

Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Характерной чертой течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является развитие обострений. Обострение ХОБЛ — одна из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному (до нескольких недель) ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, значимому снижению качества жизни больных и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. С помощью современной терапии возможно значительно снизить риск развития обострений ХОБЛ. Влияние поддерживающей терапии на обострения зависит от разных факторов, таких как причины обострений (например, инфекции, спонтанное усиление воспаления, бронхоспазм и т. п.), тяжести заболевания (обычно снижение риска обострений на фоне терапии более выражено у тяжелых пациентов), фенотипа ХОБЛ и т. п. Необходимо подчеркнуть, что результаты исследований по снижению риска обострений также зависят от многих факторов: популяции пациентов, включенных в исследование; количества обострений у них до включения в исследование; определения обострений; длительности исследования и т. д. Эффективность различных методов терапии по снижению риска обострений в разных исследованиях составляет от 15 до 50 %, хотя ни один из методов сегодня не позволяет полностью избавить пациента с ХОБЛ от обострений. Условно все виды терапии, направленные на снижение риска обострений, можно разделить на фармакологические и нефармакологические. Для улучшения качества ведения пациентов с ХОБЛ необходим поиск более целенаправленных (или таргетных) фармакологических способов профилактики обострений, даже с учетом уже доступных препаратов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, профилактика.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603

Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

S.N.Avdееv

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

Acute exacerbation is a typical event in the natural course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Acute exacerbation of COPD (AECOPD) is one of the most frequent causes for seeking the emergency aid by patients. Frequent AECOPD could deteriorate lung function and gas exchange, cause more rapid progression of the disease and significant worsening of the patient's quality of life for long time (up to several weeks). AECOPD is associated with severe economic burden. Current therapeutic approaches can greatly reduce the risk of AECOPD. Effect of the basic therapy on exacerbation rate are related to such factors as the exacerbation cause (infection, spontaneous deterioration of inflammation, bronchoconstriction, etc.), severity of the disease (usually, therapy can decrease the risk of exacerbation in more severe patients), COPD phenotype, etc. Results of clinical trials aimed at the reduction of exacerbation rate are also related to many of factors such as patients' population involved in the study, the previous rate of exacerbations, the study length, etc. Currently, no one therapeutic approach can completely eliminate the risk of exacerbations. The efficacy of different therapeutic methods in preventing AECOPD is 15% to 50%. Methods for preventing AECOPD can be divided to pharmacological and non-pharmacological ones. There is a need to search for target pharmacological approaches for preventing AECOPD including currently available drugs.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, prevention.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — прогрессирующее заболевание с неполностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов (основным из которых является курение) [1]. ХОБЛ является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, обусловленной не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смерти, в т. ч. трудоспособного населения [1–3]. Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ [4–5].

Этиология и эпидемиология обострений ХОБЛ

Во время обострения ХОБЛ происходит усиление обструкции малых дыхательных путей (ДП), воспа-

ления ДП и системного воспаления, а также нарастание легочной гиперинфляции [6–8]. У пациентов с тяжелыми стадиями ХОБЛ во время обострения наблюдаются выраженные локальный и системный воспалительный ответы, что указывает на то, что тяжесть ХОБЛ в стабильный период является предиктором тяжести обострений ХОБЛ [9].

Обострения ХОБЛ являются гетерогенными событиями, вызванными комплексными взаимодействиями между организмом больного, респираторными вирусами, бактериями и внешними поллютантами, которые приводят к усилению воспалительной реакции [10]. В целом вирусные и бактериальные инфекции являются наиболее частыми триггерами обострений ХОБЛ [11–13]. Респираторные вирусы и бактерии часто оказывают совокупное воздействие и могут обеспечивать синергичные эффекты во вре-

мя обострений [9, 10]. Коинфекции вирусов и бактерий обнаруживаются в 25 % случаев всех обострений, при этом обострение характеризуется наиболее тяжелыми функциональными нарушениями и требуется длительная госпитализация пациентов [14]. Приблизительно в $\frac{1}{3}$ случаев обострений выявить их причину не удается [11].

Несмотря на то, что частота развития обострений ХОБЛ увеличивается по мере утяжеления заболевания, можно выявить отдельную группу пациентов, которые переносят частые обострения вне зависимости от стадии ХОБЛ [4]. Действительно, при наблюдении течения заболевания у пациентов с ХОБЛ на протяжении нескольких лет можно выявить, что наличие частых обострений в анамнезе является наилучшим предиктором будущих обострений [4, 15, 16]. Кроме того, получены доказательства, что при перенесенном обострении повышается восприимчивость больного ХОБЛ к развитию последующего обострения, т. е. обострения имеют тенденцию к группированию во временные кластеры [17, 18]. Наиболее опасным временным интервалом для развития повторного нового обострения (или рецидива) являются первые 8 нед. после начального обострения [17, 18].

Для понимания природы обострений важно знать их паттерн — скорость развития и продолжительность.

На основе информации, взятой из дневников пациентов с ХОБЛ ($n = 212$), выделено 2 типа обострений ХОБЛ — с внезапным и постепенным началом (рис. 1) [19]. Установлено, что 56 % обострений были внезапными, а пик симптомов зафиксирован в 1-й день их развития. Постепенным началом характеризовались 44 % обострений, средняя продолжительность интервала от начала до пика обострения составила 4 дня. Вирусные или бактериальные симптомы чаще ассоциировались с внезапными обострениями. У пациентов с внезапным началом обострения отмечались более выраженные симптомы и более короткий период длительности обострений ($p < 0,001$).

Несмотря на то, что обострения ХОБЛ ассоциированы с усилением симптомов и снижением качества жизни (КЖ) пациентов, до 50 % всех случаев остаются «нерепортируемыми», т. е. больные во время

этих обострений не обращаются за медицинской помощью [16, 20] — они «привыкают» к колебаниям выраженности симптомов по мере прогрессирования заболевания [16]. Выявление и обучение лиц, которые запаздывают с обращением за помощью или не обращаются вовсе по поводу обострений, может улучшить обращаемость пациентов, что в свою очередь поможет уменьшить болезненность и значительно снизить нагрузку на ресурсы здравоохранения (в т. ч. расходы), затрачиваемые на ведение тяжелых обострений в условиях стационаров [21].

Патофизиология обострений ХОБЛ

Несмотря на то, что механизмы развития обострений ХОБЛ до конца еще не изучены, можно констатировать, что одним из наиболее важных является усиленный воспалительный ответ [6, 9, 12, 14]. Усиление воспаления ДП во время обострения ХОБЛ приводит к ухудшению легочной гиперинфляции, повышению дисбаланса вентиляции и перфузии, нарастанию одышки, а в случае тяжелой ХОБЛ — также гипоксемии и гиперкапнии [22]. Кроме того, можно предположить, что повышение локальной экспрессии провоспалительных цитокинов в межреберных мышцах вносит свой вклад в развитие дисфункции дыхательных мышц [23], что в свою очередь приводит к усилению вентиляционного запроса. При прогрессировании ХОБЛ отмечено повышение в слизистой ДП числа клеточных элементов, таких как $CD8^+$ -лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы [24]. Данный воспалительный паттерн меняется во время обострения на преимущественно нейтрофильное воспаление [8, 14]. Более того, воспалительный ответ при обострении ХОБЛ модулируется природой инфекционного триггера, как уже подчеркивалось, вирусно-бактериальная ассоциация приводит к наиболее выраженному усилению воспаления и тяжести обострений [9, 10]. Во время обострений ХОБЛ обычно происходит значительное повышение числа нейтрофилов в мокроте и периферической крови, что характерно для обострений любой тяжести, независимо от их причины [14]. Несмотря на то, что традиционно обострение ХОБЛ рассматривается как преимущественно нейтрофильный воспалительный ответ [25], у ряда пациентов с ХОБЛ важную роль играет и эозинофильное воспаление [26, 27].

В исследовании *M. Bafadhel et al.*, включавшем в себя пациентов ($n = 145$) с обострением ХОБЛ, определены 4 биологических фенотипа обострений ХОБЛ, почти не отличающихся клинически, но дифференцируемых по ряду высокочувствительных биомаркеров: «обострения, ассоциированные с бактериями» (35 %), «обострения, ассоциированные с эозинофилией мокроты» (24 %), «обострения, ассоциированные с вирусами» (34 %) и «маловоспалительные обострения» (11 %) (рис. 2) [28]. Наиболее чувствительным и специфичным маркером для определения эозинофилии мокроты во время обострений была эозинофилия периферической крови

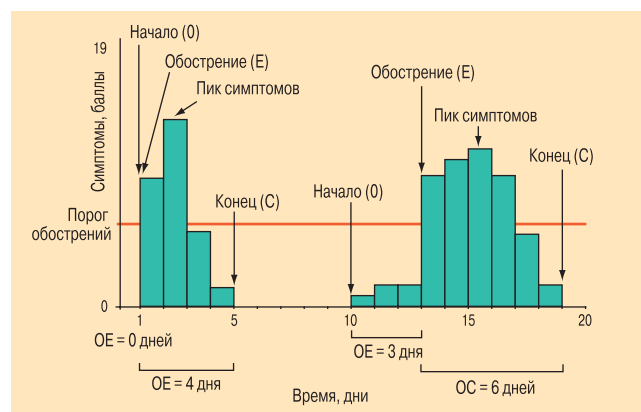


Рис. 1. Фенотипы обострений ХОБЛ с внезапным и постепенным началом [19]
Figure 1. Phenotypes of exacerbations of COPD with acute or insidious onset [19]

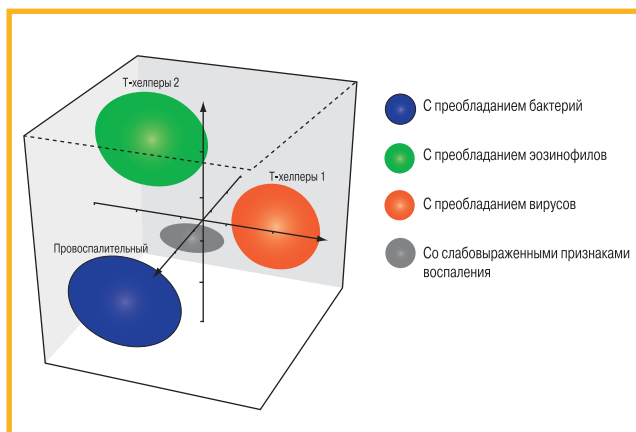


Рис. 2. Биологические фенотипы обострений ХОБЛ и биомаркеры, ассоциированные с клиническими фенотипами обострений [28]
Figure 2. Biological clusters of acute exacerbations of COPD and biomarkers associated with clinical COPD exacerbation phenotypes [28]

(площадь под ROC-кривой — 0,85) с пороговым значением 2 % (чувствительность — 90 %, специфичность — 60 %).

Клинические последствия обострений

Тяжелые обострения ХОБЛ, при которых требуется госпитализация, ассоциированы с высокой внутригоспитальной летальностью, которая составляет 6,7 % [29]. Однако выявлено, что критический период риска летального исхода во время обострения превышает среднюю длительность госпитализации, поэтому истинная летальность при тяжелых обострениях ХОБЛ достигает 15,6 % [30]. Согласно результатам крупного проспективного когортного исследования *S.Suissa et al.*, 50%-ная выживаемость больных ХОБЛ после 1-го тяжелого обострения составляет всего 3,6 года [30].

Обострения ХОБЛ (особенно частые) также ассоциированы с выраженным и долговременным снижением КЖ, слабостью периферических скелетных мышц, снижением физической активности и выносливости [16, 31–40].

S.Spencer et al. показано, что КЖ, оцененное с помощью респираторного вопросника Клиники святого Георгия для больных ХОБЛ (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ), после перенесенного обострения ХОБЛ восстанавливается лишь через 4 нед., а до полного возвращения к исходному КЖ (как до обострения) требуется до 6 мес. [41].

Обострения ХОБЛ оказывают долгосрочный негативный эффект на физическую выносливость. По данным исследования *C.Cote et al.*, в течение первых 2 лет после обострения у пациентов с ХОБЛ происходит сокращение дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста в среднем на 74 м [42].

Кроме того, в исследованиях [41, 43–45] продемонстрировано, что частые обострения у больных ХОБЛ связаны с негативным влиянием на легочную функцию. В исследовании TORCH [46] наблюдение больных ХОБЛ проводилось в течение 3 лет; при этом установлено, что ежегодная скорость снижения

объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у пациентов, переносивших 1 среднетяжелое или тяжелое обострение в течение года, была на 37 % выше, чем у больных без обострений ($p < 0,001$), а среди лиц, у которых наблюдалось > 1 обострения в течение года — на 65 % выше ($p < 0,001$). *G.C.Donaldson et al.* также показано, что при частых обострениях сокращается время, которое пациент с ХОБЛ проводит вне дома (на $-0,16$ ч в день / год; $p < 0,001$), т. е. снижаются физическая активность больных и показатели ОФВ₁ ($p = 0,011$) [47].

Определение обострений

Согласно руководству GOLD (2016), обострение ХОБЛ — это «острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии» [1].

Несмотря на то, что определение обострений может различаться в клинических исследованиях, они обычно основаны либо на клинических проявлениях (тяжесть симптомов) и / или на объеме использования ресурсов здравоохранения [48]. Например, в одном из самых крупных исследований UPLIFT обострение определено как появление / усиление как минимум одного из респираторных симптомов (кашель, мокрота, гнойность мокроты, свистящие хрипы или одышка) на протяжении ≥ 3 дней [49]. Обычно среднетяжелые обострения определяются как события, требующие терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) и / или антибактериальными препаратами (АБП), а тяжелые обострения — как события, требующие госпитализации пациентов [50, 51].

Существует множество причин, благодаря которым результаты многих клинических исследований не могут сравниваться друг с другом напрямую. Одним из таких важных препятствий является отсутствие согласованного определения обострения ХОБЛ [48, 52]. Эта причина привела к созданию и валидации инструмента *Chronic Pulmonary Disease-Patient Reported Outcomes* (EXACT-PRO), представляющего собой вопросник из 14 пунктов, который предлагает стандартизированный подход к определению и репортированию обострений на основе симптомов [53].

При возможностях современной терапии риск развития обострений ХОБЛ значительно снижен [1]. Влияние поддерживающей терапии на обострения зависит от разных факторов, таких как причины обострений (например, инфекции, спонтанное усиление воспаления, бронхоспазм и т. п.), тяжести заболевания (обычно снижение риска обострений на фоне терапии наиболее выражено у тяжелых пациентов), фенотипа ХОБЛ и др. [5]. Необходимо подчеркнуть, что результаты исследований по снижению риска обострений также зависят от многих факторов: популяции пациентов, включенных в исследование; количества обострений у них до включения в исследование; определения обострений;

длительности исследования и т. д. Также нужно добавить, что ни один из методов терапии сегодня не позволяет полностью избавить пациента с ХОБЛ от обострений — эффективность различных методов терапии по снижению риска обострений в разных исследованиях составляет 15–50 % [5]. Условно все виды терапии, направленные на снижение риска терапии, можно разделить на фармакологические и нефармакологические. Нефармакологические методы профилактики обострений могут быть не менее эффективны в достижении основных задач терапии ХОБЛ, чем лекарственные средства. Поиск наиболее целенаправленных (или таргетных) фармакологических способов профилактики обострений для улучшения качества ведения пациентов с ХОБЛ необходим даже с учетом уже доступных препаратов.

Нефармакологические стратегии профилактики обострений

Отказ от курения

Отказ от курения является вмешательством с доказанным максимальным положительным эффектом на прогрессирование ХОБЛ. В исследовании *Lung Heath Study* [54] продемонстрировано, что долгосрочный отказ от курения может быть достигнут у 25 % больных ХОБЛ. В исследовании с участием больных ХОБЛ ($n = 23\,497$), проведенном в системе госпиталей ветеранов (США), показано, что при отказе от курения риск обострений ХОБЛ (отношение рисков (ОР) — 0,78; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,75–0,87) снижается, причем величина эффекта зависела от длительности периода, свободного от курения [55]. В исследовании, посвященном оценке показателя «стоимость-эффективность» антитабачных программ, показано, что интенсивные программы отказа от курения ассоциированы с более низким риском обострений (0,38 события vs 0,60 события на 1 пациента в год) и госпитализаций (0,39 события vs 1,0 события на 1 пациента в год) [56]. В систематическом обзоре *N.S. Godtfredsen et al.* проанализированы все доступные методы терапии ХОБЛ и сделаны выводы о том, что при отказе от курения не только замедляется прогрессирование ХОБЛ даже при тяжелых стадиях заболевания, но и улучшается выживаемость больных [57].

Вакцинация

В настоящее время всем больным ХОБЛ, независимо от степени тяжести, рекомендовано проведение регулярных вакцинаций от гриппа и пневмококковой инфекции [58, 59]. В исследовании [60] изучалась эффективность вакцинации против гриппа у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями легких. Показано, что при вакцинации значительно снижается число обострений, госпитализаций и летальности. Существуют определенные противоречия по оценке способности антипневмококковых вакцин снижать риск обострений ХОБЛ. Так, в систематическом анализе из библиотеки *Cochrane*, выполненном на основе 4 рандомизиро-

ванных исследований, не удалось показать достоверное уменьшение числа обострений после вакцинации против пневмококковой инфекции [61]. С другой стороны, *I. Alfageme et al.* продемонстрировано, что при вакцинации 23-валентной полисахаридной антипневмококковой вакциной значительно снижается риск развития внебольничной пневмонии у пожилых (старше 65 лет) пациентов с ХОБЛ и больных с выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 40 %) [62].

В нескольких исследованиях также получены свидетельства о положительном влиянии бактериальных лизатов на риск обострений у пациентов с ХОБЛ. Например, *J.P. Collet et al.* отмечено 30%-ное снижение числа госпитализаций у больных хроническим бронхитом или ХОБЛ легкой степени [63] при введении иммуоактивного лиофилизированного водорастворимого экстракта ОМ-65, а в исследовании *M. Soler et al.* продемонстрировано снижение риска обострений на 29 % ($p = 0,003$) у пациентов с тяжелой ХОБЛ [64]. В исследовании *M. Cazzola* при применении механического бактериального лизата РМВЛ у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ риск инфекционных обострений снижался на 33 % ($p < 0,05$), риск госпитализаций — на 45 % ($p < 0,05$), а длительность пребывания больных в стационаре — на 1,6 дня ($p < 0,05$) [65].

Легочная реабилитация

В настоящее время получены убедительные данные о высокой эффективности программ легочной реабилитации при ХОБЛ. В основном обсуждаются эффекты реабилитации на повышение физической выносливости пациентов и их КЖ, но относительно немного известно о влиянии реабилитации на обострения ХОБЛ [66]. При использовании программ легочной реабилитации улучшается прогноз у пациентов с ХОБЛ — такой эффект связан с влиянием на многие компоненты — снижение легочной гиперинфляции, депрессии и тревоги, десенсибилизация к диспноэ, повышение физической активности. В проспективном рандомизированном исследовании [67] доказано, что при выполнении программ легочной реабилитации снижается длительность госпитализаций больных ХОБЛ (10,4 дня vs 21,0 дня в группе контроля). В метаанализе, выполненном на основе 6 исследований ($n = 230$), сделано заключение, что при помощи программ легочной реабилитации снижается риск госпитализаций (совокупный ОР — 0,26) и летальности (совокупный ОР — 0,45) [68].

Фармакологические стратегии профилактики обострений

Снижение риска обострений ХОБЛ продемонстрировано для лекарственных препаратов из разных групп, однако, вероятно, способность препаратов оказывать влияние на обострения может отличаться в различных группах пациентов с ХОБЛ [69]. С помощью фенотипирования больных ХОБЛ возможно

выявить пациентов, лучше всего отвечающих на определенные виды терапии, т. е. приблизиться к персонализированной терапии [70, 71].

Длительно действующие бронходилататоры

На сегодняшний день наиболее эффективными признаны длительно действующие бронходилататоры (ДДБД), эффект которых сохраняется до 24 ч, в настоящее время являющиеся основой базисной терапии ХОБЛ, т. к. при помощи данных препаратов уменьшаются симптомы заболевания и риск развития обострений ХОБЛ [1]. К ДДБД относятся 2 класса препаратов с различными механизмами действия — длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). Механизм снижения числа обострений ХОБЛ на фоне приема ДДБД пока окончательно не изучен, возможно, он связан с эффектами препаратов на секрецию и клиренс мокроты (особенно при использовании ДДАХП) или с повышением функционального резерва и стабилизацией ДП. Имеются указания на возможные прямые и не прямые противовоспалительные эффекты ДДБД, связанные с их влиянием на провоспалительные клетки и медиаторы воспаления [19], однако данный вопрос нуждается в дальнейшем исследовании. Примечательно, что достоверное снижение числа обострений ХОБЛ (на 30 %) наблюдается и после хирургической редукции объема легких [72], т. е. при вмешательствах, в принципе не обладающих прямым противовоспалительным действием (бронходилататоры, хирургическая редукция объема легких), может снижаться число обострений только за счет положительных изменений механики дыхания.

Длительно действующие β_2 -агонисты

При поддерживающей терапии ДДБА не только улучшаются функциональные показатели и уменьшаются симптомы, но и снижается риск развития обострений ХОБЛ.

В исследовании INHANCE при терапии индакатеролом в дозе 150 мкг в сутки в течение 26 нед. число обострений ХОБЛ снизилось на 31 % по сравнению с плацебо (ОР — 0,69; 95 % ДИ 0,51–0,94) [73]. В исследовании INVOLVE длительно 52 нед. показано, что прием индакатерола в дозе 300 мкг в сутки и формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки сопровождался достоверным уменьшением числа обострений ХОБЛ по сравнению с приемом плацебо (ОР — 0,77; 95%-ный ДИ — 0,61–0,98; ОР — 0,77; 95%-ный ДИ — 0,61–0,98 соответственно), при этом значительных различий влияния на риск развития обострений между индакатеролом и формотеролом не установлено [74]. В объединенном анализе исследований INHANCE, INVOLVE и INLIGHT-1 показано, что прием индакатерола в дозе 150 мкг в сутки в течение 3 мес. сопровождается снижением числа обострений на 37 % (ОР — 0,63; 95%-ный ДИ — 0,44–0,91), а прием индакатерола в дозе 300 мкг в сутки в течение 3 мес. — на 34 % (ОР — 0,66; 95%-ный ДИ — 0,49–0,90) [75].

Длительно действующие антихолинергические препараты

Наибольшая доказательная база по способности уменьшать риск будущих обострений на сегодня получена для ДДАХП тиотропия бромидом [76, 77]. В исследовании MISTRAL при терапии тиотропием по сравнению с плацебо среднее число обострений ХОБЛ снизилось на 35 % (1,57 обострения vs 2,41 обострения в год; $p < 0,01$), длительность обострений (среднее число дней) — на 37 % (21,1 дня vs 33,3 дня в год; $p < 0,01$), а время до первого обострения достоверно ($p < 0,001$) увеличилось [78]. В других исследованиях также отмечено значительное снижение числа госпитализаций больных группы тиотропия (снижение на 38–47 %) и времени, проведенного больными в стационаре (снижение на 50 %) [79, 80].

Снижение риска развития обострений ХОБЛ показано и при использовании других препаратов из группы ДДАХП. В исследованиях GLOW-1 и GLOW-2 при терапии гликопирронием уменьшилось число среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31 % через 26 нед. лечения и на 34 % — через 52 нед. лечения [81, 82]. Риск тяжелых обострений, ставших поводом для госпитализации, через 26 нед. терапии у получавших гликопирроний снизился на 65 % по сравнению с плацебо (ОР — 0,35; 95%-ный ДИ — 0,141–0,857) [81]. Риск тяжелых обострений, при которых требовалось назначение системных ГКС или АБП, по сравнению с плацебо в группе гликопиррония снизился на 39 % [83, 84].

По данным исследования ATTAIN, частота развития обострений ХОБЛ у пациентов, принимавших аклидиний в дозе 800 мг в сутки, составила 0,4 в год, а плацебо — 0,6 в год соответственно. По сравнению с плацебо ОР развития обострений при лечении аклидинием 400 мг 2 раза в день — 0,67 (95%-ный ДИ — 0,48–0,94; $p < 0,05$) [85]. В среднем при оценке частоты обострений как с помощью медицинской документации, так и с помощью вопросника EXACT-RS их количество в год сократилось примерно на 28 % [86].

По сравнению с ДДБА при снижении риска обострений ХОБЛ более эффективны ДДАХП. В исследовании ROET-COPD ($n = 7\,384$), которое продолжалось в течение 1 года, проведено сравнение терапии тиотропием и салметеролом [87]. При использовании тиотропия по сравнению с салметеролом риск развития обострений снизился на 17 % ($p < 0,001$), а время до первого обострения ХОБЛ увеличилось на 42 дня (187 дней vs 145 дней). Риск развития тяжелых обострений на фоне тиотропия уменьшился на 27 % ($p < 0,001$). При субгрупповом анализе показано, что преимущество тиотропия по сравнению с салметеролом проявляется независимо от пола, возраста, терапии ингаляционными ГКС (иГКС) и статуса курения. В исследовании INVIGORATE ($n = 3\,444$) при сравнении эффектов тиотропия и индакатерола в течение 1 года получены схожие результаты — по сравнению с ДДБА число

обострений на фоне терапии ДДАХП оказалось на 29 % меньше [88].

Фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП

Относительно недавно для терапии ХОБЛ стали использоваться фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью 1 ингалятора. В большинстве исследований, посвященных эффективности комбинаций ДДБА / ДДАХП продемонстрировано, что они превосходят эффективность монотерапии входящих в их состав бронходилататоров [90]. Получены новые данные о высокой эффективности комбинации индакатерол / гликопирроний (ИНД / ГЛИ) по уменьшению риска обострений ХОБЛ.

Основной задачей исследования SPARK (362 исследовательских центра) с участием пациентов ($n = 2\,224$) с ОФВ₁ < 50 %_{долж.} и анамнезом обострений являлось сравнение влияния ИНД / ГЛИ и монотерапии гликопирронием и тиотропием на число обострений ХОБЛ в течение 64 нед. [91]. По сравнению с гликопирронием и тиотропием при терапии ИНД / ГЛИ снизилось число обострений ХОБЛ (от легкой до тяжелой степени) на 15 и 14 % соответственно [91]. В последующем метаанализе продемонстрировано, что при терапии ИНД / ГЛИ период до следующего обострения увеличился на 35 % [92].

В исследовании LANTERN в течение 26 нед. проводилось сравнение терапии ИНД / ГЛИ с салметеролом / флутиказоном (САЛ / ФЛУ) по влиянию на число обострений у пациентов ($n = 774$) с ХОБЛ (ОФВ₁ — 30–80 %_{долж.}) [93]. К концу исследования продемонстрировано преимущество терапии ИНД / ГЛИ перед препаратом сравнения — число среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ снизилось на 31 %.

Особый интерес представляло изучение эффективности комбинации ДДБА / ДДАХП по сравнению с комбинацией ДДБА / иГКС в группе пациентов с тяжелой ХОБЛ и анамнезом обострений. С этой целью выполнено исследование FLAME, в котором 75 % пациентов относились к группе D. В данном исследовании проводилось сравнение эффективности ИНД / ГЛИ и САЛ / ФЛУ в отношении снижения риска обострений у больных ХОБЛ ($n = 3\,362$) с выраженной одышкой (≥ 2 баллов по шкале MRC) и наличием не менее 1 документированного обострения, требовавшего терапии системными ГКС и / или АБП в течение последнего года [94]. В общей сложности у 19,3 % пациентов в анамнезе отмечено по крайней мере 2 среднетяжелых или тяжелых обострения за предшествующий год, а 56,3 % получали иГКС на момент скрининга. При терапии ИНД / ГЛИ продемонстрированы не только равная эффективность, но и стабильное превосходство над режимом ДДБА / иГКС по всем конечным точкам исследования (обострения, функция легких и качество жизни). Показано, что комбинация ИНД / ГЛИ является более эффективной по сравнению комбинацией САЛ / ФЛУ по способности уменьшения числа всех обострений (различие 11 %; $p = 0,0003$), а также

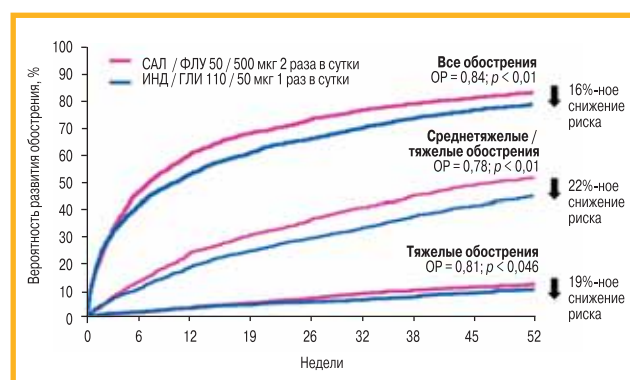


Рис. 3. Индакатерол / гликопирроний увеличивает время до 1-го обострения ХОБЛ по сравнению с комбинацией салметерол / флутиказон [94]

Figure 3. Indacaterol/glycopyrronium bromide increases time to the first acute exacerbation of COPD compared to salmeterol/fluticasone combination [94]

среднетяжелых и тяжелых обострений (различие 17 %; $p < 0,001$). Несмотря на то, что различие по частоте тяжелых обострений достоверно не различалось между группами терапии из-за небольшого числа данных событий, период до 1-го тяжелого обострения был существенно больше в группе ИНД / ГЛИ по сравнению с группой САЛ / ФЛУ (снижение риска на 19 %; $p = 0,046$) (рис. 3) [94]. Эффективность терапии ИНД / ГЛИ, по сравнению с терапией САЛ / ФЛУ не зависела от уровня эозинофилов периферической крови. Частота побочных эффектов и смертей была сходной в обеих группах терапии, однако число случаев пневмонии оказалось достоверно выше у больных, принимавших САЛ / ФЛУ (4,8 % vs 3,2 %; $p = 0,02$) [94].

Судить о влиянии других фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП на риск обострений ХОБЛ пока преждевременно, т. к. работы, где бы специально изучался этот аспект терапии, отсутствуют. В исследованиях TOnado-1 и TOnado-2 продемонстрировано снижение числа обострений ХОБЛ на фоне терапии тиотропием / олодатеролом по сравнению с монотерапией олодатеролом (ОР — 0,83; 95%-ный ДИ — 0,71–0,99), но не с тиотропием [95]. В исследованиях, посвященных комбинации формотерол / аклидиний (ФОР / АКЛ) не показано достоверных различий по числу обострений между терапией ФОР / АКЛ, монокомпонентами и САЛ / ФЛУ [96–99]. При терапии комбинацией вилантерол / умеклидиний также не показано достоверного влияния на риск обострений при сравнении с терапией монокомпонентами или тиотропием [100].

иГКС и комбинации иГКС / ДДБА

Влияние терапии иГКС на число обострений ХОБЛ также является предметом научных дискуссий [101]. Предполагается, что основным механизмом действия иГКС являются их противовоспалительные эффекты. Однако иГКС при ХОБЛ оказывают влияние лишь на некоторые компоненты бронхиального воспаления (Т-лимфоциты и макрофаги) [102–104]. Менее выраженная эффективность иГКС при ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой (БА) может

быть объяснена с позиции снижения экспрессии и активности одного из ключевых ядерных ферментов — деацетилазы гистонов-2 (HDAC-2), необходимой для «выключения» активированных воспалительных генов [105, 106].

В исследовании ISOLDE ($n = 751$) у пациентов с ХОБЛ среднее число обострений заболевания было значительно (на 25 %) ниже у больных, принимавших флутиказон (0,99 в год на 1 пациента) по сравнению с получавшими плацебо (1,32 обострения в год) [107]. Однако в настоящее время назначение иГКС при ХОБЛ чаще всего сопровождается назначением ДДБА, т. е. фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА. Согласно международным клиническим рекомендациям, терапия иГКС рекомендована только больным ХОБЛ с высоким риском развития повторных обострений (≥ 2 обострений за последний год и $ОФВ_1 < 50\%$ долж., т. е. групп С и D по классификации GOLD), если не удается добиться контроля при использовании ДДБД [1].

В исследовании TORCH при терапии комбинацией САЛ / ФЛУ частота обострений ХОБЛ снижалась на 25 % по сравнению с плацебо, и это снижение было статистически более значимым, чем при монотерапии теми же препаратами (на 15 % — при терапии салметеролом и на 18 % — при терапии флутиказоном) [50]. В исследовании *W.Szafranski et al.* при лечении комбинированным препаратом будесонид / формотерол (БУД / ФОР) число тяжелых обострений ХОБЛ снизилось на 24 %, а легких обострений — на 62 % [108]. В исследовании *P.M.Calverley et al.* также подтверждено превосходство терапии БУД / ФОР перед терапией монопрепаратами и плацебо — время до развития следующего обострения составило 254 дня, а в группах будесонида, формотерола и плацебо данный показатель составил 178, 154 и 96 дней соответственно [109]. При последующем математическом анализе, проведенном на основании указанных исследований, показано, что число больных, которых необходимо пролечить БУД / ФОР для предупреждения 1 обострения (*number needed to treat* — NNT) по сравнению с плацебо составляет 2,2–2,4 [110].

Снижение риска обострений ХОБЛ показано и при использовании новых комбинаций иГКС / ДДБА. В исследовании FORWARD при терапии экстрамелкодисперсной комбинацией беклометазона дипропионат / формотерол в течение 48 нед. риск обострений ХОБЛ снизился на 28 % по сравнению с формотеролом (ОР — 0,72; 95%-ный ДИ — 0,62–0,84) [111]. По результатам объединенного анализа 2 рандомизированных исследований также показано, что при лечении комбинацией флутиказона фураат / вилантерол по сравнению с монотерапией вилантеролом достоверно снижается риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [112].

Следует помнить, что терапия иГКС и иГКС / ДДБА сопряжена с достаточно широким спектром местных и системных нежелательных явлений (НЯ), особенно при длительном назначении высоких доз иГКС [113]. Среди таких НЯ чаще всего встречаются

ротоглоточный кандидоз, катаракта, глаукома, остеопороз и переломы костей, васкулопатии, сахарный диабет, реактивация туберкулеза, подавление коры надпочечников и т. п. [114]. В последние годы в перечень НЯ при терапии иГКС у пациентов с ХОБЛ также включено повышение риска развития пневмонии [115]. В крупном когортном исследовании ($n = 135\,445$) продемонстрировано статистически достоверное дозозависимое повышение риска пневмонии при использовании иГКС у больных с впервые диагностированной ХОБЛ — примерно на 28 % при низких дозах, на 111 % — при средних и на 224 % — при высоких дозах. Развитие пневмонии также сопровождается увеличением стоимости медицинского обслуживания пациентов с ХОБЛ [116].

Вероятно, что иГКС могут быть более эффективны у определенных групп пациентов или фенотипов ХОБЛ, т. к. ХОБЛ является комплексным и гетерогенным заболеванием с различными патофизиологическими механизмами. Сегодня наиболее перспективным представляется назначение иГКС с позиции фенотипирования ХОБЛ [117]. К числу иГКС-чувствительных фенотипов ХОБЛ могут быть отнесены больные с сочетанием БА и ХОБЛ; частыми обострениями; повышенным содержанием эозинофилов в мокроте или крови [113, 114, 117]. Безусловно, в определении перечисленных фенотипов по-прежнему есть много сложностей — не при всех частых обострениях (особенно вызванных бактериальной инфекцией) требуется терапия иГКС; у ряда пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ могут быть такие изменения ДП (ремоделирование и нейтрофильное воспаление), при которых иГКС также неэффективны; наконец, точные и универсальные критерии эозинофилии мокроты и крови (чаще всего приводятся пороговые значения $\geq 3\%$ — для мокроты и ≥ 300 кл. / мкл — для крови), отсутствуют [117].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4

Рофлумиласт и его активный метаболит — рофлумиласт-N-оксид являются селективными ингибиторами фермента фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Основной механизм действия рофлумиласта при ХОБЛ связан с угнетением воспалительной реакции ДП [118].

Практически во всех исследованиях, посвященных эффективности рофлумиласта при ХОБЛ, показано, что частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на фоне терапии рофлумиластом была достоверно ниже, чем на фоне плацебо (на 14–17 %) [119, 120].

S.I.Rennard et al. выполнен совокупный *post-hoc* анализ исследований, в которых изучалась эффективность рофлумиласта у пациентов с ХОБЛ (стадии III и IV по классификации GOLD); при этом установлено значительное — на 26,2 % ($p = 0,001$) снижение числа обострений ХОБЛ в подгруппе больных с бронхитическим вариантом ХОБЛ (с хроническим кашлем и продукцией мокроты), в то время как в целом по группе ХОБЛ снижение числа обострений составило 14,3 % ($p = 0,026$) [121]. *E.D.Bateman et al.*

на основе 2 других исследований проанализировано влияние рофлумаиаста на число обострений у пациентов с ХОБЛ с частыми (≥ 2 в год) и нечастыми (< 2 в год) обострениями [122]. У больных с нечастыми обострениями при терапии рофлумаиастом достоверно снижалось — на 16,5 % ($p = 0,006$) число обострений по сравнению с плацебо. Однако у больных с частыми обострениями различие с плацебо оказалось еще более выраженным — 22,3 % ($p = 0,002$).

В недавно опубликованном исследовании REACT в течение 1 года проводилось изучение эффективности рофлумаиаста у пациентов с тяжелой ХОБЛ, имевших как минимум 2 обострения в предшествующем году, несмотря на терапию комбинацией иГКС / ДДБА или иГКС / ДДБА / тиотропий [123]. Терапия рофлумаиастом привела к снижению числа среднетяжелых и тяжелых обострений на 13,2 % (при анализе с помощью регрессии *Poisson* ОР — 0,868; 95%-ный ДИ — 0,753–1,002) или на 14,2 % (при анализе с помощью негативной биномиальной регрессии ОР — 0,858; 95%-ный ДИ — 0,740–0,995). Таким образом, при дополнительном (к двойным или даже тройным комбинациям) назначении рофлумаиаста снижается риск обострений у пациентов с ХОБЛ с бронхитическим фенотипом и частыми обострениями.

В другом 1-годичном исследовании со сходным дизайном RE(2)SPOND при назначении рофлумаиаста число обострений также снижалось на 8,5 % по сравнению с плацебо, однако этот эффект был небольшим и не достиг статистической достоверности (ОР — 0,92; 95%-ный ДИ — 0,81–1,04) [124]. Однако по результатам *post-hoc* анализа исследования показано, что при терапии рофлумаиастом достоверно уменьшается риск обострений у пациентов с ≥ 3 обострениями — на 39 % (ОР — 0,61; 95%-ный ДИ — 0,39–0,95) и / или госпитализацией в предшествующий год — на 22 % (ОР — 0,78; 95%-ный ДИ — 0,61–1,00). Но следует отметить, что пациенты группы рофлумаиаста чаще (11,7 %) прекращали прием препарата, чем в плацебо (5,4 %), что было связано с развитием НЯ терапии.

АБП

Макролиды. В настоящее время накапливается все больше данных о возможности длительного использования макролидных АБП (азитромицин и кларитромицин) у больных ХОБЛ с частыми обострениями. Потенциальными механизмами действия макролидов при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях могут быть ингибиторные эффекты на продукцию секрета в ДП, аккумуляцию нейтрофилов и лимфоцитов в ДП и антипролиферативное воздействие на активно делящиеся клетки [125].

Относительно недавно опубликовано самое масштабное на сегодня исследование ($n = 1\,142$), посвященное изучению влияния длительной терапии азитромицином на развитие обострений ХОБЛ [126]. Больные ХОБЛ в течение 1 года принимали либо

азитромицин в дозе 250 мг в сутки ежедневно, либо плацебо. Число обострений ХОБЛ оказалось существенно ниже у больных, принимавших азитромицин — 741 vs 900 в группе плацебо, т. е. риск развития обострений составил 0,73 ($p < 0,001$). Частота обострений на 1 человека в год составила 1,48 и 1,83, а среднее время до следующего обострения — 266 дней и 174 дня ($p < 0,001$) в группах азитромицина и плацебо соответственно. Различий между группами пациентов по числу госпитализаций в стационар не отмечено, однако число незапланированных визитов оказалось меньше среди больных, принимавших азитромицин: 2,46 события vs 2,57 события на 1 пациента в год ($p = 0,048$). Таким образом, при длительной терапии относительно высокими дозами азитромицина (250 мг ежедневно в течение 1 года) достоверно снизилось число обострений (на 27 %), улучшилось КЖ, но отмечено развитие ряда побочных эффектов (снижение слуха и повышение резистентности к АБП микроорганизмов из носоглотки) [126].

В исследовании COLUMBUS с участием больных ХОБЛ с ≥ 3 обострениями в предшествующий год при терапии азитромицином в дозе 500 мг 3 раза в неделю в течение 1 года число обострений снизилось на 42 % (ОР — 0,58; 95%-ный ДИ — 0,42–0,79) [127].

Фторхинолоны. Сегодня накоплено достаточно доказательств, подтверждающих роль бактерий в развитии хронического воспаления ДП [128], системного воспаления [129], повышенного числа обострений ХОБЛ [130] и снижении КЖ [131]. Вполне возможно, что бактериальная эрадикация с помощью АБП является методом, направленным на подавление хронической бактериальной инфекции и воспаления ДП [132].

Одно из немногих современных исследований PULSE ($n = 1\,157$) посвящено изучению эффективности повторных курсов АБП у больных ХОБЛ в стабильный период. Изучены эффекты интермиттирующих повторных курсов моксифлоксацина на снижение частоты обострений ХОБЛ [133]. Пациенты с ХОБЛ в течение 5 дней получали либо моксифлоксацин 400 мг в сутки *per os*, либо плацебо, всего 6 курсов с интервалом в 8 нед. [133].

Терапия моксифлоксацином привела к снижению обострений на 25 %, средняя частота обострений составила 0,88 в группе плацебо и 0,75 — в группе моксифлоксацина (отношение шансов (ОШ) — 0,75). Снижение частоты обострений ХОБЛ не зависело от тяжести заболевания, статуса курения и вида поддерживающей терапии. В группе больных ХОБЛ с гнойной или слизисто-гнойной мокротой вероятность развития обострений на фоне терапии АБП снизилась на 45 %. Наличие гнойной и слизисто-гнойной мокроты в стабильный период, возможно, является маркером хронической бронхиальной инфекции. Терапия моксифлоксацином не приводила к устойчивому повышению минимальной ингибирующей концентрации и резистентности микроорганизмов как в мокроте, так и в ректальных мазках, однако отмечено кратковременное повышение сред-

ней минимальной ингибирующей концентрации для *Pseudomonas aeruginosa*.

Мукоактивные препараты

В ряде эпидемиологических исследований показано, что имеется довольно сильная взаимосвязь между повышенной продукцией мокроты и неблагоприятными исходами больных ХОБЛ, в т. ч. с повышенным риском развития обострений [134, 135]. С учетом данных о роли секрета в ДП при хронических заболеваниях ДП неоднократно предпринимались попытки проведения исследований по изучению эффективности мукоактивных препаратов у пациентов с ХОБЛ.

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях длительная поддерживающая терапия карбоцистеином привела к снижению числа обострений ХОБЛ и улучшению КЖ, связанного со здоровьем [136–139]. В исследовании PEACE изучено влияние терапии карбоцистеином (в дозе 500 мг в сутки) в течение 3 лет на развитие обострений ХОБЛ (в основном III и IV стадий по GOLD). В среднем у принимавших карбоцистеин отмечено 1,01 обострения на 1 пациента в год, а группе плацебо — 1,35 на 1 пациента в год, т. е. на фоне мукоактивной терапии наблюдалось снижение риска развития обострений на 24,5 %. Однако у популяции больных ХОБЛ в исследовании PEACE отмечены определенные особенности (исследование проводилось в Китае) — иГКС принимали < 20 % пациентов, многие не использовали никаких бронходилататоров, что не позволяет экстраполировать результаты этого исследования на пациентов с ХОБЛ в реальной практике.

В 2 недавно выполненных 1-годичных исследованиях показано, что при использовании высоких (600 мг 2 раза в сутки) доз N-ацетилцистеина (НАС) риск обострений ХОБЛ снижается. В исследовании NIACE ($n = 120$) отмечено снижение риска обострений на 0,75 событий в год ($p = 0,019$) [140], а в исследовании PANTHEON ($n = 1\,006$) — на 22 % (ОР — 0,78; 95%-ный ДИ — 0,67–0,90) [141]. В метаанализе *M. Cazzola et al.* ($n = 4\,155$), основу которого составили 13 исследований, продемонстрировано, что при терапии НАС риск обострений ХОБЛ снижается на 25 % (ОР — 0,75; 95%-ный ДИ — 0,66–0,84), причем протективный эффект был более сильным при выраженной бронхиальной обструкции. Риск побочных эффектов НАС был невысок и не зависел от дозы препарата [142].

Заключение

Обострения являются важными событиями для пациентов с ХОБЛ. При возможностях современной терапии риск развития обострений ХОБЛ значительно снижается. Обязательным компонентом базисной терапии являются ДДБА, не только оказывающие эффективное влияние на симптомы заболевания, но и значительно снижающие риск обострений. Препараты других групп — иГКС, ингибиторы

ФДЭ-4, АБП, муколитики — назначаются с учетом преобладающего фенотипа ХОБЛ. По данным последних исследований показана способность таких комбинированных бронходилататоров, как ИНД / ГЛИ, эффективно снижать риск обострений ХОБЛ, не только не уступая, но и превосходя при этом результат применения иГКС / ДДБА. Влияние поддерживающей терапии на обострения зависит от разных факторов, таких как причины обострений (инфекции, спонтанное усиление воспаления, бронхоспазм и т. п.), тяжести заболевания (обычно снижение риска обострений на фоне терапии наиболее выражено у тяжелых пациентов), фенотипа ХОБЛ и т. д. Необходимо подчеркнуть, что результаты исследований по снижению риска обострений также зависят от многих факторов — популяции пациентов, включенных в исследование; количества обострений у них до включения в исследование; определения обострений; длительности исследования и т. д. Эффективность различных методов терапии по снижению риска обострений в разных исследованиях составляет от 15 до 50 %, однако ни один из методов терапии сегодня не позволяет полностью избавить пациента с ХОБЛ от обострений. Условно все виды терапии, направленные на снижение риска обострений, можно разделить на фармакологические и нефармакологические. Для улучшения качества ведения больных ХОБЛ необходим поиск целенаправленных (таргетных) фармакологических способов профилактики обострений, даже с учетом уже доступных препаратов.

Конфликт интересов отсутствует.
There is no conflict of interest.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2016. www.goldcopd.org
2. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
3. Gershon A.S., Dolmage T.E., Stephenson A., Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD*. 2012; 9: 216–226.
4. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
5. Agustí A., Calverley P.M., Decramer M. et al. Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: knowns and unknowns. *J. COPD F.* 2014; 1 (2): 166–184. DOI: <http://dx.doi.org/10.1532/jcopdf.1.2.2014.0134>.
6. Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J. et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000; 55: 114–120.
7. Celli B., ZuWallack R., Wang S. et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*. 2003; 124: 1743–1748.
8. Qiu Y., Zhu J., Bandi V. et al. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe

- exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 968–975.
9. Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R. et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006; 129: 317–324.
10. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007; 370: 786–796.
11. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
12. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1618–1623.
13. Sethi S., Evans N., Grant B.J. et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 465–471.
14. 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: 1114–1121.
15. Quint J.K., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 501–507.
16. 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: 1418–1422.
17. Hurst J.R., Donaldson G.C., Quint J.K. et al. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 369–374.
18. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 527–534.
19. Wedzicha J., Decramer M., Seemungal T. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1545–1554.
20. Langsetmo L., Platt R.W., Ernst P. et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 396–401.
21. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1298–1303.
22. Barbera J.A., Roca J., Ferrer A. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1285–1291.
23. Casadevall C., Coronell C., Ramirez-Sarmiento A.L. et al. Upregulation of pro-inflammatory cytokines in the intercostal muscles of COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 701–701.
24. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
25. Wedzicha J.A., Hurst J.R. Structural and functional co-conspirators in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4: 602–605.
26. Saha S., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2006; 1: 39–47.
27. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 906–913.
28. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 662–671.
29. Hoogendoorn M., Hoogenveen R.T., Rutten-van Molken M.P. et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 508–515.
30. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67: 957–963.
31. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57: 847–852.
32. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest.* 2005; 128: 1995–2004.
33. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60: 925–931.
34. Miravittles M., Ferrer M., Pont A. et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004; 59: 387–395.
35. Bernard S., LeBlanc P., Whittom F. et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 629–634.
36. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 416–469.
37. Mannino D.M., Watt G., Hole D. et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 627–643.
38. 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: 317–326.
39. Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax.* 2003; 58: 752–756.
40. Wedzicha J.A., Donaldson G.C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care.* 2003; 48: 1204–1213.
41. Spencer S., Jones P.W. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 2003; 58: 589–593.
42. Cote C.G., Dordelly L.J., Celli B.R. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest.* 2007; 131: 696–704.
43. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not exsmokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 358–364.
44. Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1184–1192.
45. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1608–1613.

46. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
47. Donaldson G.C., Wilkinson T.M., Hurst J.R. et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 446–452.
48. Effing T.W., Kerstjens H.A., Monninkhof E.M. et al. Definitions of exacerbations: does it really matter in clinical trials on COPD? *Chest.* 2009; 136: 918–923.
49. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
50. 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: 775–789.
51. Beeh K.M., Hederer B., Glaab T. et al. Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 119–125.
52. Aaron S.D., Fergusson D., Marks G.B. et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax.* 2008; 63: 122–128.
53. Leidy N.K., Wilcox T.K., Jones P.W. et al. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 323–329.
54. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
55. 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: 457–463.
56. 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: 657–663.
57. Godtfredsen N.S., Lam T.H., Hansel T.T. et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 844–853.
58. 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: 2011–2020.
59. 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.
60. Nichol K.L., Baken L., Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 397–403.
61. Granger R., Walters J., Poole P.J. et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD001390.
62. Alfageme I., Vazquez R., Reyes N. et al. Clinical efficacy of antipneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* 2006; 61: 189–195.
63. Collet J.P., Shapiro P., Ernst P. et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1719–1724.
64. Soler M., Mutterlein R., Cozma G. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2007; 74: 26–32.
65. Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends Med.* 2006; 6: 191–199.
66. McCarthy B., Casey D., Devane D. et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2: CD003793.
67. Greening N.J., Williams J.E., Hussain S.F. et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2014; 349: g4315.
68. 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.
69. Miravittles M., D'Urzo A., Singh D., Kobizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir. Res.* 2016; 17: 112.
70. Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluña J.J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48: 86–98.
71. Goh F., Shaw J.G., Savarimuthu Francis S.M. et al. Personalizing and targeting therapy for COPD: the role of molecular and clinical biomarkers. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2013; 7: 593–605.
72. Washko G.R., Fan V.S., Ramsey S.D. et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 164–169.
73. Donohue J.F., Fogarty C., Lotvall J. et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 155–162.
74. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. Efficacy of a new once daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010; 65: 473–479.
75. Siler T.M., Williams J., Yegen U. et al. The effect of once-daily indacaterol on health-related quality of life, rescue medication use, and exacerbation rates in patients with moderate-to-severe COPD: a pooled analysis of three months of treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4430.
76. Halpin D.M., Vogelmeier C., Pieper M.P. et al. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: A systematic review. *Respir. Med.* 2016; 114: 1–8.
77. Tashkin D.P. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 97–105.
78. Dusser D., Bravo M.-L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 27: 547–555.
79. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.

80. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 1: 217–224.
81. D'Urzo A., Ferguson G.T., van Noord J.A. et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hirata%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22151296 *Respir. Res.* 2011; 12: 156.
82. Kerwin E., Hébert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1106–1114.
83. Buhl R., Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 729–741.
84. Ulrik C.S. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 673–678.
85. Jones P.W., Singh D., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 830–836.
86. Jones P. Aclidinium bromide twice daily for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Adv. Ther.* 2013; 30: 354–368.
87. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
88. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 524–533.
89. Wedzicha J.A., Donaldson G., Chuecos F. et al. Effect of aclidinium bromide on exacerbations in patients with moderate – to severe COPD: pooled analysis of phase III studies. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1888.
90. Oba Y., Sarva S.T., Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 2016; 71: 15–25.
91. 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: 199–209.
92. Banerji D., Fedele M.J., Chen H., Kim H.J. Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: results from the ignite program. *Respirology.* 2013; 18 (Suppl. 4): 1–81.
93. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1015–1026.
94. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2222–2234.
95. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 969–979.
96. Singh D., Jones P.W., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 178.
97. D'Urzo A.D., Rennard S.I., Kerwin E.M. et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir. Res.* 2014; 15: 123.
98. Bateman E.D., Chapman K.R., Singh D. et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir. Res.* 2015; 16: 92.
99. Vogelmeier C., Paggiaro P.L., Dorca J. et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur. Respir. J.* 2016; 48: 1030–1039.
100. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 472–486.
101. Suissa S., Barnes P.J. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 13–16.
102. Postma D.S., Calverley P. Inhaled corticosteroids in COPD – a case in favour. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 10–12.
103. Bourbeau J., Christodoulouopoulos P., Maltais F. et al. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2007; 62: 938–943.
104. Barnes N.C., Qiu Y.-S., Pavord I.D. et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 736–743.
105. Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 552–563.
106. Ito K., Ito M., Elliott W.M. et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1967–1976.
107. Burge P.S., Calverley P.M., 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. *Brit. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
108. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
109. 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: 912–919.
110. Halpin D.M.G. Evaluating the effectiveness of combination therapy to prevent COPD exacerbations: the value of NNT analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 1187–1194.
111. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108: 1153–1162.
112. 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: 210–223.
113. 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: 92–100.
 114. Ernst P., Saad N., Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 525–537.
 115. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013; 68: 1029–1036.
 116. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 295–304.
 117. Kaplan A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. COPD.* 2015; 10: 2535–2548.
 118. Antoniu S.A. New therapeutic options in the management of COPD – focus on roflumilast. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 147–155.
 119. Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A. et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 154–161.
 120. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374: 685–694.
 121. Rennard S.I., Calverley P.M.A., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 18.
 122. Bateman E.D., Rabe K.F., Calverley P.M.A. et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 553–560.
 123. Martinez F.J., Calverley P.M., Goehring U.-M. et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 857–866.
 124. Martinez F.J., Rabe K.F., Sethi S. et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194: 559–567.
 125. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23: 590–615.
 126. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 689–698.
 127. Uzun S., Djamin R.S., Kluytmans J.A.J. et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 361–368.
 128. Sethi A., Maloney J., Grove L. et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care.* 2006; 173: 991–998.
 129. Marin A., Garcia-Aymerich J., Saulea J. et al; PAC-COPD Study Group. Effect of Bronchial Colonisation on Airway and Systemic Inflammation in Stable COPD. *COPD.* 2012; 9: 121–130.
 130. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax.* 2002; 57: 759–764.
 131. Banerjee D., Khair O.A., Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 685–691.
 132. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir. Med.* 2013; 107: 10–22.
 133. Sethi S., Jones P.W., Theron M.S. et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2010; 11: 10.
 134. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535.
 135. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1333–1338.
 136. 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: 2013–2018.
 137. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54: 378–380.
 138. Macció A., Madeddu C., Panzone F. et al. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 693–703.
 139. Gerrits C.M., Herings R.M.C., Leufkens H.G.M., Lammers J.W.J. N-acetylcysteine reduce risk of re-hospitalization among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 795–798.
 140. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013; 144: 106–118.
 141. 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: 187–194.
 142. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24: 451–461.

Поступила 10.11.16
 УДК 616.24-036.12-084
 Received November 10, 2016
 UDC 616.24-036.12-084

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 4657415; email: serg_avdeev@list.ru

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Science, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: serg_avdeev@list.ru