострений ХОБЛ.

## Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute: April 2001. NIH Publication No. 2701. 1–100.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute: update 2003 ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).
3. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. (Федеральная программа.) Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.; 2004.
4. NICE Guideline №12. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Thorax 2004; 59 (suppl. 1): 1–232.
5. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Guideline ATS, ERS 2004. [www.thoracic.org/COPD](http://www.thoracic.org/COPD).
6. Celli B.R., MacNee W., and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS-position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23 (6): 932–946.
7. Mannino D.M., Gagnon R.C., Petty T.L., Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1683–1689.
8. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance — United States, 1971–2000. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2002; 51: 1–16.
9. Vestbo J., Prescott E., Lange P., and the Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1530–1535.
10. Prescott E., Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54: 737–741.
11. Murray C.J.L., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498–1504.
12. Sullivan S.D., Ramsey S.D., Lee T.A. The economic burden of COPD. Chest 2000; 117: 5S–9S.
13. Mahler D.A., Rosiello R.A., Harver A. et al. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements on respiratory sensation in obstructive airway disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135: 1229–1233.
14. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 542–549.
15. Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 967–975.
16. Disse B., Speck G., Rominger K. et al. Tiotropium (Spiriva™): Mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci. 1999; 64: 457–464.
17. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic

- obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
18. On L.S., Boonyongsunchai P., Webb S. *et al.* Function of pulmonary neuronal m<sup>2</sup> muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1320–1325.
  19. Profita M., Giorgi R., Sala A. *et al.* Muscarinic receptors, leukotriene B<sub>4</sub> production and neutrophilic inflammation in COPD patients [abstract 264]. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 20s.
  20. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743–1748.
  21. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F *et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
  22. Dusser D., Bravo M.-L., Iacono P., on Behalf of the MISTRAL Study Group. Tiotropium reduces COPD exacerbations: the MISTRAL study [abstract 3203]. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 513s.
  23. Dusser D., Bravo M.-L., Iacono P., on Behalf of the MISTRAL Study Group. Tiotropium reduces health resource utilization associated with COPD exacerbations [abstract 3204]. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 513s.
  24. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. *et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
  25. 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.
  26. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. *et al.* A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium and salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47–55.
  27. Синопальников А.И. Тиотропия бромид — новый антихолинергический препарат длительного действия. *Рус. мед. журн.* 2003; 22 (194): 1256–1261.
  28. Фисенко В.П. Тиотропия бромид (Спирива) — новый М-холиноблокатор для лечения хронических обструктивных болезней легких. *Пульмонология* 2003; 4: 100–104.
  29. Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. *et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–965.
  30. Chodosh S., Flanders J. S., Kesten S. *et al.* Effective delivery of particles with the HandiHaler® dry powder inhalation system over a range of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity. *J. Aerosol Med.* 2001; 14 (3): 309–315.
  31. Dahl R., Backer V., Ollgaard B. *et al.* Assessment of patient performance of the HandiHaler® compared with the metered dose inhaler four weeks after instruction. *Respir. Med.* 2003; 97: 1126–1133.
  32. van Noord J.A., de Munck D.R., Bantje T.A. *et al.* Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 878–885.
  33. van Noord J.A., Aumann J., Janssens E. *et al.* Comparison of once-daily tiotropium, twice-daily formoterol and the free combination once-daily, in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A320.
  34. Zuwallack R.L., Mahler D.A., Reilly D. *et al.* Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 1661–1670.
  35. Boy J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. *et al.* European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 228–242.
  36. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. *et al.* Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
  37. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. *et al.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
  38. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
  39. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. *et al.* Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
  40. Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. *et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
  41. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. *et al.* Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: (8): 1084–1091.
  42. Lyseng-Williamson K.A., Keating G. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Med.* 2002; 1 (4): 273–283.
  43. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. *et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
  44. Лещенко И.В., Лившиц В. Р., Романовских А.Г. и др. Вопросы фармакоэкономики при лечении хронического обструктивного бронхита. *Тер. арх.* 2002; 3: 38–40.
  45. Лещенко И.В. Значение бронхорасширяющей терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum* 2004; 6 (10): 738–742.
  46. Шмелев Е.И., Хмелькова Н.Г., Абукириков А.Ф. Применение небулайзера при лечении беродуалом больных с обострением хронического обструктивного бронхита. *Тер. арх.* 2000; 3: 26–28.
  47. Cochrane G.M. Compliance with nebulized therapy. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7 (51): 383–384.
  48. Smaldone G.C. Current performance of nebulizers. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7 (51): 380–382.
  49. Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001287.
  50. Poole P., Black P. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Br. Med. J.* 2001; 322: 1271.
  51. Nichol K.L., Baken L., Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 397–403.

52. Nichol K.L., Mendelman P.M., Mallon K.P. et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 1999; 282: 137–144.
53. Nichol K.L., Baken L., Wuorenma J., Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccinations of elderly persons with chronic lung disease. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2437–2447.
54. Adams S.G., Anzueto A. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Sem. Respir. Infect.* 2000; 15: 234–247.
55. Fagon J.Y., Chastre J. Severe exacerbations of COPD patients; the role of pulmonary infections. *Sem. Respir. Infect.* 1996; 11: 109–118.
56. Miravittles M., Guerrero T., Mayordomo C. et al. EOLO study group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistics regression analysis. *Respiration* 2000; 67: 495–501.
57. Adams S.G., Melo J., Luther M., Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345–1352.
58. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. for the DAFNE Study Group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
59. Aaron S.D., Vandermeheen K.L., Clinch J.J. et al. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest* 2002; 121: 688–696.
60. Janson D.I. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002; 122: 1633–1637.
61. Grossman R., Mukherjee J., Vaughan D. et al. The Canadian Ciprofloxacin health economic study group. A 1-year community based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 131–141.
62. Emerman C.L., Cydulka R.K. Effect of difficult albuterol dosing regimens in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive disease. *Ann. Emerg. Med.* 1997; 29: 474–478.
63. Turner M.O., Patel A., Ginsburg S. et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1736–1744.
64. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 345: 456–460.
65. Thompson W.H., Nielson C.P., Carvalho P. et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 407–412.
66. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
67. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
68. Saint S.K., Bent S., Vittinghoff E. et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *J.A.M.A.* 1995; 273: 957–960.
69. Swanson R.N., Lainez-Ventosilla A., De Salvo M.C. et al. Three-day azithromycin 500 mg q.i.d. vs 10-day clarithromycin 500 mg b.i.d. for acute exacerbation of chronic bronchitis in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: A269.
70. Anzueto A., Fisher C.L., Busman T. et al. Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin/clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2001; 23: 72–86.
71. Gotfried M.H., De Abate A., Fogarty C. et al. Comparison of 5-day, short course gatifloxacin therapy with 7-day gatifloxacin therapy and 10-day clarithromycin therapy for acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2001; 23: 97–107.
72. Wilson R., Kubin R., Ballin I. et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44: 501–513.
73. Kessler R., Faller M., Fourgaut G. et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 158–164.
74. Garcia-Aymerich J., Monso E., Marrades R. et al. Risk factors for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1002–1007.
75. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 283–291.
76. BTS Guideline. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Standards of Care Committee. *Thorax* 2002; 57: 192–211.
77. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliot M., Ram S.F. Non invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J* 2003; 326: 185–189.

Поступила 15.06.05  
© Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., 2005  
**УДК 616.24-036.12-07-08**