

Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений. Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества (часть 2-я)*

По материалам: Criner G.J., Bourbeau J., Diekemper R.L. et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015; 147 (4): 895–942.

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и летальности в США и в мире. Обострения ХОБЛ (периодическое усиление кашля, одышки и продукции мокроты) вносят серьезный вклад в снижение легочной функции, качества жизни, повышение потребности в неотложной помощи и госпитализациях, а также в стоимость лечения больных. В последние десятилетия выполнены исследования, по результатам которых существенно углубилось понимание патогенеза ХОБЛ и расширились терапевтические возможности. Накоплен также большой объем публикаций по предотвращению обострений ХОБЛ. **Материалы и методы.** Для разъяснения важности предотвращения обострений ХОБЛ Американской коллегией торакальных врачей (American College of Chest Physicians – CHEST) и Канадским торакальным обществом (Canadian Thoracic Society Guideline – CTS) разработаны совместные Клинические рекомендации, в которых описан существующий сегодня подход к профилактике обострений ХОБЛ. Выделены 3 основных клинических проблемы профилактики обострений ХОБЛ на основе принципов PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome – Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исходы) – немедикаментозное лечение, ингаляционная и пероральная терапия. Использована общепринятая система отбора соответствующих клинических исследований и оценки класса рекомендаций. **Результаты.** Особенность Клинических рекомендаций по профилактике обострений ХОБЛ заключается не только в их тематике, но также в том, что они стали первым результатом сотрудничества 2 крупных торакальных обществ Северной Америки. Намерение Надзорного комитета по созданию клинических рекомендаций CHEST в сотрудничестве с Клинической ассамблеей по ХОБЛ CTS заключается в том, чтобы на основе систематического обзора и критической оценки опубликованной литературы, сделанных клиническими экспертами и исследователями в области ХОБЛ, разработать клинические рекомендации с целью помочь клиницистам в ведении пациентов с этим заболеванием. **Заключение.** В данных Рекомендациях содержится современный доказательный анализ опубликованных результатов рандомизированных контролируемых исследований по профилактике обострений ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, доказательная медицина, клинические рекомендации.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-267-291

Therapeutic strategy to prevent acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines of American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline (Part 2)

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important cause of morbidity and mortality worldwide. An acute exacerbation of COPD greatly contributes to worsening lung function, impairment in quality of life, need for urgent care, and use of medical utilities. Last decade, our understanding of the pathogenesis and treatment of COPD has significantly improved. The guideline accumulated recent information about the prevention of acute exacerbations of COPD. **Methods.** The American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society developed evidencebased guideline to describe the current knowledge on the prevention of acute exacerbations in a clinically useful manner. The PICO approach (population, intervention, comparator, and outcome) was used which involved nonpharmacologic therapies, inhaled therapies, and oral therapies. To select the most appropriate studies, to extract evidencebased data and to grade the level of evidence, evidencebased document assessment tools were applied. **Results.** The guideline was designed as a systematic review and critical evaluation of the published literature by clinical experts and researchers in the field of COPD and recommendations were developed to help clinicians in their management of the patient with COPD. **Conclusion.** This guideline provides an up-to-date, rigorous, evidencebased analysis of current randomized controlled trials on the prevention of COPD exacerbations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations, evidencebased document, guideline.

Для разъяснения важности предотвращения обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) Американской коллегией торакальных врачей (American College of Chest Physicians – CHEST) и Канадским торакальным обществом (Canadian Thoracic Society Guideline – CTS) разработаны совместные Клинические рекомендации, в которых описан

существующий сегодня подход к профилактике обострений ХОБЛ. На основе принципов PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome – Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исходы) для профилактики обострений ХОБЛ выделены 3 основных клинических проблемы – немедикаментозное лечение, ингаляционная и пероральная терапия.

* – Окончание. Начало в № 2 / 2016.

PICO 2: Возможно ли при помощи базисной ингаляционной терапии предотвратить или снизить частоту обострений ХОБЛ?

Данных об эффективности ингаляционной терапии для лечения и профилактики обострений ХОБЛ опубликовано достаточно. Для изучения этого вопроса на систематической основе проведен отдельный анализ эффективности короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) и короткодействующими антихолинэргическими препаратами (КДАХП) по сравнению с плацебо и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и длительно действующими АХП (ДДАХП) по сравнению с плацебо как при монотерапии, так и в комбинациях с целью предотвращения обострений ХОБЛ. Аналогичным образом проанализирована эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) по сравнению с плацебо, эффективность комбинаций иГКС + ДДБА по сравнению с плацебо и ДДАХП, а также комбинаций всех 3 активных компонентов по сравнению с плацебо (см. табл. 1, ч. 1-я).

Монотерапия ДДБА по сравнению с плацебо. Ингаляционные ДДБА являются важной составной частью терапии больных ХОБЛ. Они активируют β_2 -рецепторы в гладкой мускулатуре дыхательных путей, вызывая бронходилатацию. Продолжительность действия большинства ДДБА — 12 ч, что требует 2-кратного применения в течение 1 суток. В отличие от них, ДДБА ультрадлительного действия назначаются 1 раз в день. В недавнем систематическом обзоре, посвященном ДДБА при ХОБЛ [141], сравнивались салметерол в дозе 50 мкг 2 раза в день и формотерол в 2 дозировках — 12 и 24 мкг 2 раза в день. Показано преимущество ДДБА по сравнению с плацебо относительно снижения частоты обострений ХОБЛ. Для оценки частоты тяжелых обострений, требующих госпитализации, объединены результаты 7 исследований ($n = 2\ 859$). Для тяжелых обострений относительный риск (ОР) составил 0,73 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,56–0,95). В целом качество доказательств было средним из-за риска систематической ошибки, связанной с публикацией преимущественно положительных результатов исследований. В нескольких исследованиях частота обострений как конечный показатель не учитывалась. Различий между разными ДДБА или их разными дозами, применявшимися для снижения частоты обострений, не выявлено. Для оценки влияния ДДБА на среднетяжелые обострения проанализировано 7 исследований ($n = 3\ 375$). При среднетяжелых обострениях ОР — 0,73 (95%-ный ДИ — 0,61–0,87). Качество доказательств также было оценено как среднее из-за риска систематической ошибки, связанной с публикацией преимущественно положительных результатов исследований. Однако положительного влияния на обострения средних доз формотерола (12 мкг 2 раза в день) (ОР — 0,78; 95%-ный ДИ — 0,56–1,07) не выявлено.

В обзоре подчеркиваются другие положительные эффекты ДДБА: значительное улучшение качества жизни (КЖ), оцененного по Респираторному опрос-

нику госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ): улучшение на –2,32 балла (95%-ный ДИ — (–3,09)–(–1,54)). Более того, у большего числа больных, получавших ДДБА, достигнута минимальная клинически значимая разница — 4 балла по SGRQ (ОР — 1,58; 95%-ный ДИ — 1,32–1,90) по сравнению с плацебо, при этом результат не зависел от конкретного представителя ДДБА и дозы.

Безопасность этого класса лекарственных препаратов доказана. При объединенном анализе всех исследований частота побочных эффектов была одинаковой в группах ДДБА или плацебо (ОР — 0,97; 95%-ный ДИ — 0,83–1,14). Терапия ДДБА не оказывала влияния на летальность (ОР — 0,90; 95%-ный ДИ — 0,75–1,08).

Таким образом, больные среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, получавшие ДДБА, реже, чем в группах плацебо, переносили обострения — как среднетяжелые, так и тяжелые. Показаны и другие преимущества терапии ДДБА у больных ХОБЛ при высокой безопасности терапии.

12. У больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ рекомендуется использовать ДДБА, которые по сравнению с плацебо помогают предотвратить тяжелые обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 1В).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается терапии с использованием ДДБА для снижения риска обострений ХОБЛ как среднетяжелых (требующих курса пероральных ГКС, антибактериальных препаратов (АБП) либо и тех, и других), так и тяжелых (требующих госпитализации), наряду с улучшением КЖ и легочной функции по сравнению с плацебо. У этой категории больных частота серьезных побочных эффектов и летальность не имеют достоверных различий между терапией ДДБА и плацебо.

Монотерапия ДДАХП по сравнению с плацебо. Одним из ингаляционных ДДАХП, применяемых в лечении ХОБЛ, является тиотропий, подавляющий высвобождение ацетилхолина на рецепторном уровне за счет связывания с М2- и М3-мускариновыми рецепторами в дыхательных путях. В результате возникающей бронходилатации улучшаются разные показатели заболевания, включая КЖ, переносимость физических нагрузок и частоту обострений [23, 142, 143]. При изучении в нескольких анализах безопасности тиотропия сделан вывод о приемлемом профиле его безопасности. До недавнего времени тиотропий выпускался в виде пудры в единственном устройстве для ингаляционной доставки — ХандиХалер (*Boehringer Ingelheim GmbH*, Германия). Эта форма препарата использовалась во многих клинических исследованиях, в которых оценивалась эффективность тиотропия. Новым устройством доставки стал Респимат, содержащий «мягкий» (*soft mist*) аэрозоль.

В нескольких исследованиях установлено повышение летальности, связанной с применением тиотропия с использованием устройства доставки Респимат [144], что вызывало опасения относительно

его безопасности. Для выяснения этого вопроса было предпринято крупное рандомизированное контролируемое исследование [145], результаты которого будут рассмотрены далее.

В систематический обзор, в котором оценивалась эффективность тиотропия по сравнению с плацебо [146], были включены 22 исследования ($n = 22\,309$). В 19 исследованиях тиотропий применялся с использованием устройства доставки ХандиХалер в дозе 18 мкг в сутки. В 3 исследованиях тиотропий назначался с помощью устройства доставки Респимат в дозах 5 мкг в сутки — в одном исследовании а также 5 и 10 мкг в сутки — в 2 других исследованиях. Частота обострений ХОБЛ в группах тиотропия достоверно уменьшилась по сравнению с плацебо ($OR = 0,78$; 95%-ный ДИ — 0,70–0,87; число больных, которых нужно пролечить для предотвращения 1 обострения (*number needed to treat*), составило 16). Это были высококачественные доказательства без риска систематических ошибок. В дальнейшем было выполнено еще 21 исследование ($n = 22\,852$), в которых оценивалась частота обострений ХОБЛ, требовавших госпитализации. В группах тиотропия частота госпитализаций, связанных с обострением ХОБЛ, была меньше ($OR = 0,85$; 95%-ный ДИ — 0,72–1,00), но общая частота госпитализаций по любым причинам ($OR = 1,00$; 95%-ный ДИ — 0,88–1,13) и частота нефатальных серьезных побочных эффектов ($OR = 1,03$; 95%-ный ДИ — 0,97–1,10) статистически достоверно не различались [146]. Качество доказательств было средним из-за неточности, т. к. доверительный интервал для показателя эффективности был слишком широким. Что касается летальности, лечение тиотропием при использовании устройства доставки ХандиХалер сопровождалось меньшим числом летальных исходов, чем при использовании плацебо, но эта разница не была статистически достоверной ($OR = 0,92$; 95%-ный ДИ — 0,8–1,05). В то же время применение тиотропия при помощи устройства Респимат сопровождалось большим числом летальных исходов по сравнению с плацебо ($OR = 1,47$; 95%-ный ДИ — 1,04–2,08). В целом частота летальных исходов была низкой. Такой результат может быть связан с разной частотой выбывания из исследования, которая была выше летальности.

После появления этого систематического обзора были опубликованы результаты крупного рандомизированного контролируемого исследования TIOSPIR (*Tiotropium Safety and Performance in Respi-mat*), посвященного безопасности тиотропия в системе ингаляционной доставки Респимат. В этом исследовании пациенты ($n = 17\,183$) в рандомизированном порядке получали тиотропий через Респимат в дозе 2,5 мкг или 5 мкг либо через ХандиХалер в дозе 18 мкг. Основным показателем безопасности было время наступления летального исхода по любой причине. Основным показателем эффективности были сроки развития первого обострения ХОБЛ. Риск летального исхода (*hazard ratio* — HR) составил для Респимата с дозой 5 мкг по сравнению с ХандиХалером — 0,96 (95%-ный ДИ — 0,84–1,09), для Респима-

та с дозой 2,5 мкг по сравнению с ХандиХалером — 1,0 (95%-ный ДИ — 0,87–1,14). Оба различия не были статистически достоверными. Однако несмотря на это доказательство, вопросы безопасности системы Респимат остаются в фокусе внимания при вторичном анализе результатов TIOSPIR, особенно у больных с заболеваниями почек, которые были исключены из этого исследования.

13. Больным среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ рекомендуется назначать ДДАХП, которые помогают предотвратить развитие среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо (класс рекомендаций 1А).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается возможности снизить риск обострений ХОБЛ с помощью ДДАХП как среднетяжелых (требующих курса пероральных ГКС, АБП или и тех, и других), так и тяжелых (требующих госпитализации), наряду с улучшением КЖ и легочной функции по сравнению с плацебо. У этой категории больных частота серьезных побочных эффектов и летальность не имеют достоверных различий между терапией ДДАХП и плацебо.

ДДБА по сравнению с ДДАХП. Фармакологическое лечение ХОБЛ назначается пошагово [142, 147]. Лечение начинается с короткодействующих бронходилататоров и, если симптомы сохраняются, рекомендуется назначать длительно действующие бронходилататоры. В лечении ХОБЛ используются 2 класса длительно действующих препаратов — ДДАХП и ДДБА. Оба класса обладают самостоятельными механизмами действия, вызывающими бронходилатацию, что приводит к уменьшению выраженности симптомов, улучшению КЖ и переносимости физических нагрузок [148–150]. Кроме того, доказано, что каждый класс снижает частоту обострений ХОБЛ [23, 151]. Однако остается неясным, существует ли разница между этими классами препаратов по их способности снижать риск обострений.

В систематическом обзоре *J.Chong et al.* [152], включающем 6 исследований ($n = 12\,123$) продолжительностью от 3 до 12 мес., этот вопрос обсуждается отдельно — сравнивается тиотропий (наиболее распространенный ДДАХП) и ДДБА при лечении стабильной ХОБЛ. Из ДДБА анализируются салметерол, формотерол и индакатерол. Во всех исследованиях пациенты получали 18 мкг в сутки тиотропия через ХандиХалер. В 3 исследованиях тиотропий сравнивался с салметеролом 50 мкг 2 раза в сутки, в 1 исследовании — с формотеролом 10 мкг 2 раза в сутки. Индакатерол сравнивался с тиотропием в 1 исследовании с открытым дизайном в дозах 150 и 300 мкг, в другом рандомизированном контролируемом исследовании с двойным плацебо-контролем — в дозе 150 мкг. Важно отметить, что во всех исследованиях пациенты одновременно принимали иГКС в стабильных дозах.

В большинстве исследований использованы сходные определения обострений ХОБЛ: усиление симптомов как минимум в течение 3 дней подряд,

приводящее к увеличению объема терапии. Терапия тиотропием сопровождалась уменьшением частоты обострений по сравнению с ДДБА (OR — 0,86; 95%-ный ДИ — 0,79–0,93). Надежность этого доказательства — средняя из-за серьезного риска систематических ошибок. В 4 исследованиях, в которых конечным показателем были госпитализации по поводу ХОБЛ, число больных, нуждавшихся в госпитализациях в связи с обострением ХОБЛ, было значительно меньше в группах тиотропия по сравнению с ДДБА (OR — 0,87; 95%-ный ДИ — 0,77–0,99) [152]. В 3 исследованиях, в которых проводился анализ госпитализаций в целом, вне зависимости от причины, разница в частоте госпитализаций между группами тиотропия и ДДБА отсутствовала (OR — 0,93; 95%-ный ДИ — 0,57–1,54) [140].

В наиболее крупном и самом продолжительном исследовании, в котором тиотропий сравнивался с салметеролом, получена статистически достоверная разница в частоте обострений [153]. При интерпретации рекомендаций следует иметь в виду, что по результатам остальных включенных в обзор исследований не доказано, что тиотропий достоверно лучше, чем ДДБА, предотвращал обострения. Более того, в этом исследовании большинство больных использовали и ГКС, при этом оценить их влияние на частоту обострений затруднительно.

14. У больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ для профилактики среднетяжелых и тяжелых обострений использование ДДАХП предпочтительнее, чем ДДБА (класс рекомендаций 1С).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается тому, что ДДАХП позволяют снизить риск как среднетяжелых (требующих курса пероральных ГКС, АБП или и тех, и других) обострений ХОБЛ, так и тяжелых (требующих госпитализации), при этом терапия ДДАХП сопровождается меньшим риском нефатальных серьезных побочных эффектов, чем терапия ДДБА. Это сравнительное преимущество не относится к новым β_2 -агонистам ультрадлительного действия, которые назначаются 1 раз в сутки. Хотя при суммарном анализе подтвержден факт снижения частоты госпитализаций по поводу ХОБЛ на фоне использования ДДАХП по сравнению с плацебо, эта разница не достигла статистической достоверности для общей частоты госпитализаций. Меньшее значение придается отсутствию статистической достоверности различий в динамике легочной функции, КЖ и симптомов ХОБЛ между больными, получающими препараты этих 2 групп.

Сравнение монотерапии КДАХП с монотерапией КДБА. На основании опубликованных данных при монотерапии КДБА по сравнению с монотерапией ипратропием (КДАХП) в течение 1–3 мес. достоверно не улучшился постбронходилатационный ОФВ₁, но получено небольшое преимущество в увеличении добронходилатационного ОФВ₁ на границе статистической достоверности. Также несколько повысились добронходилатационные показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)

и постбронходилатационный прирост площади под кривой ФЖЕЛ через 8 ч, которые достигли статистической достоверности. Эти результаты позволяют говорить, что преимущества КДАХП над КДБА в отношении легочной функции невелики [154–160].

Исследования, в которых обострения были бы основным конечным показателем, отсутствуют. Однако в 4 исследованиях ($n = 1\,218$) серьезным риском систематических ошибок и средним качеством доказательств за суррогатный маркер обострений принято добавление к лечению или повышение дозы системных ГКС [137, 161–163]. По результатам метаанализа 4 исследований показано, что у значительно меньшего числа больных, получавших КДАХП, добавлены к лечению или повышены дозы пероральных ГКС по сравнению с больными, получавшими КДБА (OR — 0,52; 95%-ный ДИ — 0,37–0,74). Число больных, которых необходимо пролечить для предотвращения потребности в пероральных ГКС (*number needed to treat*), составляет 15 для КДАХП по сравнению с 28 для КДБА соответственно.

Таким образом, приведенные сравнения позволяют сформулировать рекомендации класса 2С — слабые рекомендации с низким или очень низким качеством доказательств и неопределенным соотношением риска, пользы и обременительности, которые тесно взаимосвязаны. Однако доказана польза по крайней мере для 1 важного конечного показателя — добавление или увеличение дозы пероральных ГКС, который может рассматриваться как суррогатный маркер среднетяжелого обострения. Более высококачественные исследования могут в будущем оказать существенное влияние на надежность полученных результатов. Также следует учитывать стоимость лечения и предпочтения пациента. В дальнейших исследованиях должны быть оценены использование ресурсов здравоохранения, а для установления влияния терапии на частоту обострений они должны быть более продолжительными.

15. У больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ для профилактики легких и среднетяжелых обострений монотерапия КДАХП предпочтительнее, чем монотерапия КДБА (класс рекомендаций 2С).

Значение. В данной рекомендации большое значение в снижении риска обострений ХОБЛ придается КДАХП при сравнительном преимуществе этих препаратов перед КДБА в улучшении КЖ и легочной функции. Данные о преимуществах одной лекарственной группы перед другой по влиянию на госпитализации больных ХОБЛ отсутствуют. Частота побочных эффектов, связанных с лечением, ниже при использовании КДАХП, чем КДБА.

Сопоставление комбинации КДАХП + КДБА с монотерапией КДБА. Пошаговая лекарственная терапия, особенно при использовании 2 разных препаратов с разным механизмом действия, является стандартной терапией бронхиальной астмы и ХОБЛ во всех клинических рекомендациях. Длительная комбинированная терапия КДАХП (ипратропием) и КДБА в течение 12 нед. приводит к несколько более выраженному постбронходилатационному

эффекту по сравнению с монотерапией КДБА, но это улучшение не связано с субъективным повышением КЖ или уменьшением симптомов заболевания [154]. Доказательства влияния комбинированной терапии на снижение частоты обострений по сравнению с монотерапией короткодействующими бронходилататорами слабые или вовсе отсутствуют.

Опубликовано только 1 исследование, где обострения были конечным показателем, при этом показана более высокая эффективность комбинированной терапии ипратропием + КДБА [164]. Это исследование имеет серьезный риск систематических ошибок и нестабильность результатов. Таким образом, качество полученных в нем доказательств было классифицировано как низкое. Добавление к лечению пероральных ГКС или повышение их дозы было использовано как конечный показатель еще в 5 исследованиях ($n = 1\,591$) длительностью от 42 до 85 дней [157, 160–167]. При обсуждении этих исследований серьезные разногласия отсутствовали, а качество доказательств в целом было оценено как среднее. Данная рекомендация отнесена к классу 2В (слабая рекомендация со средним качеством доказательств) в связи с длительным периодом безопасного применения и многолетним накоплением данных.

Другим важным фактором являются предпочтения пациента, что необходимо учитывать при выборе лекарственного препарата. В целом короткодействующие бронхолитические препараты являются терапией выбора в связи с их безопасностью и простотой использования. Требуются новые, более продолжительные исследования для создания более мощной доказательной базы влияния этих препаратов на частоту обострений и оценки использования ресурсов здравоохранения.

16. Для предотвращения среднетяжелых обострений при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ предпочтительна комбинация КДАХП + КДБА по сравнению с монотерапией КДБА (класс рекомендаций 2В).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается возможности снижать риск обострений ХОБЛ при назначении комбинации КДАХП + КДБА с небольшим сравнительным преимуществом перед монотерапией КДБА в улучшении КЖ, переносимости физических нагрузок и легочной функции. Данные о достоверных различиях в частоте серьезных побочных эффектов при использовании комбинации КДАХП + КДБА или монотерапии КДБА отсутствуют.

Сравнение монотерапии КДАХП с монотерапией ДДБА. Основными классами бронходилататоров, применяемых в лечении ХОБЛ, являются бронходилататоры короткого и длительного действия. Согласно современным рекомендациям, больные со среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ используют короткодействующие бронходилататоры по потребности, а длительно действующие — для регулярной терапии [142, 147]. Эта рекомендация основана на некоторых преимуществах длительно действующих бронходилататоров перед препаратами короткого

действия, в т. ч. стабильной бронходилатации, улучшении КЖ и комплаенса [168–170].

В систематическом обзоре проанализирована динамика легочной функции, КЖ, выраженности симптомов и частоты обострений на фоне монотерапии КДАХП (ипратропием) либо ДДБА [154]. В этот анализ вошли 4 клинических исследования, в которых проведено сравнение ипратропия 42 мкг и салметерола 50 мкг и плацебо; 1 исследование, в котором сравнивалась терапия ипратропием в дозе 80 мкг 3 раза в день и формотеролом 18 мкг 2 раза в день и плацебо, а также 1 исследование, в котором сравнивалась терапия ипратропием в дозе 40 мкг 4 раза в день и формотеролом 12 или 24 мкг и плацебо.

При сравнении ипратропия с салметеролом не выявлено достоверной разницы числа больных, перенесших как минимум 1 обострение ($OR = 1,23$; 95%-ный ДИ — 0,84–1,80). Качество доказательств было низким из-за нестабильности и неточности результатов. В исследованиях с применением формотерола также не выявлено достоверных различий в частоте обострений, но конкретные данные не представлены. Критерии включения в исследования, вошедшие в метаанализ, были разными, использовались нестандартные дозировки как ипратропия, так и ДДБА, отсутствовали четкие определения обострений. Учитывая низкое качество доказательств относительно влияния ипратропия и ДДБА на обострения, данная рекомендация основана на известных эффектах ДДБА у больных ХОБЛ [141].

17. Для предотвращения обострений среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ терапия ДДБА более предпочтительна, чем терапия КДАХП (класс рекомендаций 2С).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ при монотерапии ДДБА по сравнению с монотерапией КДАХП, улучшению легочной функции, КЖ и уменьшению одышки на фоне монотерапии ДДБА по сравнению с монотерапией КДАХП. С точки зрения госпитализаций ни один вариант лечения не имеет преимуществ перед другими. В этой рекомендации также учтено отсутствие существенных различий в частоте серьезных побочных эффектов при монотерапии ДДБА или КДАХП.

Сравнение ДДАХП и КДАХП. Бронхиальная обструкция, соответствующая среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, приводит к ограничению физической активности, низкому КЖ и предрасполагает к развитию обострений. Бронходилататоры как короткого, так и длительного действия играют важную роль в терапии ХОБЛ благодаря улучшению многих физиологических параметров, связанных с физической активностью этих больных [148, 150, 171]. Ингаляционные антагонисты мускариновых рецепторов стали важным фармакологическим классом бронходилататоров, при использовании которых улучшается КЖ, снижается выраженность симптомов и частота обострений [146, 172].

Ипратропий является короткодействующим антагонистом мускариновых рецепторов. Тиотропий является ДДАХП, который селективно связывается

с М1- и М3-холинорецепторами в дыхательных путях. До недавнего времени тиотропий был единственным ингаляционным ДДАХП для лечения ХОБЛ [142, 147]. Сегодня появились новые ДДАХП: аклидиния бромид, гликопиррония бромид и умеклидиния бромид. В большинстве исследований этих новых препаратов их эффективность сравнивалась либо с плацебо, либо с тиотропием, но ни в одном — с ипратропием. Более того, сегодня отсутствуют метаанализы, в которых эти препараты сравнивались с ипратропием. Таким образом, при сопоставлении роли ДДАХП и КДАХП в предотвращении обострений можно оценивать только данные для тиотропия в сравнении с ипратропием.

В недавно опубликованном систематическом обзоре [173] сравнивались эффекты тиотропия и ипратропия при лечении стабильной ХОБЛ. Объединены данные 2 исследований ($n = 1\,073$): в одном рандомизированном исследовании пациенты получали тиотропий в дозе 18 мкг через ХандиХалер, в другом — тиотропий в дозах 5 и 10 мкг через Респимат. Пациенты групп сравнения в обоих исследованиях получали ипратропий в виде дозированного аэрозольного ингалятора. Частота обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций в обоих исследованиях была дополнительным конечным показателем. Показано, что при профилактике обострений тиотропий превосходит ипратропий (OR — 0,71; 95%-ный ДИ — 0,52–0,95). Качество доказательств было высоким, риск систематических ошибок отсутствовал. Более того, при терапии тиотропием снижалась частота госпитализаций, связанных с обострениями ХОБЛ, по сравнению с ипратропием (OR — 0,56; 95%-ный ДИ — 0,31–0,99). Качество доказательств влияния на связанные с обострениями госпитализации также признано высоким при отсутствии риска систематических ошибок. Преимущество тиотропия перед ипратропием проявлялось также в динамике минимальных показателей ОФВ₁ и КЖ. Данных, свидетельствующих о преимуществах одного ингаляционного устройства перед другим, недостаточно, однако нежелательные эффекты при использовании системы Респимат отсутствовали. Сделан вывод о преимуществах тиотропия перед ипратропием в лечении стабильной ХОБЛ на основании физиологических и клинических положительных эффектов, в т. ч. снижения частоты обострений. Эти выводы соответствуют современному мнению клиницистов и клиническим рекомендациям [142, 147]. Помимо клинического улучшения, при использовании тиотропия 1 раз в сутки улучшается комплаенс по сравнению с ипратропием [170]. Безопасность системы Респимат, используемой для ингаляционной доставки тиотропия, пока остается под вопросом [144]. Выводы о преимуществах одной системы ингаляционной доставки перед другой отсутствуют. Хорошо доказана безопасность тиотропия, доставляемого при помощи устройства Респимат. В недавнем многоцентровом международном рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрирована безопасность тиотропия в сис-

теме Респимат по сравнению с тиотропием при помощи системы доставки ХандиХалер [145]. Однако некоторые опасения все же сохраняются, поскольку при вторичном анализе данных этого исследования показано, что у отдельных популяций больных может быть повышен риск побочных эффектов или летального исхода [174–176].

18. Для предотвращения среднетяжелых и тяжелых обострений у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ предпочтительно использование ДДАХП по сравнению с КДАХП (класс рекомендаций 1А).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ, как среднетяжелых (требующих назначения пероральных ГКС и / или АБП), так и тяжелых (требующих госпитализации) с помощью ДДАХП, при более выраженном улучшении КЖ и легочной функции на фоне терапии ДДАХП по сравнению с КДАХП. В этой рекомендации также учтено, что у получавших ДДАХП отмечено меньше нефатальных серьезных побочных эффектов, чем при приеме КДАХП.

Сравнение комбинации КДАХП + ДДБА с монотерапией ДДБА. Естественное течение ХОБЛ сопровождается усилением симптомов, снижением КЖ и повышением риска обострений. По мере прогрессирования заболевания меняются потребности больного, и в современных клинических рекомендациях советуется использовать дополнительные лекарственные препараты для купирования симптомов. Один вариант заключается в добавлении регулярных ингаляций КДАХП ипратропия к ДДБА. При использовании бронходилататоров, воздействующих на разные рецепторы, может уменьшиться выраженность симптомов и, следовательно, снизиться частота обострений. Несмотря на то, что такая комбинация нетипична, она оценивалась у больных ХОБЛ в нескольких исследованиях. В метаанализе [154] были объединены результаты сравнения комбинации ипратропия и ДДБА с монотерапией ДДБА в лечении стабильной ХОБЛ. Подчеркнуто, что такая терапевтическая тактика при ХОБЛ описана в 2 неопубликованных и 1 опубликованном исследованиях. В опубликованном исследовании изучалось влияние комбинированной терапии ипратропием и ДДБА на предотвращение обострений. Это 12-недельное исследование ($n = 94$), в котором пациенты в рандомизированном порядке получали либо ипратропий и салметерол, либо только салметерол. Больным разрешалось пользоваться КДБА по потребности. На фоне комбинированной терапии частота обострений была ниже, чем при монотерапии КДБА (OR — 0,49; 95%-ный ДИ — 0,17–1,40). Однако в обеих группах отмечены низкая частота обострений, улучшение легочной функции и КЖ. В этом исследовании в качестве ДДБА применялся салметерол, но в настоящее время другие опубликованные исследования с использованием других ДДБА в комбинации с ипратропием отсутствуют. Сделан вывод о необходимости дальнейших исследований с учетом вероятного положительного влияния такой комбинированной терапии.

Целесообразность назначения комбинации ипратропия с ДДБА на фоне появления новых ДДБА и ДДАХП для лечения ХОБЛ, в т. ч. фиксированных комбинаций этих препаратов в одном ингаляторе, невелика, это может послужить объяснением скудных данных о ее эффективности. Однако в случае ограниченной доступности новых препаратов, особенно в регионах с ограниченными ресурсами здравоохранения, отношение к этой комбинации может измениться. Таким образом, желательно иметь различные варианты терапии со сходной эффективностью. Эффективность комбинации ипратропия с ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА для предотвращения обострений ХОБЛ оценена как рекомендация класса 2С на основании доказанной безопасности ее компонентов, функциональных улучшений, повышения КЖ и снижения частоты обострений.

19. У больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ для предотвращения легких и среднетяжелых обострений комбинированная терапия КДАХП + ДДБА предпочтительнее монотерапии ДДБА (класс рекомендаций 2С).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается более выраженному снижению риска обострений ХОБЛ на фоне комбинированной терапии КДАХП + ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА и более выраженному улучшению легочной функции и КЖ с уменьшением одышки на фоне комбинированной терапии КДАХП + ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА. По влиянию на частоту госпитализаций ни один вариант лечения не имеет преимуществ перед другими. В этой рекомендации также учтено отсутствие существенных различий в частоте серьезных побочных эффектов при использовании комбинации КДАХП + ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА.

ИГКС по сравнению с плацебо или другой монотерапией. Воспаление в дыхательных путях играет важную роль в патофизиологии ХОБЛ [177], которая предполагает потенциальную роль ИГКС в лечении этого заболевания. Это привело к интенсивному использованию ИГКС у больных ХОБЛ [178, 179]. Несмотря на то, что ИГКС значительно подавляют воспаление в дыхательных путях при бронхиальной астме, их противовоспалительные эффекты при ХОБЛ весьма спорны [180–182]. Опубликованы данные об относительной резистентности к противовоспалительному действию ИГКС при ХОБЛ, что может быть связано с окислительным стрессом от воздействия табачного дыма или с нейтрофильным воспалением. Доказано *in vitro* и *in vivo*, что при ХОБЛ снижены активность и экспрессия фермента гистондеацетилазы-2, что может лежать в основе низкой противовоспалительной активности ИГКС при этом заболевании [180–185]. Тем не менее по результатам метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований, в которых для оценки противовоспалительных эффектов ИГКС у больных стабильной ХОБЛ применены бронхобиопсия и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), показано, что при терапии ИГКС снижается лимфоцитарное воспаление при

ХОБЛ [186]. Эти результаты позволяют предположить, что воздействие ИГКС может быть более значимым у больных ХОБЛ с преобладанием лимфоцитарного воспаления в дыхательных путях.

Эффективность и безопасность ИГКС в комбинации с ингаляционными ДДБА изучены в нескольких краткосрочных и длительных (до 3 лет) исследованиях [22, 151, 187–199]. Кроме того, этой теме посвящены несколько систематических обзоров и метаанализов [200–204]. Во всех этих работах оценены несколько важных конечных показателей, в т. ч. легочная функция, летальность, обострения, КЖ и симптомы. Несмотря на многочисленность таких исследований, точная роль ИГКС в улучшении легочной функции и других важных для пациента параметров остается по-прежнему неоднозначной. Более того, недостаточно изучены факторы, прогнозирующие эффективность ИГКС при ХОБЛ, а существующие доказательства основаны на нескольких исследованиях с участием недифференцированной популяции больных ХОБЛ. В связи с потенциальными местными и системными побочными эффектами необходимо тщательно взвесить риск и пользу от назначения ИГКС у больного ХОБЛ.

Отдаленные эффекты ИГКС по сравнению с плацебо. В систематическом обзоре [204] оценена роль ИГКС по сравнению с плацебо у больных ХОБЛ, при этом были проанализированы данные 53 клинических исследований ($n = 16\,154$). В исследованиях, данные которых можно было включить в объединенный анализ, при длительном применении ИГКС снижалась средняя частота обострений (рассчитывались общее число обострений на 1 больного в год и ошибка среднего для каждого исследования; в обратном вариантном анализе относительный эффект составил $-0,26$ обострения на 1 больного в год; 95%-ный ДИ $-(-0,37) - (-0,14)$ ($n = 2\,586$); в целом качество доказательств — среднее из-за риска систематических ошибок. При объединенном анализе средних величин относительный эффект составил $(-0,19)$ обострений на 1 больного в год (95%-ный ДИ $-(-0,30) - (-0,08)$; $n = 2\,253$); качество доказательств — низкое из-за риска систематических ошибок и нестабильности результатов. Эффективность терапии ИГКС у больных ХОБЛ не зависела от эффективности пероральных ГКС, обратимости бронхиальной обструкции или бронхиальной гиперреактивности. В исследованиях с дозой ИГКС, эквивалентной $< 1\,000$ мкг в сутки беклометазона дипропионата, эффективность лечения не отличалась от плацебо.

При терапии ИГКС повышался риск развития орофарингеального кандидоза ($n = 5\,586$; OR — 2,65; 95%-ный ДИ $-2,03 - 3,46$). В долговременных исследованиях, в которых пневмония рассматривалась как один из побочных эффектов, частота этого осложнения терапии повышалась в группах ИГКС по сравнению с плацебо ($n = 6\,235$; OR — 1,56; 95%-ный ДИ $-1,30 - 1,86$), а в долгосрочных исследованиях, в которых оценивалось влияние на костную ткань, существенно-го влияния на переломы и минеральную плотность костей в течение 3 лет терапии в целом не выявлено.

ИГКС по сравнению с ДДБА. В лечении ХОБЛ применяются как ИГКС, так и ДДБА. Несмотря на то, что эти группы препаратов нередко назначаются одновременно, роль каждого из компонентов до конца неясна. Опубликован обзор 7 рандомизированных исследований ХОБЛ хорошего качества ($n = 5\,997$) и длительностью лечения от 6 мес. до 3 лет, в котором проанализирована эффективность и безопасность ИГКС по сравнению с ДДБА [202]. Во всех исследованиях сравнивалась комбинация ИГКС / ДДБА с терапией отдельными компонентами.

В исследованиях [22, 151, 190, 199] ($n = 4\,750$) рассчитан относительный риск обострений (RR) при сравнении ИГКС или ДДБА с плацебо или комбинацией ИГКС / ДДБА. Относительный риск для ИГКС по сравнению с ДДБА не был статистически достоверным (RR — 0,96; 95%-ный ДИ — 0,89–1,02); качество доказательств — среднее из-за риска систематических ошибок. Отсутствовала статистически достоверная разница между относительным риском обострений в исследованиях с длительностью лечения до 1 года и > 1 года ($\chi^2 = 0,11$; степень свободы = 1; $p = 0,75$). В исследованиях [193, 196] проведено сравнение флутиказона и салметерола и анализ числа больных, переносивших обострения с потребностью в назначении АБП и / или ГКС либо госпитализаций за время лечения ($n = 688$). В этих исследованиях, несмотря на то, что обострения чаще развивались в группе ИГКС (у 136 из 351 больного), чем в группе ДДБА (у 115 из 337 пациентов), статистически достоверной разницы между группами не получено (OR — 1,22; 95%-ный ДИ — 0,89–1,67).

В исследовании [151] ($n = 3\,093$) проведен анализ обострений, явившихся причиной госпитализации. Статистической достоверности различий в риске связанных с обострениями госпитализаций между группами флутиказона и салметерола (RR — 1,07; 95%-ный ДИ — 0,91–1,26) не выявлено. Частота пневмоний у получавших ИГКС была значительно выше, чем в группе ДДБА, вне зависимости от того, были ли эти пневмонии классифицированы как побочный эффект (OR — 1,38; 95%-ный ДИ — 1,10–1,73) или как серьезный побочный эффект (OR — 1,48; 95%-ный ДИ — 1,13–1,93).

Сопоставление будесонида с формотеролом и флутиказона с салметеролом. В 4 исследованиях, вошедших в упомянутый обзор, сравнивалась монотерапия флутиказоном или салметеролом; в остальных 3 исследованиях сравнивалась монотерапия будесонидом либо формотеролом [202]. При анализе подгрупп доказательств классового эффекта между исследованиями флутиказона / салметерола и будесонида / формотерола ($\chi^2 = 1,57$; степень свободы = 1; $p = 0,21$) не выявлено.

Таким образом, на фоне терапии ИГКС или ДДБА статистически достоверных различий числа больных, перенесших обострение (OR — 1,22; 95%-ный ДИ — 0,89–1,67), или частоты обострений из расчета на 1 пациента в год (OR — 0,96; 95%-ный ДИ — 0,89–1,02) не получено. Обе группы препаратов вносят определенный вклад в снижение частоты обостре-

рений, но пока доказательств о предпочтении ИГКС перед ДДБА для профилактики обострений ХОБЛ недостаточно. Пользу некоторым больным ХОБЛ могут принести ИГКС, но они также повышают риск системных побочных эффектов, в т. ч. пневмонии.

Комбинированная ингаляционная терапия: ДДАХП, ИГКС и ДДБА

Длительно действующие бронходилататоры и ИГКС. В последние десятилетия наблюдается значительный рост числа фармакологических препаратов для лечения ХОБЛ. В основном они являются разновидностями ДДАХП [18, 23, 205–208], ДДБА [209–211] с большей продолжительностью действия и ДДБА ультрадлительного действия [212–214], которые назначаются каждые 12 или 24 ч соответственно, а также ИГКС с 12- или 24-часовым действием [215–218]. При комбинированной или монотерапии каждым из этих препаратов улучшается легочная функция (уменьшается степень бронхиальной обструкции, снижается статическая и динамическая гиперинфляция), облегчается выраженность симптомов, улучшается КЖ и переносимость физических нагрузок.

Двойная и тройная терапия. В существующих сегодня национальных и международных клинических рекомендациях по ведению больных ХОБЛ считается целесообразным назначение комбинации ≥ 2 препаратов пошагово, если симптомы ХОБЛ недостаточно хорошо контролируются монотерапией [17, 142, 147]. Комбинированная терапия лучше влияет на легочную функцию и связанное со здоровьем КЖ, но ее влияние на обострения ХОБЛ менее очевидно [219, 220]. В последней версии Глобальной инициативы по обструктивной болезни легких (GOLD) [142] тяжесть заболевания определяется в зависимости от числа обострений, и комбинированная терапия рекомендуется больным с > 2 обострениями в год (категории C и D). Обострения также особо выделяются как показание к комбинированной терапии в предыдущей редакции практических рекомендаций *Canadian Thoracic Society Guideline* [147]. Комбинированная терапия включает прежде всего ИГКС и ДДБА, хотя на основании консенсуса можно рекомендовать и сочетание ДДАХП + ДДБА. Больным с более тяжелой ХОБЛ (категория D) целесообразно назначение тройной терапии.

Сопоставление комбинации ИГКС / ДДБА с монотерапией бронходилататором. Сравнение комбинации ИГКС и ДДБА с монотерапией проводилось всего в нескольких исследованиях, где основным конечным показателем были обострения. В Кохрейновский метаанализ [220] вошли 14 исследований с участием больных тяжелой ХОБЛ ($n = 11\,794$). В 10 исследованиях оценена комбинация флутиказона / салметерола и в 4 — комбинация будесонида / формотерола. Благодаря рандомизированному слепому дизайну исследований риск систематических ошибок был низким, но в исследованиях были погрешности, снижавшие надежность результатов. Сделано заключение, что при использовании комбинации ИГКС / ДДБА число обострений снижа-

ется, но не влияет на частоту госпитализаций, в отличие от монотерапии ДДБА. При комбинированной терапии улучшаются легочная функция, КЖ, уменьшаются одышка и потребность в препаратах для купирования симптомов ХОБЛ, но эти различия не достигли статистической достоверности. В группе комбинированной терапии риск пневмонии был выше на 4 % по сравнению с монотерапией ДДБА. В настоящее время отсутствуют прямые сравнения с новыми комбинациями иГКС / ДДБА 24-часового действия, однако новые комбинации лучше, чем монотерапия бронходилататорами, влияли на легочную функцию, одышку, потребность в препаратах для купирования симптомов и давали некоторое преимущество относительно обострений при отсутствии влияния на госпитализации [191, 221].

Опубликованы немногочисленные данные сопоставления тройной терапии с двойной или монотерапией. В систематическом обзоре изучена эффективность 3 терапевтических подходов: тиотропий + ДДБА (двойная терапия), ДДБА + иГКС (комбинированная терапия) и тиотропий + иГКС + ДДБА (тройная терапия), каждый режим сравнивался с монотерапией тиотропием [214]. В этот обзор были включены 20 исследований ($n = 6\,803$). Сделан вывод, что при двойной терапии улучшаются легочная функция и КЖ, но не снижается частота обострений по сравнению с монотерапией тиотропием. В случае комбинированной терапии также улучшаются легочная функция и КЖ, уменьшается одышка без существенного влияния на риск обострений. В то же время выявлено повышение риска побочных эффектов на фоне комбинированной терапии. При тройной терапии улучшается легочная функция и КЖ с достижением минимальной клинически значимой разницы для обоих показателей и несколько снижается риск обострений. Однако эксперты по-прежнему считают, что для выработки сильной рекомендации этих данных недостаточно.

В некоторых исследованиях динамика таких конечных показателей, как легочная функция, КЖ и одышка не всегда соответствует наблюдаемому снижению частоты обострений. Причины такого расхождения результатов не вполне ясны, но представляется целесообразным отдельный от других показателей анализ влияния терапии на обострения.

20. При стабильной среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ поддерживающая терапия комбинацией иГКС / ДДБА (но не монотерапия иГКС!) более эффективно предотвращает обострения ХОБЛ, чем плацебо (класс рекомендаций 1В).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ наряду с замедлением снижения КЖ, превосходящим риск развития орофарингеального кандидоза, охриплости голоса, дисфонии и пневмонии.

21. При стабильной среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ поддерживающая комбинированная терапия иГКС / ДДБА более эффективно предотвращает обострения ХОБЛ, чем монотерапия ДДБА (класс рекомендаций 1С).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ наряду с улучшением КЖ, уменьшением одышки и потребности в препаратах для купирования симптомов и улучшением легочной функции, превосходящими риск развития орофарингеального кандидоза, инфекций верхних дыхательных путей и пневмонии.

22. При стабильной ХОБЛ (от среднетяжелой до очень тяжелой) рекомендуется поддерживающая комбинированная терапия иГКС / ДДБА, которая более эффективно предотвращает обострения ХОБЛ, чем монотерапия иГКС (класс рекомендаций 1В).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ наряду с относительным снижением летальности на фоне комбинированной терапии иГКС / ДДБА с учетом отсутствия достоверной разницы в серьезных побочных эффектах и частоте пневмонии между группами. Эта рекомендация не относится к монотерапии иГКС у больных ХОБЛ.

23. При стабильной ХОБЛ рекомендуется терапия ингаляционными ДДАХП / ДДБА или монотерапия ингаляционными ДДАХП, т. к. оба эти режима эффективно предотвращают обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 1С).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ.

24. При стабильной ХОБЛ рекомендуются поддерживающая терапия ингаляционными иГКС / ДДБА или монотерапия ДДАХП, т. к. оба эти режима эффективно предотвращают обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 1С).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ, которое перевешивает риск развития пневмонии.

25. При стабильной ХОБЛ рекомендуется комбинированная терапия ингаляционными ДДАХП / иГКС / ДДБА или монотерапия ингаляционными ДДАХП, т. к. оба эти режима эффективно предотвращают обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 2С).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ.

Рисо 3: Возможно ли при помощи пероральной терапии предотвратить или снизить частоту обострений ХОБЛ у больных старше 40 лет — бывших или активных курильщиков?

При назначении лекарственной терапии в последние 30 лет больным ХОБЛ предпочтительно ингаляционное введение препаратов благодаря возможности непосредственного воздействия лекарства на дыхательные пути. Однако у ингаляционных лекарственных препаратов также имеются побочные эффекты, хотя они лучше переносятся и более безопасны, чем пероральные средства. Некоторые лекарства существуют только в форме для ингаляционного назначения. Однако выбор пероральной терапии зависит от типа лекарства и пациента. Более того, в некоторых странах недостаточная доступность ингаляционных препаратов может затруднять

такой подход. В данном документе сделан обзор пероральной терапии по следующим классам лекарств: АБП, пероральные ГКС, ингибиторы фосфодиэстеразы (рофлумиласт, теофиллин), муколитические препараты (N-ацетилцистеин (NAC), эрдостеин, карбоцистеин) и статины (см. табл. 1, часть 1-я).

Некоторые пероральные препараты (например, АБП, ГКС) используются преимущественно для терапии обострений ХОБЛ. В данном документе не рассматривается терапия обострений, а только доказательства, касающиеся назначения тех или иных препаратов, способных предотвратить обострения или снизить их частоту.

Антибактериальные препараты. Макролиды обладают многочисленными противомикробными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами и в течение многих лет применяются в терапии хронических заболеваний дыхательных путей, включая диффузный панбронхиолит и муковисцидоз. Учитывая успешный опыт их применения, а также значительную роль, которую играют воспаление дыхательных путей и бактериальная инфекция в патогенезе обострений ХОБЛ, интерес к макролидам как средству предотвращения обострений возрастает.

Выбрано 5 клинических исследований, в которых макролиды сравнивались с плацебо или другими препаратами, из которых [21, 222, 223] включены в окончательный анализ с учетом интересующих конечных показателей. *T.A.Seemungal et al.* [223] проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эритромицина в дозе 250 мг 2 раза в день у больных ($n = 109$) среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Показано, что в группе эритромицина частота обострений значительно снизилась ($RR = 0,648$; 95%-ный ДИ $- 0,489-0,859$; $p = 0,003$). Сопоставимое протективное влияние на риск обострений выявлено в аналогичном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *Z.Y.He et al.* [222] с использованием эритромицина в дозе 125 мг 3 раза в день ($RR = 0,554$; 95%-ный ДИ $- 0,314-0,979$, $p = 0,042$). *R.K.Albert et al.* [21] проведено самое крупное на сегодняшний день исследование макролидов ($n = 1\,142$), в котором азитромицин в дозе 250 мг в сутки в течение 1 года сравнивался с плацебо у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, которые либо переносили обострения в течение предшествующего года, либо получали длительную кислородотерапию. Больные, включенные в исследование исключительно по показаниям к кислородотерапии, составили всего 12 %. Частота обострений достоверно снизилась с 1,83 до 1,48 на 1 больного в год ($RR = 0,83$; 95%-ный ДИ $- 0,72-0,95$; $p = 0,01$), различия сохранялись достоверными даже после коррекции результатов по полу, возрасту, ОФВ₁ и статусу курения. Учитывая сходные популяции больных в этих исследованиях и сопоставимые размеры эффекта, суммарный результат ($RR = 0,73$; 95%-ный ДИ $- 0,58-0,91$) соответствует доказательствами высокого качества в пользу применения макролидов для профилактики обострений ХОБЛ. В исследовании

R.K.Albert et al. [21] у небольшого числа больных за время исследования развилась назофарингеальная колонизация распространенными респираторными возбудителями, резистентными к азитромицину. Значение этого факта неясно, поскольку эта колонизация не сопровождалась учащением обострений ХОБЛ или пневмонии. Также выявлен умеренный риск снижения слуха на фоне терапии азитромицином, хотя этот эффект был обратимым. В исследовании *R.K.Albert et al.* [21] повышения риска сердечно-сосудистых осложнений терапии азитромицином не установлено, но в других крупных популяционных исследованиях показано, что этот препарат может повышать риск кардиологической смерти; таким образом, следует тщательно анализировать предполагающие факторы и сопутствующую терапию у больных перед назначением такой терапии. Кардиологическая безопасность азитромицина в исследовании *R.K.Albert et al.* [21] частично может быть объяснена исключением больных с удлинением интервала QT или принимающих другие препараты, способные удлинять интервал QT. По результатам опубликованных клинических исследований показано, что при регулярной терапии макролидами определенно снижается риск обострений ХОБЛ, однако несмотря на надежность этих результатов и их соответствие классу рекомендаций 1, данные по безопасности, полученные в самом крупном исследовании [21], требуют учитывать риск развития антибактериальной резистентности и снижения слуха. По результатам крупных наблюдательных исследований в других популяциях больных выявлена проблема кардиоваскулярных побочных эффектов, в т. ч. удлинение интервала QT, которые не наблюдались в рандомизированных исследованиях. Учитывая эти проблемы безопасности, макролиды рассматриваются как вариант терапии у больных, перенесших обострения ХОБЛ (класс 2А), но врач должен иметь в виду риск побочных эффектов. Длительность терапии макролидами и точные дозы не установлены, но рекомендуются стратегии, минимизирующие риск побочных эффектов.

26. Для больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, которые, несмотря на оптимальную базисную ингаляционную терапию, перенесли хотя бы 1 среднетяжелое или тяжелое обострение ХОБЛ в предшествующий год, рекомендуется длительная терапия макролидами для профилактики новых обострений ХОБЛ (класс рекомендаций 2А).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается профилактике обострений ХОБЛ. Однако при назначении макролидов на длительный срок должна быть учтена возможность удлинения интервала QT, снижения слуха и развития бактериальной резистентности. Длительность лечения и дозировка макролидов пока точно не установлены.

ГКС. Системные пероральные ГКС не рекомендуются для длительной терапии ХОБЛ (GOLD), но показаны для лечения обострений (GOLD). При назначении системных ГКС улучшается легочная функция, уменьшаются выраженность симптомов,

риск неэффективности терапии и сокращаются сроки пребывания больных в стационаре [224–227]. Способность системных ГКС предотвращать дальнейшие обострения неоднозначна.

Эта проблемы проанализированы в исследованиях [224, 226, 228, 229], в которых конечным показателем были госпитализации в течение 30 дней после перенесенного обострения, и в исследованиях [226, 230], в которых конечным показателем были госпитализации по поводу обострения ХОБЛ в течение 6 мес. *P. Aggarwal et al.* [228] проведено сравнение эффективности 2-недельного лечения гидрокортизоном или метилпреднизолоном на фоне стандартной терапии обострения ХОБЛ в отделении неотложной терапии. Частота повторных госпитализаций в течение 2 нед. наблюдения не имела достоверных различий между 2 группами (OR — 0,18; 95%-ный ДИ — 0,01–3,85). *D. E. Niewoehner et al.* [226] в рандомизированном порядке пролечены больные, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ, при использовании ГКС в течение 8 нед., либо ГКС в течение 2 нед. + плацебо в течение 6 нед., либо плацебо в течение 8 нед. В группе комбинированной терапии ГКС было достоверно меньше случаев неэффективности терапии в течение 30 дней по сравнению с плацебо (23 % vs 33 %; $p = 0,04$), но не было разницы между группами ГКС и плацебо в частоте повторных госпитализаций в течение 30 дней (4 и 5 %), (OR — 0,54; 95%-ный ДИ — 0,10–2,88). *B. Stållberg et al.* [229] пролечены амбулаторные больные с обострением ХОБЛ в течение 2 нед. либо высокими дозами ингаляционного будесонида / формотерола, либо 30 мг преднизолона и ингаляционным формотеролом 12 мкг 2 раза в день. В течение 12 нед. наблюдения были госпитализированы 3 (5,6%) больных в группе преднизолона и 1 (1,8%) больной в группе ингаляционной терапии (риск госпитализаций — OR — 1,02; 95%-ный ДИ — 0,06–16,71). *S. D. Aaron et al.* [224] пролечены больные, обратившиеся по поводу обострения ХОБЛ за неотложной помощью, но не нуждавшиеся в госпитализации, 40 мг преднизолона ежедневно или плацебо в течение 10 дней. В случае лечения преднизолоном снизился комбинированный конечный показатель (внеплановые посещения врача или повторное обращение за неотложной помощью в течение 30 дней) по сравнению с плацебо (27 % vs 43 %; $p = 0,05$); также получена тенденция к более редким госпитализациям в группе преднизолона (11 % vs 21 %; $p = 0,11$). Рассчитанный риск госпитализаций в группе преднизолона был достоверно ниже (OR — 0,40; 95%-ный ДИ — 0,16–0,99). При анализе объединенных данных этих исследований показано, что системные ГКС при обострении ХОБЛ могут снизить риск повторных госпитализаций в течение 30 дней (OR — 0,43; 95%-ный ДИ — 0,20–0,91).

В рандомизированном исследовании *K. L. Rice et al.* [230] больные ХОБЛ, получавшие длительную терапию системными ГКС, либо сохраняли прежнюю дозу в течение 6 мес., либо постепенно снижали ее по 5 мг в неделю. Основным конечным показателем исследования было среднее число обострений ХОБЛ в течение 6 мес. лечения. Число обострений достоверно не различалось между группами. Более того, в группе со стабильной дозой преднизолона было 3 (15 %) госпитализации в отличие от группы со снижением дозы, в которой не было ни одной госпитализации (OR — 7,40; 95%-ный ДИ — 0,36–153,8). В исследовании *D. E. Niewoehner et al.* [226], которое обсуждалось выше, также не было выявлено разницы в числе госпитализаций за 6 мес. в группах пациентов, лечившихся плацебо либо системными ГКС в течение 8 нед. (OR — 1,07; 95%-ный ДИ — 0,49–2,36). В объединенном анализе этих исследований не получено доказательств в пользу терапии обострений ХОБЛ системными ГКС с целью предотвращения новых обострений в течение 6 мес. (OR — 1,6; 95%-ный ДИ — 0,34–7,51). Эти результаты не препятствуют кратковременному использованию системных ГКС для лечения обострения ХОБЛ как у амбулаторных, так и у госпитализированных больных.

27. Как амбулаторным, так и госпитализированным больным с обострением ХОБЛ рекомендуются системные (пероральные или внутривенные) ГКС для предотвращения госпитализаций по поводу нового обострения ХОБЛ в ближайшие 30 дней (класс рекомендаций 2В).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска рецидивов обострений в течение 30 дней от начала обострения ХОБЛ с помощью терапии системными ГКС. В данной рекомендации учтен риск осложнений — гипергликемии, увеличения массы тела, бессонницы — даже при кратковременном назначении системных ГКС, но положительный эффект такой терапии с высокой вероятностью превышает риск этих осложнений. Применение системных ГКС при обострении ХОБЛ не снижает риска развития новых обострений позже 30-дневного периода. Более того, целесообразность длительной терапии системными ГКС с целью снижения частоты обострений ХОБЛ не подтверждена, и риск развития гипергликемии, увеличения массы тела, инфекций, остеопороза и угнетения функции надпочечников значительно превышает вероятные преимущества длительной терапии системными ГКС.

28. Как амбулаторным, так и госпитализированным больным с обострением ХОБЛ не рекомендуется назначать системные (пероральные или внутривенные) ГКС с единственной целью предотвращения новых госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ позже 30 дней от начала настоящего обострения (класс рекомендаций 1А).

Примечание. В данной рекомендации для лечения обострений ХОБЛ не запрещается использование системных ГКС.

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска повторных обострений ХОБЛ в течение 30 дней от начала настоящего обострения с помощью системных ГКС. В данной рекомендации учтен риск осложнений — гипергликемии, увеличения массы тела, бессонницы — даже при кратковременном назначении системных ГКС,

но положительный эффект такой терапии с высокой вероятностью превышает риск этих осложнений. Применение системных ГКС при обострении ХОБЛ не снижает риска развития новых обострений позже 30-дневного периода. Более того, целесообразность длительной терапии системными ГКС для снижения частоты обострений ХОБЛ не подтверждена, а риск развития гипергликемии, увеличения массы тела, инфекций, остеопороза и угнетения функции надпочечников значительно превышает вероятные преимущества длительной терапии системными ГКС.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт назначался больным со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, хроническим продуктивным кашлем и обострениями в анамнезе для предотвращения новых обострений. Из проанализированных исследований работы [231, 232] были крупными плацебо-контролируемыми многоцентровыми. В исследовании *P. Calverley et al.* [231] протоколы для всех центров-участников были одинаковыми, поэтому полученные в разных центрах результаты были объединены. *L. M. Fabbri et al.* [232] проведены 4 исследования рофлумиласта по сравнению с плацебо, еще в одной работе комбинация рофлумиласта с тиотропием или салметеролом сравнивалась с монотерапией бронхолитическим препаратом. Публикация [221] представляет собой вторичный (*post-hoc*) анализ 2 исследований *P. Calverley et al.* [231] с анализом способности рофлумиласта снижать частоту обострений ХОБЛ у больных с фенотипом частых обострений (≥ 2 обострений за предшествующий год) по сравнению с фенотипом редких обострений. В исследовании [233] основным конечным показателем был ОФВ₁, а обострения ХОБЛ рассматривались как дополнительный конечный показатель. Поскольку исследование продолжалось всего 12 нед. и число обострений как в группе рофлумиласта, так и в группе плацебо было низким, это исследование было исключено из суммарного анализа.

В исследованиях *P. Calverley et al.* и *L. M. Fabbri et al.* проанализирована медиана времени до очередного обострения. Средний HR составил 0,87 (95%-ный ДИ — 0,80–0,95) для рофлумиласта. В исследованиях [151, 221] проведено сравнение числа больных, перенесших ≥ 2 обострений за 1 год; HR для рофлумиласта составил 0,95 (95%-ный ДИ — 0,83–1,08). В 2 исследованиях *P. Calverley et al.* и 2 исследованиях *L. M. Fabbri et al.* рассчитана средняя частота обострений в год, хотя в работе *L. M. Fabbri et al.* в исследование включены больные с легкими обострениями, а *P. Calverley et al.* — больные со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями [151, 231]. HR для рофлумиласта составил 0,85 (95%-ный ДИ — 0,79–0,92). Все исследования, включенные в объединенный анализ обострений, были крупными и хорошо спланированными. Однако в них участвовали только больные со спирометрической стадией ХОБЛ III–IV (ОФВ₁ < 50 % долж.), фенотипом хронического бронхита и хотя бы 1 обострением за предшествующий год, когда требовались лечение или госпитализация. В исследованиях было много ограничений по

использованию лекарственных препаратов. Чаще всего исключались больные, использовавшие теофиллин и иГКС [221, 231, 232]; > 40 % больных в группах рофлумиласта и плацебо до включения в исследование получали иГКС, и в предыдущих исследованиях предполагалось, что именно отмена иГКС была причиной последовавшего за этим повышения риска обострений. Длительная терапия иГКС в дозах, эквивалентных < 2000 мкг беклометазона, была разрешена в исследовании *P. Calverley et al.* [151]. Этим объясняется некоторое снижение средней частоты обострений в группах плацебо и рофлумиласта по сравнению с другими аналогичными исследованиями, в которых терапия иГКС не была предусмотрена. Однако преимущества рофлумиласта для снижения обострений ХОБЛ были сходными как у больных, получавших длительную терапию иГКС, так и у пациентов, не получавших такого лечения.

Во всех исследованиях были запрещены ДДАХП, кроме исследования *L. M. Fabbri et al.* [232], в котором целенаправленно изучались преимущества рофлумиласта, добавленного к тиотропию, по сравнению с плацебо. Использование ДДБА было запрещено в исследовании *P. Calverley et al.* [151]. Во всех исследованиях учитывались многие дополнительные конечные показатели, в т. ч. до- и постбронходилатационный ОФВ₁, которые достоверно повышались на фоне лечения. Разница между добронходилатационным ОФВ₁ в группах рофлумиласта и плацебо составила от 39 [151] до 80 мл при добавлении тиотропия [232]. Постбронходилатационное улучшение составило от 36 [151] до 81 мл при добавлении тиотропия [232]. В менее крупном исследовании *T. A. Lee et al.* [233], в котором изучались преимущества применения рофлумиласта по сравнению с плацебо у больных ХОБЛ жителей Азии, с чуть менее тяжелой бронхиальной обструкцией, чем в исследованиях обострений, улучшение добронходилатационного ОФВ₁ в среднем составило 95 мл, постбронходилатационного — 79 мл ($p < 0,0001$ в обоих случаях).

В группе рофлумиласта чаще встречались побочные эффекты — тошнота, диарея, головная боль, потеря массы тела в среднем на 2,1 кг, что стало причиной высокой частоты досрочного выбывания больных из исследований, особенно в первые 3–4 нед. В клинических условиях побочные эффекты могут ограничить применение этого препарата.

29. Больным со среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ с хроническим бронхитом и хотя бы 1 обострением за предшествующий год рекомендовано назначать рофлумиласт для профилактики новых обострений (класс рекомендаций 2А).

Значение. При назначении рофлумиласта следует предупреждать больных о таких побочных эффектах, как диарея и снижение массы тела. Иногда побочные эффекты становятся причиной прекращения лечения. При принятии решения о назначении рофлумиласта следует учитывать, что данные о дополнительных эффектах этого препарата на фоне базисной ингаляционной терапии ограничены.

Теofilлин. Теофиллин используется для лечения заболеваний дыхательных путей в течение многих десятилетий. Их бронходилатационный эффект медируется через ингибирование фосфодиэстеразы-3 [234], хотя для этого нужны достаточно высокие концентрации в плазме, которые часто сопровождаются побочными эффектами — тошнотой, рвотой, гастроэзофагеальным рефлюксом, головной болью. В более низких дозах теофиллин тоже проявляет противовоспалительные свойства, хотя они медируются через ингибирование фосфодиэстеразы-4 и активацию гистондеацетилазы-2, которая подавляет множество воспалительных генов. Теофиллин метаболизируется через печеночную систему цитохрома P450 и, следовательно, взаимодействует с множеством других лекарственных препаратов. У больных ХОБЛ при добавлении к ДДБА теофиллина как бронходилататора улучшается легочная функция, получены также некоторые доказательства, что он может устранить резистентность к ГКС у этих больных.

Из 18 исследований перорального теофиллина в сравнении с плацебо либо активным лекарством, либо с тем и другим одновременно только 2 исследования отвечали критериям для данного обзора [235, 236]. *A. Rossi et al.* [235] рандомизированы больные ХОБЛ ($n = 854$) ($ОФВ_1 < 70\%$ долж.) для лечения в течение 1 года одной из двух доз формотерола (12 или 24 мкг 2 раза в день), пероральным теофиллином с замедленным высвобождением 2 раза в день с титрованием дозы от 8 до 20 мг / л через 3–4 ч после приема или плацебо. Основным конечным показателем был $ОФВ_1$, но также оценивалось число больных, перенесших тяжелое или среднетяжелое обострение. Последний показатель снизился на фоне обеих доз формотерола по сравнению с плацебо. В группах теофиллина и плацебо число больных, перенесших обострение, не различалось. Желудочно-кишечные побочные эффекты в группе теофиллина были в 3 раза выше, чем в группах формотерола, что привело к выбыванию 27 % больных в первые 3 мес. исследования. *Y. Zhou et al.* [236] выполнено 1-годичное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, в котором больные ХОБЛ ($ОФВ_1 > 30\%$ долж., но плохой ответ на короткодействующие бронходилататоры) получали теофиллин с замедленным высвобождением в дозе 100 мг 2 раза в день. Риск обострений в группе теофиллина был снижен (0,73) по сравнению с плацебо, хотя риск желудочно-кишечных побочных эффектов также был выше. При суммарном анализе этих 2 исследований величина эффекта составила 0,83 (95%-ный ДИ — 0,47–1,47), что соответствует доказательствам среднего качества, подтверждающим роль теофиллина в предотвращении обострений ХОБЛ. Исследования, в которых оценивалось бы добавление теофиллина к ингаляционной терапии у больных с сохраняющимися частыми обострениями, отсутствуют. Тем не менее это остается распространенной стратегией назначения этого препарата. Неблагоприятный профиль безопасности

теофиллина по сравнению с ингаляционной терапией, при которой более определенно снижается частота обострений ХОБЛ, также делает лечение теофиллином менее целесообразным.

30. Больным со стабильной ХОБЛ для профилактики обострений рекомендуются препараты теофиллина с медленным высвобождением 2 раза в день (класс рекомендаций 2В).

Значение. Больные ХОБЛ, получающие базисную терапию бронходилататорами и иГКС и по-прежнему периодически переносящие обострения ХОБЛ, должны быть проинформированы о том, что при назначении теофиллина может снизиться частота обострений, а также об относительно узком терапевтическом «окне» теофиллина, связанном с побочными эффектами. Следует использовать возможно более низкие дозы теофиллина во избежание побочных эффектов. При лечении теофиллином требуется контроль со стороны врача для устранения серьезных лекарственных взаимодействий, которые могут привести к изменению сывороточной концентрации теофиллина. Пациенты должны быть проинформированы о том, что изменение статуса курения также может повлиять на концентрацию теофиллина в сыворотке крови и в случае приема теофиллина следует сообщить врачу о прекращении курения.

НАС. Обострения ХОБЛ и хронического бронхита могут быть связаны со скоплением в бронхиальном дереве вязкого секрета, который трудно элиминировать из дыхательных путей. В качестве муколитического средства, облегчающего удаление бронхиального секрета, предлагается НАС, при назначении которого снижается вязкость бронхиальной слизи за счет разрыва дисульфидных связей [237]. У больных ХОБЛ и хроническим бронхитом пероральный НАС широко используется как муколитическое средство, поскольку он быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и быстро превращается в активную форму в легочной ткани и бронхиальном секрете, а также хорошо переносится за исключением редких случаев желудочно-кишечных побочных эффектов [238]. Первые предположения о том, что в случае терапии НАС снижается частота обострений ХОБЛ, были высказаны около 30 лет назад [238, 239].

Отобраны 11 рандомизированных контролируемых исследований, в которых НАС сравнивался с плацебо или другими препаратами, из них 3 исследования включены в метаанализ [240–243]. Дизайн остальных исследований либо не соответствовал критериям данного обзора, либо обострения в них не рассматривались как основной конечный показатель.

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании *N. C. Hansen et al.* [240] пероральный НАС назначался больным ($n = 129$) 2 раза в день. Получено субъективное улучшение симптомов по шкале *General Health Score* — психиатрическому вопроснику для оценки симптоматического благополучия. Однако надежность результатов снижена из-за того, что в группах больных отмечены исходные различия по

этой шкале. Число обострений в группе НАС не отличалось достоверно от группы плацебо.

R. Pela et al. [241] больные ($n = 169$) рандомизированы для лечения пероральным НАС в дозе 600 мг 2 раза в день либо плацебо. Основным конечным показателем была частота обострений ХОБЛ, которая снизилась на 41 % в группе НАС по сравнению с группой плацебо. При назначении препарата уменьшились число больных, переносивших многочисленные обострения, а легочная функция в этой группе немного, но достоверно улучшилась. НАС хорошо переносился больными, частота побочных эффектов не различалась между группами.

В самом крупном на сегодняшний день исследовании *J.P. Zheng et al.* [242] больные ($n = 1\,006$) получали пероральный НАС в дозе 600 мг 2 раза в день или плацебо. Это крупное рандомизированное многоцентровое проспективное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах было выполнено в Китае. По спирометрическим показателям в него были включены больные среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ в возрасте от 40 до 80 лет, переносившие ≥ 2 обострений в предшествующие 2 года. Пациенты также были подразделены по использованию ИГКС. Частота обострений в группе НАС составила 1,16 vs 1,49 в группе плацебо (RR – 0,78 в пользу НАС). Время до 1-го обострения не различалось между группами НАС и плацебо, но времени до 2-го и 3-го обострений в группе плацебо было меньше. НАС оказался эффективнее при ХОБЛ II стадии (GOLD), чем при III стадии, поскольку время до 1-го обострения у больных ХОБЛ II стадии было продолжительнее, чем при ХОБЛ III стадии. Частота побочных эффектов, связанных с лекарственным препаратом, не различалась между группами НАС и плацебо.

По объединенным результатам исследований [240–242] выявлено снижение частоты обострений ХОБЛ, связанное с приемом НАС (OR – 0,61; 95%-ный ДИ – 0,37–0,99). Итоговый вывод ограничен размером выборки больных в этих исследованиях, но пероральный НАС хорошо переносится и, по-видимому, представляет низкий риск для больных.

31. Для предотвращения обострений у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ с > 2 обострениями ХОБЛ за предшествующие 2 года рекомендуется терапия пероральным НАС (класс рекомендаций 2B).

Значение. Больных ХОБЛ, получающих базисную терапию бронходилататорами и ИГКС и по-прежнему периодически переносящих обострения ХОБЛ, следует предупреждать, что НАС может уменьшить частоту обострений. При принятии решения следует также проинформировать пациента о низкой частоте побочных эффектов НАС.

Эрдостеин. При приеме муколитического средства эрдостеина у больных ХОБЛ может снижаться число обострений. Для систематического обзора было найдено всего 1 небольшое рандомизированное контролируемое исследование ($n = 124$) длительностью 8 мес. [249]. Таким образом, доказательства для разработки рекомендации по использованию эр-

достеина для предотвращения обострений ХОБЛ недостаточны.

Карбоцистеин. S-карбометилцистеин (карбоцистеин) является тиоловым производным L-цистеина. Лекарственный препарат представляет собой карбоцистеин или лизиновую соль карбоцистеина, которая расщепляется в желудочно-кишечном тракте с образованием активного вещества карбоцистеина. Этот препарат, распространенный в Европе и Азии, способен снижать вязкость мокроты и активировать мукоцилиарный транспорт [250].

В данный обзор включены только 3 исследования, имеющие удовлетворительное качество [251–253], но объединенный анализ их результатов невозможен из-за гетерогенности исследований. Лизиновая соль карбоцистеина назначалась в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентам ($n = 662$) с хроническим обструктивным бронхитом [251]. Пациенты получали ежедневно лизиновую соль карбоцистеина, плацебо либо интермиттирующее лечение с чередованием 1-недельных курсов лизиновой соли карбоцистеина и плацебо в течение 6 мес. В группе ежедневной терапии карбоцистеином по сравнению с плацебо процент больных без обострений в течение 6 мес. исследования был достоверно выше (70,4 % vs 54,1 %; $p = 0,001$) и время до очередного обострения ХОБЛ было продолжительнее. В исследовании [252] ($n = 109$) больные хроническим обструктивным бронхитом получали карбоцистеин или плацебо в течение 6 мес. в зимний период. Различий в числе обострений хронического бронхита между этими группами не найдено. Самое крупное на сегодняшний день исследование PEACE было посвящено влиянию карбоцистеина на обострения ХОБЛ. Амбулаторные больные ХОБЛ ($n = 709$), переносившие ≥ 2 обострений в предшествующие 2 года, в рандомизированном порядке получали карбоцистеин или плацебо в течение 1 года. В группе карбоцистеина достигнуто достоверное снижение числа обострений по сравнению с группой плацебо (RR – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,62–0,92), причем достоверная разница выявлена уже через 6 мес. терапии [253]. Для объединенного анализа все эти исследования непригодны, следовательно, можно только предполагать, что карбоцистеин способен снижать частоту обострений ХОБЛ, но для разработки доказательных рекомендаций необходимы дополнительные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования.

32. Стабильным амбулаторным больным ХОБЛ, которые, несмотря на максимальный объем терапии, направленной на снижение частоты обострений, продолжают переносить обострения ХОБЛ, для профилактики новых обострений рекомендуется терапия пероральным карбоцистеином, если такое лечение доступно (положение, основанное на обновленном консенсусе).

Значение. В этом положении большое значение придается снижению частоты обострений ХОБЛ при минимальном риске побочных эффектов на фоне терапии карбоцистеином. Основным побочным

эффектом карбоцистеина по результатам клинических исследований являются слабовыраженные желудочно-кишечные нарушения.

Статины. Статины хорошо известны и широко используются благодаря их липидоснижающим свойствам и способности улучшать исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Статины также обладают и другими свойствами, прежде всего противовоспалительными. В связи с этим оценивалась возможность предотвращать обострения ХОБЛ с помощью статинов.

Найдены 5 наблюдательных исследований [254–258], в которых по материалам крупных баз данных изучалось влияние статинов на обострения ХОБЛ. Среди больных, принимавших статины в 3 исследованиях, снизилось число госпитализаций (RR – 0,66 (95%-ный ДИ – 0,51–0,85); OR – 0,68 (95%-ный ДИ – 0,44–1,04); HR – 0,66 (95%-ный ДИ – 0,60–0,74)) [256–258]. Результаты 2 исследований были объединены, что обусловило суммарное OR – 0,58 для обострений ХОБЛ (95%-ный ДИ – 0,45–0,74) [255, 258] в пользу статинов. Эти наблюдательные исследования достоверно продемонстрировали влияние статинов на снижение числа обострений ХОБЛ. Однако эксперты пришли к заключению, что нужны новые рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения полученных результатов.

В проспективное рандомизированное контролируемое исследование *G.J.Criner et al.* [259] были включены больные ($n = 885$) среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, соответствовавших хотя бы 1 из следующих критериев в течение предшествующего года: терапия кислородом, системными ГКС или АБП, обращения за неотложной помощью, госпитализации по поводу обострений ХОБЛ. Больные с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и показаниями для терапии статинами на основании клинических рекомендаций того времени были исключены. После отбора больных ($n = 885$) из запланированного числа пациентов ($n = 1\,200$), которые лечились в течение 12–36 мес., исследование было прекращено из-за неполного мониторинга безопасности; мониторинговой комиссией сделан вывод об отсутствии ближайших или отдаленных эффектов как в когорте больных в целом, так и при анализе подгрупп. Частота обострений ХОБЛ составила $1,36 \pm 1,61$ и $1,39 \pm 1,73$ на 1 пациента в год ($p = 0,54$) в группах статинов и плацебо соответственно. Также не установлено влияния на потребность в неотложной помощи, внеплановых посещениях врача или тяжести обострений. Более того, число тяжелых обострений и госпитализаций достоверно не изменилось. В этом рандомизированном контролируемом исследовании отмечен низкий риск систематических ошибок согласно шкале *Cochrane Risk of Bias Tool*. Таким образом, использование статинов с целью предотвращения обострений ХОБЛ не рекомендуется при наивысшем уровне доказательств.

33. Больным среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ с высоким риском обострений не рекомендуется назначать

статины для профилактики обострений (класс рекомендаций 1B).

Значение. Эксперты придают большое значение снижению частоты обострений ХОБЛ, но для этого не рекомендуется использовать статины. Однако больные ХОБЛ могут иметь кардиоваскулярные показания для терапии статинами.

Новые направления терапии, не включенные в Рекомендации

В настоящее время несколько новых лекарственных препаратов, которые предполагается использовать в виде монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХОБЛ, находятся на разных стадиях разработки. Исследования, в которых оценивалось влияние этих препаратов на обострения ХОБЛ, либо не проводились, либо слишком малы для включения в настоящие Клинические рекомендации. Далее приведено краткое описание этих препаратов.

К новым лекарственным препаратам, которые недавно разрешены к использованию либо находятся на последних стадиях изучения, относятся ДДБА 24-часового действия олодатерол и вилантерол и ДДАХП умеклидиний и гликопирроний. Они представлены в новых устройствах ингаляционной доставки. Олодатерол, недавно разрешенный Агентством по контролю за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами США (*Food and Drug Administration – FDA*) для использования при ХОБЛ, является новым ингаляционным ДДБА ультрадлительного действия с преимуществами, типичными для препаратов, назначаемых 1 раз в сутки [260, 261]. Кроме того, в момент написания данного документа в стадии изучения находились несколько новых комбинаций ДДБА и ДДАХП: вилантерол / умеклидиний, тиотропий / олодатерол, аклидиний / формотерол, гликопирроний / индакатерол, гликопирроний / формотерол [221, 262–274]. Одна такая комбинация – вилантерол / умеклидиний – недавно была одобрена FDA для больных ХОБЛ как препарат для комбинированной бронхолитической терапии с применением 1 раз в сутки [275–278]. Аналогичным образом изучаются комбинации ДДБА / иГКС с применением 1 раз в сутки. Одним из недавно разрешенных препаратов такого типа является комбинация флутиказона фуоат / вилантерол. В нескольких исследованиях сообщается, что при терапии данным препаратом более эффективно улучшается легочная функция и снижается число обострений, чем при терапии его монокомпонентами [188, 191, 194, 197, 279, 280].

В настоящее время проводится крупное продолжительное исследование летальности и заболеваемости на фоне терапии флутиказона фуоатом / вилантеролом у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска SUMMIT [281]. К другим новым лекарственным препаратам, которые сейчас находятся на ранних стадиях изучения, относятся препараты, направленные на воспаление в дыхательных путях при ХОБЛ, такие как агонисты A2A-аденози-

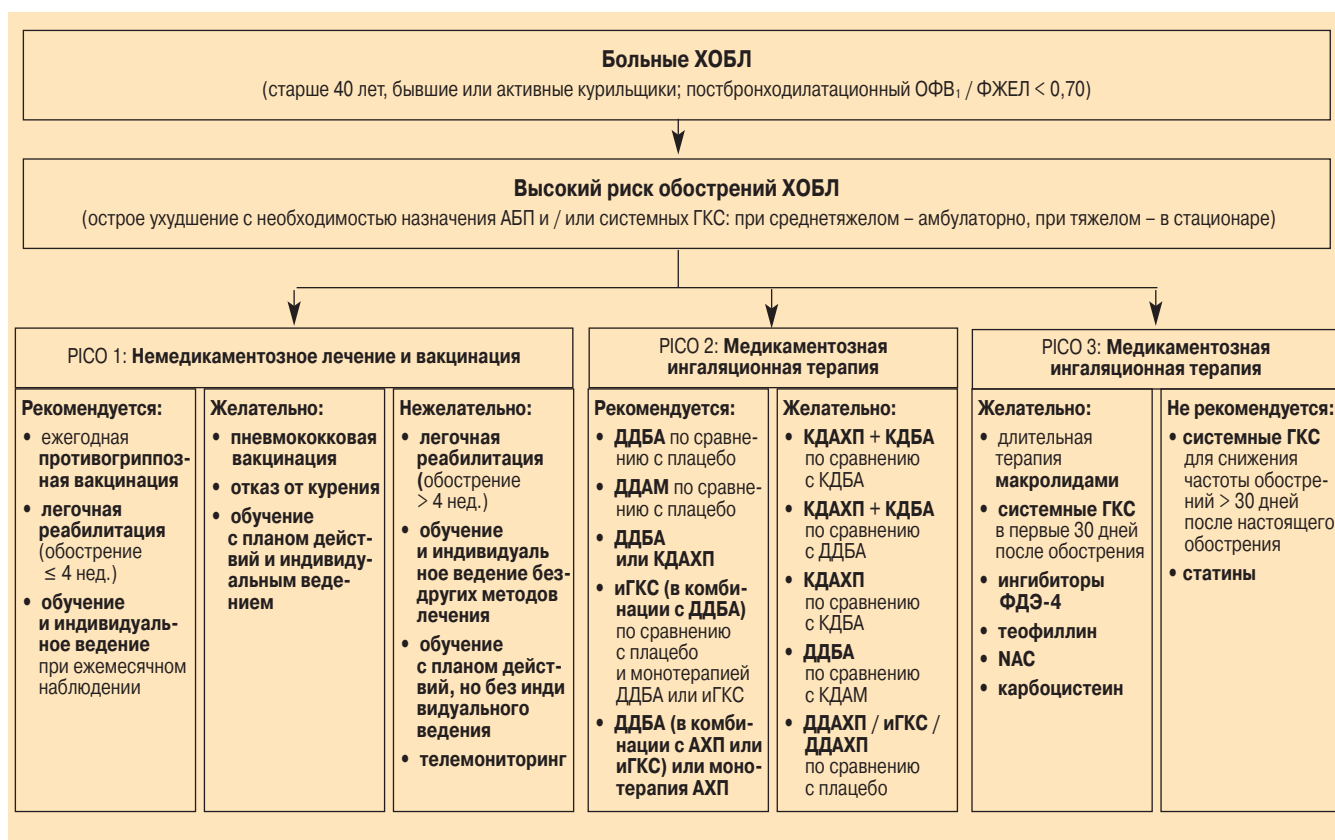


Рисунок. Схема выбора профилактики обострений ХОБЛ в соответствии с 3 ключевыми клиническими проблемами, согласно формату PICO: немедикаментозное лечение, ингаляционная и пероральная терапия. Слова «рекомендуется» и «не рекомендуется» использованы при сильных доказательствах (уровень 1), а «желательно» и «нежелательно» – при слабых доказательствах (уровень 2)

Figure. Decision tree for prevention of AECOPD according to three key clinical questions using the PICO format: nonpharmacologic therapies, inhaled therapies, and oral therapies. Note that the wording used is “recommended or not recommended” when the evidence was strong (level 1) or “suggested or not suggested” when the evidence was weak (level 2)

новых рецепторов, ингибиторы провоспалительных механизмов и активаторы противовоспалительных механизмов. Среди них – аналоги интерлейкина-10 и ингибиторы фактора некроза опухоли- α , хемокинов, ядерного фактора κ B, р38-митоген-активируемой протеинкиназы, фосфоинозитид 3-киназы и лейкотриена-В4. Другие лекарства, находящиеся в стадии разработки, включают препараты с антиоксидантными свойствами и препараты, способные влиять на регенерацию легких (ретиноиды), а также мукоактивные препараты [184, 185, 270, 282–285].

Заключение

В данных Рекомендациях приведена доказательная информация для клиницистов о вариантах терапии, направленной на предотвращение обострений ХОБЛ при использовании объективного доказательного подхода к оценке опубликованных исследований немедикаментозной, ингаляционной и пероральной терапии (см. рисунок). При этом использована объективная оценка каждой рекомендации, если для разработки заключения данные были достаточно надежными, рекомендации не во всех случаях были основаны на мнении экспертов. При такой оценке выявлены проблемы, требующие дополнительных исследований, например, рекомендации класса С.

Очевидно, что в настоящее время существует серьезный пробел в знаниях о предотвращении обострений ХОБЛ, что существенно ограничивает возможности экспертов при определении приоритетных вариантов терапии либо при разработке рекомендаций по комбинированной терапии с целью предотвращения новых обострений. В новых исследованиях должны быть изучены комбинированные варианты лечения во всех группах PICO и их влияние на предотвращение обострений ХОБЛ. Внедрение новых лекарственных препаратов, действие которых направлено на предотвращение обострений ХОБЛ и которые вскоре войдут в клиническую практику или находятся в стадии разработки, дает надежду на скорое повышение эффективности лечения этого заболевания.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2103. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease website. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf. Accessed May 15, 2014.
2. Brusasco V. Reducing cholinergic constriction: the major reversible mechanism in COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2006; 15 (99): 32–36.

3. Cooper C.B. Airflow obstruction and exercise. *Respir. Med.* 2009; 103 (3): 325–334.
4. Public Health Agency of Canada. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Public Health Agency of Canada website. <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/crd-mrc/copd-mpoc-eng.php>. Accessed June 28, 2012.
5. Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Health Statistics. Deaths: final data for 2009. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2012; 60 (3): 1–117.
6. Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey Raw Data, 1999–2011. Analysis performed by the American Lung Association Research and Healtheducation Division using SPSS and SUDAAN software. Atlanta GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
7. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.* 2002; 51 (6): 1–16.
8. Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Health Statistics. National Hospital Discharge Survey Raw Data, 1999–2010. Analysis Performed by the American Lung Association Research and Healtheducation Division Using SPSS Software. Atlanta GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2010.
9. Confronting COPD in America, 2000. Schulman, Ronca and Bucuvalas, Inc. (SRBI); 2000. Funded by Glaxo SmithKline plc.
10. Mittmann N., Kuramoto L., Seung S.J. et al. The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. *Respir. Med.* 2008; 102 (3): 413–421.
11. Chapman K.R., Bourbeau J., Rance L. The burden of COPD in Canada: results from the Confronting COPD survey. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. C): S23–S31.
12. Connors A.F. Jr, Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (4): 959–967.
13. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5): 1418–1422.
14. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest.* 2002; 121 (5): 1449–1455.
15. Miravittles M., García-Polo C., Domenech A. et al. Clinical outcomes and cost analysis of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2013; 191 (5): 523–530.
16. Wouters E.F. Economic analysis of the confronting COPD survey: an overview of results. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. C): S3–S14.
17. Celli B.R., MacNee W. ATS/ERS Task Force. 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.
18. Maltais F., Celli B., Casaburi R. et al. Acclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir. Med.* 2011; 105 (4): 580–587.
19. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000; 117 (5, Suppl. 2): 398S–401S.
20. Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155 (3): 179–191.
21. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 689–698.
22. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9356): 449–456.
23. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554.
24. Lewis S.Z., Diekemper R., Ornelas J., Casey K.R. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest.* 2014; 146 (1): 182–192.
25. Brouwers M.C., Kho M.E., Browman G.P. et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010; 182 (18): E839–E842.
26. Diekemper R., Ireland B., Merz L. P154 development of the Documentation and Appraisal Review Tool (DART) for systematic reviews [poster]. *Br. Med. J. Qual. Saf.* 2013; 22: 61–62.
27. Higgins J.P.T., Altman D.G., Sterne J.A.C. et al. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J.P.T., Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. London: *The Cochrane Collaboration*; 2011.
28. Downs S.H., Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J. Epidemiol. Community Health.* 1998; 52 (6): 377–384.
29. Langer-Gould A., Popat R.A., Huang S.M. et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (12): 1686–1691.
30. Aaron S.D., Fergusson D., Marks G.B. et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax.* 2008; 63 (2): 122–128.
31. Balshem H., Helfand M., Schünemann H.J. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 401–406.
32. Guyatt G., Gutterman D., Baumann M.H. et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest.* 2006; 129 (1): 174–181.
33. Graham I.D., Logan J., Harrison M.B. et al. Lost in knowledge translation: time for a map? *J. Contin. Educ. Health Prof.* 2006; 26 (1): 13–24.
34. Bodenheimer T., Wagner E.H., Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA.* 2002; 288 (14): 1775–1779.
35. Bodenheimer T., Wagner E.H., Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, part 2. *JAMA.* 2002; 288 (15): 1909–1914.
36. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). National Institute for

- Health and Care Excellence website. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>. Accessed May 15, 2014.
37. 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.
 38. Disler R.T., Inglis S.C., Davidson P.M. Non-pharmacological management interventions for COPD: an overview of Cochrane systematic reviews (protocol). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (2): CD010384.
 39. Kruis A.L., Smidt N., Assendelft W.J.J. et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (10): CD009437.
 40. Krumholz H.M., Currie P.M., Riegel B. et al. A taxonomy for disease management: a scientific statement from the American Heart Association Disease Management Taxonomy Writing Group. *Circulation.* 2006; 114 (13): 1432–1445.
 41. Craig P., Dieppe P., Macintyre S. et al. Research Council Guidance. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Br. Med. J.* 2008; 337: a1655.
 42. Petticrew M. When are complex interventions 'complex'? When are simple interventions 'simple'? *Eur. J. Public. Health.* 2011; 21 (4): 397–398.
 43. Weightman A., Ellis S., Cullum A. et al. Grading Evidence and Recommendations for Public Health Interventions: Developing and Piloting a Framework. London: Health Development Agency; 2005.
 44. Vaccines and immunizations. Centers for Disease Control and Prevention website. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo>. Accessed March 3, 2014.
 45. Lee T.A., Weaver F.M., Weiss K.B. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22 (1): 62–67.
 46. Centers for Disease Control and Prevention; Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2010; 59 (34): 1102–1106.
 47. Bogaert D., van der Valk P., Ramdin R. et al. Host-pathogen interaction during pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect. Immun.* 2004; 72 (2): 818–823.
 48. Patel I.S., Seemungal T.A.R., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax.* 2002; 57 (9): 759–764.
 49. Sethi S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (7): 465–471.
 50. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F. et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (10): 1114–1121.
 51. WHO recommendations for routine immunization summary tables. World Health Organization website. http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en. Accessed March 3, 2014.
 52. Walters J.A., Smith S., Poole P. et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (11): CD001390.
 53. Dransfield M.T., Harnden S., Burton R.L. al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55 (5): e35–e44.
 54. Furumoto A., Ohkusa Y., Chen M. et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine.* 2008; 26 (33): 4284–4289.
 55. Fiore A.E., Uyeki T.M., Broder K. et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Rec. Rep.* 2010; 59 (RR-8): 1–62.
 56. Centanni S., Pregliasco F., Bonfatti C. et al. Clinical efficacy of a vaccine-immunostimulant combination in the prevention of influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic asthma. *J. Chemother.* 1997; 9 (4): 273–278.
 57. Monto A.S. Influenza: quantifying morbidity and mortality. *Am. J. Med.* 1987; 82 (6A): 20–25.
 58. Poole P., Chacko E.E., Wood-Baker R., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (1): CD002733.
 59. Howells C.H., Tyler L.E. Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis. A pilot trial. *Lancet.* 1961; 278 (7218): 1428–1432.
 60. Wongsurakiat P., Maranetra K.N., Wasi C. et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest.* 2004; 125 (6): 2011–2020.
 61. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1 (6077): 1645–1648.
 62. Hersh C.P., DeMeo D.L., Al-Ansari E. et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest.* 2004; 126 (5): 1443–1451.
 63. Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A. et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (2): 381–390.
 64. Kanner R.E., Connett J.E., Williams D.E., Buist A.S. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am. J. Med.* 1999; 106 (4): 410–416.
 65. Makris D., Moschandreas J., Damianaki A. et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir. Med.* 2007; 101 (6): 1305–1312.
 66. Tashkin D., Kanner R., Bailey W. et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2001; 357 (9268): 1571–1575.
 67. Jiménez-Ruiz C.A., Masa F., Miravittles M. et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest.* 2001; 119 (5): 1365–1370.
 68. Strassmann R., Bausch B., Spaar A. et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network metaanalysis of randomised trials. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 634–640.
 69. van der Meer R.M., Wagena E.J., Ostelo R.W. et al. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (2): CD002999.
 70. Tønnesen P., Carrozzi L., Fagerström K.O. et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high prior-

- ity, integral component of therapy. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (2): 390–417.
71. Au D.H., Bryson C.L., Chien J.W. et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J. Gen. Intern. Med.* 2009; 24 (4): 457–463.
 72. Christenhusz L.C., Prenger R., Pieterse M.E. et al. Cost-effectiveness of an intensive smoking cessation intervention for COPD outpatients. *Nicotine Tob. Res.* 2012; 14 (6): 657–663.
 73. Borglykke A., Pisinger C., Jørgensen T., Ibsen H. The effectiveness of smoking cessation groups offered to hospitalised patients with symptoms of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin. Respir. J.* 2008; 2 (3): 158–165.
 74. Godtfredsen N.S., Vestbo J., Osler M., Prescott E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax.* 2002; 57 (11): 967–972.
 75. Szabo E., Mao J.T., Lam S. et al. Chemoprevention of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143 (5, Suppl.): e40S–e60S.
 76. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C. et al; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): e13–e64.
 77. Marciniuk D.D., Brooks D., Butcher S. et al. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease – practical issues: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can. Respir. J.* 2010; 17 (4): 159–168.
 78. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W. et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007; 131 (5, Suppl.): 4S–42S.
 79. Lacasse Y., Goldstein R., Lasserson T.J., Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (4): CD003793.
 80. Lacasse Y., Wong E., Guyatt G.H. et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1996; 348 (9035): 1115–1119.
 81. Nici L., ZuWallack R. An official American Thoracic Society workshop report: the integrated care of the COPD patient. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2012; 9 (1): 9–18.
 82. Ko F.W., Dai D.L., Ngai J. et al. Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and health status in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Respirology.* 2011; 16 (4): 617–624.
 83. Behnke M., Taube C., Kirsten D. et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94 (12): 1184–1191.
 84. Murphy N., Bell C., Costello R.W. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir. Med.* 2005; 99 (10): 1297–1302.
 85. Ringbaek T., Brondum E., Martinez G. et al. Long-term effects of 1-year maintenance training on physical functioning and health status in patients with COPD: a randomized controlled study. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2010; 30 (1): 47–52.
 86. Román M., Larraz C., Gómez A. et al. Efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *BMC Fam. Pract.* 2013; 14: 21.
 87. Man W.D., Polkey M.I., Donaldson N. et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *Br. Med. J.* 2004; 329 (7476): 1209.
 88. Seymour J.M., Moore L., Jolley C.J. et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2010; 65 (5): 423–428.
 89. Boxall A.M., Barclay L., Sayers A., Caplan G.A. Managing chronic obstructive pulmonary disease in the community. A randomized controlled trial of home-based pulmonary rehabilitation for elderly housebound patients. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2005; 25 (6): 378–385.
 90. Eaton T., Young P., Fergusson W. et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology.* 2009; 14 (2): 230–238.
 91. Puhan M.A., Gimeno-Santos E., Scharplatz M. et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (10): CD005305.
 92. Wagner E.H. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff. Clin. Pract.* 1998; 1 (1): 2–4.
 93. Case Management Society of America. What is a case manager? Case Management Society of America website. <http://www.cmsa.org/Home/CMSA/WhatisaCaseManager/tabid/224/Default.aspx>. Accessed March 18, 2014.
 94. Zwerink M., Brusse-Keizer M., van der Valk P.D. et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD002990.
 95. Jarab A.S., Alqudah S.G., Khmour M. et al. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 34 (1): 53–62.
 96. Farrero E., Escarrabill J., Prats E. et al. Impact of a hospital-based home-care program on the management of COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest.* 2001; 119 (2): 364–369.
 97. Lainscak M., Kadivec S., Kosnik M. et al. Discharge coordinator intervention prevents hospitalizations in patients with COPD: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013; 14 (6): 450.e1–450.e6.
 98. Smith B.J., Appleton S.L., Bennett P.W. et al. The effect of a respiratory home nurse intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Aust. N. Z. J. Med.* 1999; 29 (5): 718–725.
 99. Soler J.J., Martínez-García M.A., Román P. et al. Effectiveness of a specific program for patients with chronic obstructive pulmonary disease and frequent exacerbations. *Arch. Bronconeumol.* 2006; 42 (10): 501–508 (in Spanish).
 100. Gallefoss F. The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Educ. Couns.* 2004; 52 (3): 259–266.
 101. McGeoch G.R., Willsman K.J., Dowson C.A. et al. Self-management plans in the primary care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2006; 11 (5): 611–618.
 102. Wakabayashi R., Motegi T., Yamada K. et al. Efficient integrated education for older patients with chronic

- obstructive pulmonary disease using the Lung Information Needs Questionnaire. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2011; 11 (4): 422–430.
103. Wood-Baker R., McGlone S., Venn A., Walters E.H. Written action plans in chronic obstructive pulmonary disease increase appropriate treatment for acute exacerbations. *Respirology*. 2006; 11 (5): 619–626.
 104. Bourbeau J., Julien M., Maltais F. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease axis of the Respiratory Network Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a diseasespecific self-management intervention. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (5): 585–591.
 105. Casas A., Troosters T., Garcia-Aymerich J. et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (1): 123–130.
 106. Fan V.S., Gaziano J.M., Lew R. et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 673–683.
 107. Khdour M.R., Kidney J.C., Smyth B.M., McElney J.C. Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68 (4): 588–598.
 108. Rea H., McAuley S., Stewart A. et al. A chronic disease management programme can reduce days in hospital for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Med. J.* 2004; 34 (11): 608–614.
 109. Rice K.L., Dewan N., Bloomfield H.E. et al. Disease management program for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (7): 890–896.
 110. Trappenburg J.C., Monninkhof E.M., Bourbeau J. et al. Effect of an action plan with ongoing support by a case manager on exacerbation-related outcome in patients with COPD: a multicenter randomised controlled trial. *Thorax*. 2011; 66 (11): 977–984.
 111. Walters J., Cameron-Tucker H., Wills K. et al. Effects of telephone health mentoring in community-recruited chronic obstructive pulmonary disease on self-management capacity, quality of life and psychological morbidity: a randomised controlled trial. *Br. Med. J. Open.* 2013; 3 (9): e003097.
 112. Bischoff E.W., Akkermans R., Bourbeau J. et al. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2012; 345: e7642.
 113. Coultas D., Frederick J., Barnett B. et al. A randomized trial of two types of nurse-assisted home care for patients with COPD. *Chest*. 2005; 128 (4): 2017–2024.
 114. Gadoury M.A., Schwartzman K., Rouleau M. et al; Chronic Obstructive Pulmonary Disease axis of the Respiratory Health Network, Fonds de la recherche en Santé du Québec (FRSQ). Self-management reduces both short- and long-term hospitalisation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 853–857.
 115. Hermiz O., Comino E., Marks G. et al. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br. Med. J.* 2002; 325 (7370): 938.
 116. Telemedicine: opportunities and developments in member states. Report on the second global survey on eHealth. World Health Organization website. http://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf. Accessed March 13, 2014.
 117. What is telemedicine? American Telemedicine Association website. <http://www.americantelemed.org/about-telemedicine/what-is-telemedicine>. Accessed March 13, 2014.
 118. de Toledo P., Jiménez S., del Pozo F. et al. Telemedicine experience for chronic care in COPD. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 2006; 10 (3): 567–573.
 119. Vitacca M., Bianchi L., Guerra A. et al. Tele-assistance in chronic respiratory failure patients: a randomised clinical trial. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 411–418.
 120. Wong K.W., Wong F.K., Chan M.F. Effects of nurse-initiated telephone follow-up on self-efficacy among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Adv. Nurs.* 2005; 49 (2): 210–222.
 121. McLean S., Nurmatov U., Liu J.L. et al. Telehealthcare for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (7): CD007718.
 122. Antoniadis N.C., Rochford P.D., Pretto J.J. et al. Pilot study of remote telemonitoring in COPD. *Telemed. J. E. Health.* 2012; 18 (8): 634–640.
 123. Chau J.P., Lee D.T., Yu D.S. et al. A feasibility study to investigate the acceptability and potential effectiveness of a telecare service for older people with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Med. Inform.* 2012; 81 (10): 674–682.
 124. Dinesen B., Haesum L.K., Soerensen N. et al. Using preventive home monitoring to reduce hospital admission rates and reduce costs: a case study of telehealth among chronic obstructive pulmonary disease patients. *J. Telemed. Telecare.* 2012; 18 (4): 221–225.
 125. Gellis Z.D., Kenaley B., McGinty J. et al. Outcomes of a telehealth intervention for homebound older adults with heart or chronic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Gerontologist.* 2012; 52 (4): 541–552.
 126. Haesum L.K., Soerensen N., Dinesen B. et al. Cost-utility analysis of a telerehabilitation program: a case study of COPD patients. *Telemed. J. E. Health.* 2012; 18 (9): 688–692.
 127. Halpin D.M., Laing-Morton T., Spedding S. et al. A randomized controlled trial of the effect of automated interactive calling combined with a health risk forecast on frequency and severity of exacerbations of COPD assessed clinically and using EXACT PRO. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (3): 324–331.
 128. Henderson C., Knapp M., Fernández J.L. et al. Cost effectiveness of telehealth for patients with long term conditions (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested economic evaluation in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2013; 346: f1035.
 129. Holland A. Telehealth reduces hospital admission rates in patients with COPD. *J. Physiother.* 2013; 59 (2): 129.
 130. Jódar-Sánchez F., Ortega F., Parra C. et al. Implementation of a telehealth programme for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *J. Telemed. Telecare.* 2013; 19 (1): 11–17.
 131. Koff P.B., Jones R.H., Cashman J.M. et al. Proactive integrated care improves quality of life in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1031–1038.
 132. Lewis K.E., Annandale J.A., Warm D.L. et al. Does home telemonitoring after pulmonary rehabilitation reduce healthcare use in optimized COPD? A pilot randomized trial. *COPD*. 2010; 7 (1): 44–50.

133. Paré G., Poba-Nzaou P., Sicotte C. et al. Comparing the costs of home telemonitoring and usual care of chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Eur. Res. Telemed.* 2013; 2 (2): 35–47.
134. Pedone C., Chiurco D., Scarlata S., Incalzi R.A. Efficacy of multiparametric telemonitoring on respiratory outcomes in elderly people with COPD: a randomized controlled trial. *BMC Health Serv. Res.* 2013; 13: 82.
135. Pinnock H., Hanley J., Lewis S. et al. The impact of a telemetric chronic obstructive pulmonary disease monitoring service: randomised controlled trial with economic evaluation and nested qualitative study. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18 (3): 233–235.
136. Shany T., Hession M., Pryce D. et al. Home telecare study for patients with chronic lung disease in the Sydney West Area Health Service. *Stud. Health Technol. Inform.* 2010; 161: 139–148.
137. Sorknaes A.D., Madsen H., Hallas J. et al. Nurse teleconsultations with discharged COPD patients reduce early readmissions—an interventional study. *Clin. Respir. J.* 2011; 5 (1): 26–34.
138. Steventon A., Bardsley M., Billings J. et al. Effect of telehealth on use of secondary care and mortality: findings from the Whole System Demonstrator cluster randomised trial. *Br. Med. J.* 2012; 344: e3874.
139. Venter A., Burns R., Hefford M., Ehrenberg N. Results of a telehealth-enabled chronic care management service to support people with long-term conditions at home. *J. Telemed. Telecare.* 2012; 18 (3): 172–175.
140. Wootton R. Twenty years of telemedicine in chronic disease management – an evidence synthesis. *J. Telemed. Telecare.* 2012; 18 (4): 211–220.
141. Kew K.M., Mavergames C., Walters J.A. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD010177.
142. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (4): 347–365.
143. Barr R.G., Bourbeau J., Camargo C.A., Ram F.S. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax.* 2006; 61 (10): 854–862.
144. Singh S., Loke Y.K., Enright P.L., Furberg C.D. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. Med. J.* 2011; 342: d3215.
145. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–1501.
146. Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD009285.
147. O'Donnell D.E., Hernandez P., Kaplan A. et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Can. Respir. J.* 2008; 15 (Suppl. A): 1A–8A.
148. O'Donnell D.E., Flüge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 832–840.
149. 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 (5): 1743–1748.
150. O'Donnell D.E., Voduc N., Fitzpatrick M., Webb K.A. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (1): 86–94.
151. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789.
152. Chong J., Karner C., Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD009157.
153. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (12): 1093–1103.
154. Appleton S., Jones T., Poole P. et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3): CD006101.
155. Brown D. et al. A randomized, double blind, parallel, multi-centre comparison of inhalation solution with albuterol inhalation solution following single-dose and chronic administration (85 days) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Boehringer Ingelheim unpublished report USA U91-0865; 1991.
156. Brown D. et al. A randomized, double blind, parallel, multicenter comparison of Atrovent (ipratropium bromide) inhalation solution with metaproterenol inhalation solution following single-dose and chronic administration (85 days) in patient with chronic obstructive pulmonary disease. Boehringer Ingelheim unpublished report USA U91-0866; 1991.
157. Friedman M. A multicenter study of nebulized bronchodilator solutions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1996; 100 (Suppl. 1): S30–S39.
158. Rennard S.I., Serby C.W., Ghafouri M. et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD: A retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest.* 1996; 110 (1): 62–70.
159. Tashkin D.P., Ashutosh K., Bleecker E.R. et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-center study. *Am. J. Med.* 1986; 81 (5A): 81–90.
160. Tashkin D.P., Bleecker E., Braun S. et al. Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am. J. Med.* 1996; 100 (Suppl. 1): S62–S69.
161. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest.* 1994; 105 (5): 1411–1419.
162. COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest.* 1997; 112 (6): 1514–1521.
163. Colice G.L. Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1996; 100 (Suppl. 1): S11–S18.
164. Campbell S. For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (2): 156–160.
165. Alexander K.M. et al. A randomized, double blind, parallel, multicenter comparison of Combivent (ipratropium bromide and albuterol sulfate) inhalation solution with its components following single-dose and chronic adminis-

- tration (85 days) in patients with chronic pulmonary disease. Boehringer Ingelheim unpublished report: USA U92-0801; 1992.
166. Gross N., Tashkin D., Miller R et al. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 1998; 65 (5): 354–362.
 167. Levin D.C., Little K.S., Laughlin K.R. et al. Addition of anticholinergic solution prolongs bronchodilator effect of beta-2 agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1996; 100 (Suppl. 1): S40–S48.
 168. van Noord J.A., Bantje T.A., Eland M.E. et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000; 55(4): 289–294.
 169. Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*. 1999; 115 (4): 957–965.
 170. Cramer J.A., Bradley-Kennedy C., Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (1): 25–29.
 171. O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 770–777.
 172. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994; 272 (19): 1497–1505.
 173. Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (9): CD009552.
 174. Loke Y.K., Singh S., Furberg C.D. Tiotropium and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (5): 480–481.
 175. Verhamme K.M., van Blijderveen N., Sturkenboom M.C. Tiotropium and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (5): 481–482.
 176. Jenkins C.R. Tiotropium and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (5): 482–483.
 177. Sethi S., Mahler D.A., Marcus P. et al. Inflammation in COPD: implications for management. *Am. J. Med.* 2012; 125 (12): 1162–1170.
 178. Izquierdo Alonso J.L., Rodríguez Glez-Moro J.M. The excessive use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (6): 207–212.
 179. de Miguel-Díez J., Carrasco-Garrido P., Rejas-Gutierrez J. et al. Inappropriate overuse of inhaled corticosteroids for COPD patients: impact on health costs and health status. *Lung*. 2011; 189 (3): 199–206.
 180. Barnes P.J. Inhaled corticosteroids in COPD: a controversy. *Respiration*. 2010; 80 (2): 89–95.
 181. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (1): 92–100.
 182. Zervas E., Samitas K., Gaga M. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. *Curr. Drug Targets*. 2013; 14 (2): 192–224.
 183. Barnes P.J. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. *Ann. Rev. Physiol.* 2009; 71: 451–464.
 184. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (1): 29–43.
 185. Mercado N., Thimmulappa R., Thomas C.M.R. et al. Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 406 (2): 292–298.
 186. Jen R., Rennard S.I., Sin D.D. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 587–595.
 187. Anzueto A., Ferguson G.T., Feldman G. et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD*. 2009; 6 (5): 320–329.
 188. Boscia J.A., Pudi K.K., Zvarich M.T. et al. Effect of once-daily fluticasone furoate/vilanterol on 24-hour pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, three-way, incomplete block, crossover study. *Clin. Ther.* 2012; 34 (8): 1655–1666.
 189. Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al. Randomised, 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 (7245): 1297–1303.
 190. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 912–919.
 191. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 210–223.
 192. Ferguson G.T., Anzueto A., Fei R. et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mg) or salmeterol (50 mg) on COPD exacerbations. *Respir. Med.* 2008; 102 (8): 1099–1108.
 193. Hanania N.A., Darken P., Horstman D. et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mg) / salmeterol (50 mg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest*. 2003; 124(3): 834–843.
 194. Kerwin E.M., Scott-Wilson C., Sanford L. et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 mg; 100/25 mg) on lung function in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 560–569.
 195. Lapperre T.S., Snoeck-Stroband J.B., Gosman M.M.E. et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151 (8): 517–527.
 196. 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.
 197. Martinez F.J., Boscia J., Feldman G. et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 mg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 550–559.
 198. Sharafkhaneh A., Southard J.G., Goldman M. et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 257–268.
 199. 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 (1): 74–81.

200. Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D., Jindal S.K. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest*. 2010; 137 (2): 318–325.
201. Glaab T., Taube C. Effects of inhaled corticosteroids in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (1): 15–22.
202. Spencer S., Karner C., Cates C.J., Evans D.J. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta-2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 12: CD007033.
203. van Grunsven P.M., van Schayck C.P., Derenne J.P. et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 1999; 54 (1): 7–14.
204. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 7: CD002991.
205. Jones P.W., Singh D., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (4): 830–836.
206. Niewoehner D.E., Rice K., Cote C. et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143 (5): 317–326.
207. Cazzola M., Di Marco F., Santus P. et al. The pharmacodynamics effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004; 17 (1): 35–39.
208. Gross N.J., Nelson H.S., Lapidus R.J. et al. Efficacy and safety of formoterol fumarate delivered by nebulization to COPD patients. *Respir. Med.* 2008; 102 (2): 189–197.
209. Tashkin D.P., Cooper C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004; 125 (1): 249–259.
210. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Canadian Thoracic Society / Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasonesalmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (8): 545–555.
211. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al. Health outcomes following treatment for 6 months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2006; 61 (1): 91.
212. Barnes P.J., Pocock S.J., Magnussen H. et al. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (3): 165–171.
213. Beier J., Chanez P., Martinot J.B. et al. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta-2-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (6): 740–749.
214. Jones P.W., Mahler D.A., Gale R. et al. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir. Med.* 2011; 105 (6): 892–899.
215. Cazzola M., Santus P., Di Marco F. et al. Bronchodilator effect of an inhaled combination therapy with salmeterol 1 fluticasone and formoterol 1 budesonide in patients with COPD. *Respir. Med.* 2003; 97 (5): 453–457.
216. Jones P.W., Willits L.R., Burge P.S., Calverley P.M. Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study investigators. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 68–73.
217. Vestbo J., Soriano J.B., Anderson J.A. et al. Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD. *Respir. Med.* 2004; 98 (11): 1045–1050.
218. Calverley P.M. Reducing the frequency and severity of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (2): 121–124.
219. Rodrigo G.J., Plaza V., Castro-Rodríguez J.A. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (3): 40–47.
220. Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 9: CD006829.
221. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209.
222. He Z.Y., Ou L.M., Zhang J.Q. et al. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010; 80 (6): 445–452.
223. Seemungal T.A., Wilkinson T.M., 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 (11): 1139–1147.
224. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Hebert P. et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (26): 2618–2625.
225. 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; 354 (9177): 456–460.
226. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (25): 1941–1947.
227. 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 (2): 407–412.
228. Aggarwal P., Wig N., Bhoi S. Efficacy of two corticosteroid regimens in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011; 15 (5): 687–692.
229. Ståhlberg B., Selroos O., Vogelmeier C. et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir. Res.* 2009; 10: 11.
230. Rice K.L., Rubins J.B., Lebahn F. et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 174–178.
231. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pul-

- monary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; 374 (9691): 685–694.
232. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; 374 (9691): 695–703.
 233. Lee S.D., Hui D.S., Mahayiddin A.A. et al. Roflumilast in Asian patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Respirology*. 2011; 16 (8): 1249–1257.
 234. Rabe K.F., Magnussen H., Dent G. Theophylline and selective PDE inhibitors as bronchodilators and smooth muscle relaxants. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (4): 637–642.
 235. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. 2002; 121 (4): 1058–1069.
 236. Zhou Y., Wang X., Zeng X. et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006; 11 (5): 603–610.
 237. Sheffner A.L., Medler E.M., Jacobs L.W., Saret H.P. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90: 721–729.
 238. Boman G., Bäckér U., Larsson S. et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; 64 (6): 405–415.
 239. Grassi C., Morandini G.C. A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1976; 9 (5–6): 393–396.
 240. Hansen N.C., Skriver A., Brorsen-Riis L. et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir. Med.* 1994; 88 (7): 531–535.
 241. Pela R., Calcagni A.M., Subiaco S. et al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration*. 1999; 66 (6): 495–500.
 242. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194.
 243. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax*. 1985; 40 (11): 832–835.
 244. Decramer M., Rutten-van Mölken 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 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 365 (9470): 1552–1560.
 245. Dueholm M., Nielsen C., Thorshauge H. et al. N-acetylcysteine by metered dose inhaler in the treatment of chronic bronchitis: a multi-centre study. *Respir. Med.* 1992; 86 (2): 89–92.
 246. Parr G.D., Huitson A. Oral Fabrol (oral N-acetylcysteine) in chronic bronchitis. *Br. J. Dis. Chest*. 1987; 81 (4): 341–348.
 247. Rasmussen J.B., Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1988; 1 (4): 351–355.
 248. Schermer T., Chavannes N., Dekhuijzen R. et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2009; 103 (4): 542–551.
 249. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30 (4): 143–152.
 250. Braga P.C., Allegra L., Rampoldi C. et al. Longlasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis. *Respiration*. 1990; 57 (6): 353–358.
 251. Allegra L., Cordaro C.I., Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration*. 1996; 63 (3): 174–180.
 252. Grillage M., Barnard-Jones K. Long-term oral carbocysteine therapy in patients with chronic bronchitis. A double blind trial with placebo control. *Br. J. Clin. Pract.* 1985; 39 (10): 395–398.
 253. Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2008; 371 (9629): 2013–2018.
 254. Bartziokas K., Papaioannou A.I., Minas M. et al. Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: a prospective study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (5): 625–631.
 255. Blamoun A.I., Batty G.N., DeBari V.A. et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62 (9): 1373–1378.
 256. Huang C.C., Chan W.L., Chen Y.C. et al. Statin use and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Clin. Ther.* 2011; 33 (10): 1365–1370.
 257. Mancini G.B., Etminan M., Zhang B. et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (12): 2554–2560.
 258. Wang M.T., Lo Y.W., Tsai C.L. et al. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization. *Am. J. Med.* 2013; 126 (7): 598–606.
 259. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D. et al. COPD Clinical Research Network; Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (23): 2201–2210.
 260. Casarosa P., Kollak I., Kiechle T. et al. Functional and biochemical rationales for the 24-hour-long duration of action of olodaterol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337 (3): 600–609.
 261. van Noord J.A., Smeets J.J., Drenth B.M. et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel β -2-agonist olodaterol in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (6): 666–672.
 262. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494.

263. Cazzola M., Calzetta L., Matera M.G. β -2-adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (1): 4–17.
264. Cazzola M., Matera M.G. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 757–769.
265. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (4): 257–267.
266. Cazzola M., Rogliani P., Matera M.G. Acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2013; 14 (6): 775–781.
267. Cazzola M., Rogliani P., Segreti A., Matera M.G. An update on bronchodilators in phase I and II clinical trials. *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 2012; 21 (10): 1489–1501.
268. Dahl R., Chapman K.R., Rudolf M. et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1558–1567.
269. Mak G., Hanania N.A. New bronchodilators. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12 (3): 238–245.
270. Matera M.G., Calzetta L., Segreti A., Cazzola M. Emerging drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Opin. Emerg. Drugs.* 2012; 17 (1): 61–82.
271. Matera M.G., Page C.P., Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2011; 32 (8): 495–506.
272. Van de Maele B., Fabbri L.M., Martin C. et al. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD.* 2010; 7 (6): 418–427.
273. 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 (12): 1086–1091.
274. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60.
275. Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S. et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1538–1546.
276. Feldman G., Walker R.R., Brooks J. et al. 28-day safety and tolerability of umeclidinium in combination with vilanterol in COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (6): 465–471.
277. Kelleher D.L., Mehta R.S., Jean-Francois B.M. et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of umeclidinium and vilanterol alone and in combination: a randomized crossover trial. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e50716.
278. Mehta R., Kelleher D., Preece A. et al. Effect of verapamil on systemic exposure and safety of umeclidinium and vilanterol: a randomized and open-label study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 159–167.
279. Lötvall J., Bakke P.S., Bjermer L. et al. Efficacy and safety of 4 weeks' treatment with combined fluticasone furoate/vilanterol in a single inhaler given once daily in COPD: a placebo-controlled randomised trial. *Br. Med. J. Open.* 2012; 2 (1): e000370.
280. Traynor K. Fluticasone-vilanterol combination approved for COPD. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2013; 70 (12): 1008.
281. Vestbo J., Anderson J., Brook R.D. et al. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1017–1022.
282. Barnes P.J. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Princ. Pract.* 2010; 19 (5): 330–338.
283. Barnes P.J. Development of new drugs for COPD. *Curr. Med. Chem.* 2013; 20 (12): 1531–1540.
284. Cazzola M., Ciapriani C., Page C.P., Matera M.G. Targeting systemic inflammation: novel therapies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Opin. Ther. Targets.* 2007; 11 (10): 1273–1286.
285. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Emerging antiinflammatory strategies for COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 724–741.

Поступила 06.05.16
 УДК 616.24-036.12-084(072)
 Received May 06, 2016
 UDC 616.24-036.12-084(072)