

# Глобальная инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Легких



**ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ,  
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
ПЕРЕСМОТР 2014 г.**

---

**ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ,  
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
ПЕРЕСМОТР 2014 г.**

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

GLOBAL INITIATIVE FOR  
CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

**GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND  
PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE  
(REVISED 2014)**



Глобальная инициатива  
по Хронической  
Обструктивной  
Болезни  
Легких



**ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ,  
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Пересмотр 2014 г.

Перевод с английского

Москва  
Российское респираторное общество  
2015

ББК 54.12  
Г52  
УДК 616.23+616.24

**Г52 Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.)** / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2014. — 92 с., ил.

Книга представляет собой Доклад рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) — пересмотр 2014 г. Рассмотрены определение хронической обструктивной болезни легких, ущерб, связанный с ней, факторы риска, механизмы развития хронической обструктивной болезни легких, диагностика и классификация, обучение медицинских работников и пациентов. Основное внимание уделено программе ведения больных хронической обструктивной болезнью легких: представлен всеобъемлющий план лечения хронической обструктивной болезни легких с целью снижения заболеваемости, болезненности и преждевременной смерти.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, руководителей органов здравоохранения.

© 2014 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, all rights reserved. Use is by express license from the owner  
© Перевод на русский язык, Российское респираторное общество, 2015

# Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.)

# Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.)

## Исполнительный комитет GOLD (2013)

Marc Decramer, MD, Chair  
Katholieke Universiteit Leuven  
Leuven, Belgium

Jørgen Vestbo, MD, Vice Chair  
Odense University Hospital  
Odense C, Denmark (and)  
University of Manchester,  
Manchester, England, UK

Jean Bourbeau, MD  
McGill University Health Centre  
Montreal, Quebec, Canada

Bartolome R. Celli, MD  
Brigham and Women's Hospital  
Boston, Massachusetts, USA

David S.C. Hui, MD  
The Chinese University  
of Hong Kong  
Hong Kong, ROC

M. Victorina López Varela, MD  
Universidad de la República  
Montevideo, Uruguay

Masaharu Nishimura, MD  
Hokkaido University School  
of Medicine  
Sapporo, Japan

Roberto Rodriguez Roisin, MD  
Hospital Clinic, University  
of Barcelona  
Barcelona, Spain

Robert A. Stockley, MD  
University Hospitals Birmingham  
Birmingham, England, UK

Claus Vogelmeier, MD  
University of Gießen and Marburg  
Marburg, Germany

## Директор Научного комитета GOLD

Suzanne S. Hurd, PhD  
Vancouver, Washington, USA

## Научный комитет GOLD\* (2013)

Jørgen Vestbo, MD, Chair  
Odense University Hospital  
Odense C, Denmark (and)  
University of Manchester,  
Manchester, England, UK

Alvar G. Agustí, MD  
Thorax Institute, Hospital Clinic  
Univ. Barcelona, Ciberes  
Barcelona, Spain

Antonio Anzueto, MD  
University of Texas Health  
Science Center  
San Antonio, Texas, USA

Marc Decramer, MD  
Katholieke Universiteit Leuven  
Leuven, Belgium

Leonardo M. Fabbri, MD  
University of Modena  
& Reggio Emilia  
Modena, Italy

Paul Jones, MD  
St. George's Hospital  
Medical School  
London, England, UK

Fernando Martinez, MD  
University of Michigan School  
of Medicine  
Ann Arbor, Michigan, USA

Nicolas Roche, MD  
Hôtel-Dieu  
Paris, France

Roberto Rodriguez-Roisin, MD  
Thorax Institute, Hospital Clinic  
Univ. Barcelona, Barcelona,  
Spain

Donald Sin, MD  
St. Paul's Hospital  
Vancouver, Canada

Robert Stockley, MD  
University Hospital  
Birmingham, UK

Claus Vogelmeier, MD  
University of Giessen  
and Marburg  
Marburg, Germany

Jadwiga A. Wedzicha, MD  
Univ. College London  
London, England, UK

## Приглашенные рецензенты

Joan-Albert Barbera, MD  
Hospital Clinic, Universitat  
de Barcelona  
Barcelona, Spain

A. Sonia Buist, MD  
Oregon Health Sciences  
University  
Portland, OR, USA

Peter Calverley, MD  
University Hospital Aintree  
Liverpool, England, UK

Bart Celli, MD  
Brigham and Women's Hospital  
Boston, MA, USA

M.W. Elliott, MD  
St. James's University Hospital  
Leeds, England, UK

Yoshinosuke Fukuchi, MD  
Juntendo University  
Tokyo, Japan

Masakazu Ichinose, MD  
Wakayama Medical University  
Kimiidera, Wakayama, Japan

Christine Jenkins, MD  
Woolcock Institute of Medical  
Research  
Camperdown, NSW, Australia

H.A.M. Kerstjens, MD  
University of Groningen  
Groningen, The Netherlands

Peter Lange, MD  
Hvidovre University Hospital  
Copenhagen, Denmark

M. Victorina López Varela, MD  
Universidad de la República  
Montevideo, Uruguay

Maria Montes de Oca, MD  
Hospital Universitario de Caracas  
Caracas, Venezuela

Atsushi Nagai, MD  
Tokyo Women's Medical  
University  
Tokyo, Japan

Dennis Niewoehner, MD  
Veterans Affairs Medical Center  
Minneapolis, MN, USA

David Price, MD  
University of Aberdeen  
Aberdeen, Scotland, UK

Nicolas Roche, MD, PhD  
University Paris Descartes  
Paris, France

Sanjay Sethi, MD  
State University of New York  
Buffalo, NY, USA

## Руководители национальных программ GOLD, приславшие свои комментарии

Lorenzo Corbetta, MD  
University of Florence  
Florence, Italy

Alexandru Corlateanu, MD, PhD  
State Medical  
and Pharmaceutical University  
Republic of Moldova

Le Thi Tuyet Lan, MD, PhD  
University of Pharmacy  
and Medicine  
Ho Chi Minh City, Vietnam

Fernando Lundgren, MD  
Pernambuco, Brazil

E.M. Iruksen, MD  
University of Stellenbosch  
South Africa

Timothy J. MacDonald, MD  
St. Vincent's University Hospital  
Dublin, Ireland

Takahide Nagase, MD  
University of Tokyo  
Tokyo, Japan

Ewa Nizankowska-Mogilnicka,  
MD, PhD  
Jagiellonian University  
Medical College  
Krakow, Poland

Magvannorov Oyunchimeg, MD  
Ulaanbaatar, Mongolia

Mostafizur Rahman, MD  
NIDCH  
Mohakhali, Dhaka, Bangladesh

\* Дополнительная информация о членах комитетов GOLD представлена на веб-сайте GOLD [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к русскому переводу .....	9	Одышка .....	29
Предисловие .....	10	Кашель .....	29
Методология и резюме новых рекомендаций «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (пересмотр 2014 г.)» .....	11	Продукция мокроты .....	29
Введение .....	16	Свистящее дыхание и стеснение в груди .....	29
		Дополнительные симптомы при тяжелом течении заболевания .....	30
<b>Глава 1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЗОР ЗАБОЛЕВАНИЯ</b> .....	19	История болезни .....	30
Ключевые положения .....	20	Физикальное обследование .....	30
Определение .....	20	Спирометрия .....	30
Ущерб от ХОБЛ .....	20	Оценка болезни .....	31
Распространенность .....	21	Оценка симптомов .....	31
Болезненность .....	21	Тест оценки ХОБЛ (САТ) .....	32
Смертность .....	21	Вопросник контроля ХОБЛ (CCQ) .....	32
Экономический ущерб .....	22	Выбор критических значений .....	32
Социальный ущерб .....	22	Оценка спирометрических данных .....	32
Факторы, оказывающие влияние на развитие и прогрессирование заболевания .....	22	Оценка риска обострений .....	33
Гены .....	22	Оценка сопутствующих заболеваний .....	33
Пол и возраст .....	23	Интегральная оценка ХОБЛ .....	34
Рост и развитие легких .....	23	Дополнительные исследования .....	35
Ингаляционные воздействия .....	23	Лучевая диагностика .....	35
Социально-экономический статус .....	24	Легочные объемы и диффузионная способность .....	35
Бронхиальная астма и бронхиальная гиперреактивность .....	24	Оксиметрия и исследование газов артериальной крови .....	35
Хронический бронхит .....	24	Скрининг дефицита $\alpha_1$ -антитрипсина .....	35
Инфекции .....	24	Нагрузочные тесты .....	36
Патоморфология, патогенез и патофизиология .....	24	Комплексные шкалы .....	36
Патоморфология .....	24	Дифференциальная диагностика .....	36
Патогенез .....	25		
Окислительный стресс .....	25	<b>Глава 3: ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ</b> .....	37
Дисбаланс в системе протеиназы–антипротеиназы .....	25	Ключевые положения .....	38
Воспалительные клетки .....	25	Отказ от курения .....	38
Воспалительные медиаторы .....	25	Фармакотерапия для отказа от курения .....	38
Различия воспаления при ХОБЛ и БА .....	25	Никотинзамещающие препараты .....	38
Патофизиология .....	25	Фармакотерапия .....	38
Ограничение скорости воздушного потока и «воздушные ловушки» .....	25	Лекарственное лечение ХОБЛ стабильного течения .....	39
Нарушения газообмена .....	26	Обзор средств для лечения ХОБЛ .....	39
Гиперсекреция слизи .....	26	Бронхолитики .....	40
Легочная гипертензия .....	26	$\beta_2$ -агонисты .....	41
Обострения .....	26	Антихолинергические препараты .....	41
Системные проявления .....	26	Метилксантины .....	42
		Комбинированная бронхолитическая терапия .....	43
		Глюкокортикостероиды .....	43
		Ингаляционные ГКС .....	43
		Комбинированная терапия ингаляционными ГКС и бронхолитиками .....	43
		Таблетированные ГКС .....	43
		Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 .....	43
		Другое лекарственное лечение .....	44
		Вакцины .....	44
<b>Глава 2: ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХОБЛ</b> .....	27		
Ключевые положения .....	28		
Диагностика .....	28		
Симптомы .....	29		

<i>α<sub>1</sub>-антитрипсинзамещающая терапия</i>	44
<i>Антибиотики</i>	44
<i>Муколитические (мукокинетические, мукорегуляторные) и антиоксидантные средства (амброксол, эрдостеин, карбоцистеин, йодированный глицерол)</i>	44
<i>Иммунорегуляторы (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы)</i>	44
<i>Противокашлевые препараты</i>	45
<i>Вазодилататоры</i>	45
<i>Наркотики (морфин)</i>	45
<i>Другие препараты</i>	45
Нефармакологическое лечение	45
Реабилитация	45
Компоненты программ	
легочной реабилитации	46
Физическая тренировка	46
Функциональный статус	46
Тяжесть одышки	46
Мотивация	46
Статус курения	46
Обучение	46
Оценка и наблюдение	47
Нутритивная поддержка	47
Другие методы лечения	47
Кислородотерапия	47
Вентиляционная поддержка	48
Хирургическое лечение	48
Операция уменьшения объема легкого (ОУОЛ)	48
Бронхоскопическое уменьшение объема легких (БУОЛ)	48
Трансплантация легких	48
Буллэктомия	48
Паллиативная медицинская помощь, медицинская помощь при завершении жизненного пути и в хосписе	49
<b>Глава 4: ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ</b>	51
Ключевые положения	52
Введение	52
Выявление и устранение факторов риска	53
Курение табака	53
Профессиональные факторы риска	53
Загрязнение воздуха внутри и вне помещений	53
Лечение ХОБЛ стабильного течения	53
Переход от клинических исследований к практическим рекомендациям – общие соображения	53
ОФВ <sub>1</sub> в покое	54
Обратимость бронхиальной обструкции при бронходилатационном тесте	54
Симптомы	54

<i>Профилактика обострений</i>	54
<i>Анализ подгрупп</i>	54
Нефармакологическое лечение	54
Отказ от курения	55
Физическая активность	55
Реабилитация	55
Вакцинация	55
Лекарственное лечение	55
Рекомендации по применению бронхолитиков	56
Рекомендации по применению ГКС и ингибиторов фосфодиэстеразы-4	57
Оценка и мониторинг заболевания	57
Мониторинг прогрессирования заболевания и развития осложнений	57
Методы измерения	57
Симптомы	57
Курение	57
Мониторинг фармакотерапии и других методов лечения	57
Мониторинг обострений	58
Мониторинг сопутствующих заболеваний	58
Хирургические вмешательства при ХОБЛ	58
<b>Глава 5: ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ</b>	59
Ключевые положения	60
Определение	60
Диагностика	61
Оценка	61
Выбор лечения	61
Условия лечения	61
Лекарственная терапия	62
Короткодействующие бронхолитики	62
Глюкокортикостероиды	62
Антибиотики	62
Другие лечебные мероприятия	63
Дыхательная поддержка	63
Кислородотерапия	63
Вентиляционное пособие	63
Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ)	63
Искусственная вентиляция легких	64
Выписка из стационара и дальнейшее наблюдение	64
Лечение обострений в домашних условиях	65
Предотвращение обострений ХОБЛ	66

<b>Глава 6: ХОБЛ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ</b>	67
Ключевые положения	68
Введение	68
Сердечно-сосудистые заболевания	68
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	68
Сердечная недостаточность (СН)	69
Мерцательная аритмия (МА)	69
Артериальная гипертензия	69



Остеопороз .....	69
Тревожное расстройство и депрессия .....	70
Рак легких .....	70
Инфекции .....	70
Метаболический синдром и сахарный диабет .....	70
Бронхоэктазия .....	70

## Глава 7: СИНДРОМ ПЕРЕКРЕСТА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХОБЛ (СПБАХ) .....

Список литературы .....	75
-------------------------	----

### Рисунки

Рис. 1.1. Механизмы, лежащие в основе ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ .....	20
Рис. 2.1А. Спирометрия – нормальная спирометрическая кривая .....	31
Рис. 2.1В. Спирометрия – обструктивное заболевание .....	31
Рис. 2.2. Взаимосвязь между качеством жизни, связанным со здоровьем, постбронходилатационным ОФВ <sub>1</sub> и степенью тяжести ограничения скорости воздушного потока по спирометрической классификации GOLD .....	32
Рис. 2.3. Группирование пациентов на основе интегральной оценки симптомов, спирометрической классификации и риска развития обострений .....	34
Рис. 4.1. Цели лечения ХОБЛ стабильного течения .....	52
Рис. 4.2. Модель комбинированного учета симптомов и риска обострений при оценке ХОБЛ .....	53

### Таблицы

Таблица А. Описание уровней доказательности .....	18
Таблица 2.1. Основные признаки, позволяющие заподозрить диагноз ХОБЛ .....	28
Таблица 2.2. Причины хронического кашля .....	29
Таблица 2.3. Рекомендации по выполнению спирометрии .....	30
Таблица 2.4. Модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки .....	31

Таблица 2.5. Классификация степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ (основанная на постбронходилатационном ОФВ <sub>1</sub> ) .....	33
Таблица 2.6. Риск при ХОБЛ: данные по группам плацебо из исследований TORCH, UPLIFT и ECLIPSE .....	33
Таблица 2.7. Дифференциальная диагностика ХОБЛ .....	36
Таблица 3.1. Лечение употребления табака и табачной зависимости: руководство для клинической практики – основные положения и рекомендации .....	38
Таблица 3.2. Краткое руководство по оказанию помощи пациентам, желающим бросить курить .....	39
Таблица 3.3. Лекарственные формы и дозы препаратов, применяемых при ХОБЛ .....	40
Таблица 3.4. Применение бронхолитиков при стабильной ХОБЛ .....	41
Таблица 3.5. Положительные эффекты легочной реабилитации при ХОБЛ .....	45
Таблица 4.1. Нефармакологические методы лечения ХОБЛ .....	54
Таблица 4.2. Начальная тактика лекарственного лечения при ХОБЛ .....	56
Таблица 5.1. Оценка обострений ХОБЛ: анамнез .....	61
Таблица 5.2. Оценка обострений ХОБЛ: признаки тяжести .....	61
Таблица 5.3. Потенциальные показания к госпитализации для обследования или лечения обострений .....	61
Таблица 5.4. Лечение тяжелых, но не жизнеугрожающих обострений .....	62
Таблица 5.5. Компоненты терапии в условиях стационара .....	62
Таблица 5.6. Показания для направления в ОИТ .....	63
Таблица 5.7. Показания к неинвазивной вентиляции легких .....	64
Таблица 5.8. Показания к искусственной вентиляции легких .....	64
Таблица 5.9. Критерии выписки из стационара .....	65
Таблица 5.10. Список объектов оценки на момент выписки из стационара .....	65
Таблица 5.11. Объекты оценки в ходе последующего наблюдения при визите через 4–6 нед после выписки из стационара .....	65

# ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ПЕРЕВОДУ

Уважаемые коллеги!

Перед вами новая версия Доклада рабочей группы Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) пересмотра 2014 г. Как и предыдущие версии, этот документ содержит главы, посвященные этиологии и патогенезу, диагностике и мониторингованию, а также стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Кроме того, в данном пересмотре появилось резюме главы о диагностике и лечении синдрома перекреста бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ. Дифференциальная диагностика БА, ХОБЛ и синдрома перекреста БА–ХОБЛ часто вызывает затруднения, поэтому представленные в настоящем пособии четкие диагностические критерии этих заболеваний крайне важны для клинической практики. Стратегия лечения пациентов с синдромом перекреста БА–ХОБЛ имеет свои отличительные особенности, что необходимо учитывать при ведении таких больных. Полный текст согласительного документа о синдроме перекреста БА–ХОБЛ находится в открытом доступе на официальных сайтах GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD, но получить представление о его содержании можно по краткому резюме, изложенному в данной версии.

В настоящем пересмотре сохраняется основанная на комплексной оценке симптомов и риска обострений классификация ХОБЛ, предложенная в предыдущей версии документа. Подчеркивается, что, поскольку одышка не единственный симптом заболевания, оценку симптомов предпочтительно проводить с помощью комплексной шкалы CAT. Также выделено, что при оценке риска обострений следует учитывать не только количество обострений, но и частоту обусловленных ими госпитализаций за предшествующий год. Интегральный подход, лежащий в основе данной классификации, позволяет сделать более персонализированными рекомендации

по лечению больных ХОБЛ, что нашло свое отражение в руководстве. В главе, посвященной лечению ХОБЛ стабильного течения, даны отдельные рекомендации для каждой категории больных.

В настоящей версии, как и в предыдущих, подробно описана стратегия лечения ХОБЛ. Принципиальных изменений в концепции лечения нет, представлены лишь некоторые дополнения по применению новых длительнодействующих бронхолитических препаратов (индакатерол, аклидиний, гликопирроний) при стабильном течении ХОБЛ. Среди нефармакологических методов лечения наибольшее внимание уделено нутритивной поддержке при проведении реабилитационных мероприятий.

В данной версии GOLD появился раздел, в котором приводятся сведения о сочетании ХОБЛ и бронхоэктазии, подчеркивается более длительное течение обострений и более высокий уровень смертности у таких больных.

Таким образом, новая версия GOLD поддерживает разработанную ранее классификацию, принципы комплексной оценки и стратегию лечения ХОБЛ, при этом расставляя новые акценты. Представленная версия, в разработке которой принимали участие ведущие эксперты из разных стран мира, содержит обновленные рекомендации, крайне необходимые врачам разных специальностей, исследователям и руководителям лечебных учреждений для лечения и изучения этого заболевания и организации помощи больным ХОБЛ.

А.С. Белевский, профессор



Редактор перевода, член правления  
Российского респираторного общества,  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

# ПРЕДИСЛОВИЕ

В 2011 г. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) издала согласительный доклад «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ». В нем рекомендовано подвергнуть весьма значительной ревизии стратегию лечения, представленную в исходном документе 2001 г. Пересмотры докладов, изданные в январе 2013 г. и в январе 2014 г., основаны на научной литературе, опубликованной после выхода в свет документа 2011 г., но поддерживают ту же парадигму лечения стабильной ХОБЛ. Оценка степени тяжести ХОБЛ основана на выраженности симптоматики пациента, уровне риска будущих обострений, выраженности отклонений спирометрических показателей от нормы и выявлении сопутствующих заболеваний.

Доклад GOLD – это «стратегический документ» для специалистов в области здравоохранения, который следует использовать как инструмент для внедрения эффективных программ лечения, основанных на существующих возможностях систем здравоохранения. Разработан метод квадранта стратегии лечения, который может быть использован в любом лечебном учреждении; он интегрально отображает вклад симптоматики пациента и оценки риска серьезного неблагоприятного события в отношении здоровья пациента в будущем. Публикуется всё больше доказательств, которые могут быть использованы для оценки этой стратегии\*. Комитеты GOLD продолжают оценку этих доказательств, на основе чего будут модифицироваться рекомендации по стратегии лечения.


В программе GOLD участвует ряд признанных специалистов в различных областях медицины. Многие из этих экспертов организовали в своих странах исследования с целью выяснения причин ХОБЛ и ее распространенности, а также разработали новые подходы к распространению и внедрению стратегии по лечению ХОБЛ. Инициатива GOLD, как и прежде, будет стремиться привлечь внимание правительств, руководителей здравоохранения, медицинских работников и широких слоев населения к ХОБЛ с целью повышения уровня знаний о ХОБЛ и разработки программы ранне-

го выявления, профилактики и лечения данного заболевания.

Мы выражаем особую признательность за неограниченные образовательные гранты, выделенные компаниями Алмиралл, АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Къези, Форест Лабораториз, ГлаксоСмитКляйн, Мерк Шарп & Доум, Милан, Нонин Медикал, Новартис, Перл Терапевтикс, Пфайзер, Квинтайлс и Такеда, которые сделали возможной разработку этого доклада.



Marc Decramer, MD  
Председатель Исполнительного комитета GOLD,  
профессор медицины,  
руководитель отделения респираторной медицины  
университетской клиники  
Католического университета, Лёвен, Бельгия



Jørgen Vestbo, MD  
Заместитель председателя  
Исполнительного комитета GOLD,  
Председатель Научного комитета GOLD,  
профессор отделения респираторной медицины  
клиники Университета Оденсе,  
Оденсе, Дания,  
и Университет Манчестера,  
Манчестерская академия медицинских наук,  
университетская клиника Южного Манчестера,  
NHS Foundation Trust,  
Манчестер, Великобритания

\* Lange P, Marrot J.L., Vestbo J., Olsen K.R., Ingebrigtsen T.L., Dahl M., Nordestgaard B.G. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Nov 15; 186(10):975-81.

# МЕТОДОЛОГИЯ И РЕЗЮМЕ НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ «ГЛОБАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ХОБЛ (ПЕРЕСМОТР 2014 г.)»\*

Когда в 1998 г. стартовала программа Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (Глобальная инициатива по ХОБЛ), ее целью была выработка рекомендаций по лечению, основанных на лучшей доступной научной информации. Первый доклад «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» был издан в 2001 г. В 2006 г. и вновь в 2011 г. были подготовлены полные пересмотры, основанные на опубликованных исследованиях. Указанные доклады и сопровождающие их документы были широко распространены и переведены на многие языки, они представлены на веб-сайте GOLD ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).

Научный комитет GOLD\*\* был создан в 2002 г. для обзора опубликованных исследований по лечению и профилактике ХОБЛ, для оценки вклада этих исследований в рекомендации в документах GOLD, касающихся лечения и профилактики, и для представления ежегодных пересмотров на веб-сайте GOLD. Члены Комитета являются признанными лидерами в области исследований, посвященных ХОБЛ, и в клинической практике, обладают научными полномочиями для выполнения заданий Комитета и приглашаются на добровольной основе.

Первый пересмотр обновленного доклада 2011 г. был выпущен в январе 2013 г. Настоящее второе обновление, выпущенное в январе 2014 г., основано на вкладе работ, опубликованных с 1 января по 31 декабря 2013 г. Вместе с обновленными документами на веб-сайте GOLD выложен список всех публикаций, рассмотренных Комитетом.

**Процесс.** Для создания обновленных документов выполнялся поиск в базе данных PubMed с использованием критериев поиска, заданных Комитетом: ХОБЛ, все поля, все взрослые: 19+ лет, только ссылки с наличием резюме, клиническое исследование, систематические обзоры, у человека. Первый поиск включал публикации с 1 января по 31 марта 2013 г. для рассмотрения Комитетом в ходе конференции ATS. Второй поиск включал публикации с 1 апреля по 31 августа 2013 г. для рассмотрения Комитетом в ходе конференции ERS. Третий поиск (для публикаций с сентября по декабрь) рассматривался Исполнительным комитетом GOLD. Кроме того, рецензируемые публикации, не вошедшие в PubMed, могли

направляться отдельным членам Комитета при условии, что резюме и статья в целом были представлены на английском языке (или переведены на английский язык).

Члены Комитета получали сводку цитирований и все резюме. Каждое резюме направлялось двум членам Комитета, хотя всем членам Комитета предлагалась возможность высказать свое мнение о любом резюме. Члены Комитета оценивали полученные резюме (или, если считали необходимым, статью целиком), письменно отвечая на 4 специальных вопроса короткого вопросника и указывая, повлияют ли представленные научные данные на рекомендации доклада GOLD. При положительном ответе члена Комитета просили указать, какие именно изменения должны быть внесены в доклад.

Заседания Научного комитета GOLD происходили дважды в год. Во время этих заседаний обсуждалась каждая отдельная публикация, если хотя бы один член Комитета указал, что она может повлиять на рекомендации по лечению ХОБЛ. Затем Комитет в полном составе достигал консенсуса по вопросу, включать ли результаты данной публикации в доклад GOLD либо в качестве ссылки, подтверждающей существующие рекомендации, либо в качестве необходимых изменений в докладе. При отсутствии консенсуса для разрешения разногласий проводилось открытое голосование Комитета в полном составе. Окончательное рассмотрение и утверждение всех рекомендаций проводится на ежегодном декабрьском заседании Исполнительного комитета GOLD.

Рекомендации комитетов GOLD по применению любого лекарственного препарата основаны на наилучших доказательствах, доступных в опубликованной литературе, а не на руководящих директивах правительственных регулирующих органов. Комитет не дает рекомендаций по методам лечения, которые не были апробированы (одобрены, санкционированы) по крайней мере одним регулирующим органом.

В качестве примера нагрузки на Комитет можно указать, что для пересмотра 2014 г. в период с января по декабрь 2013 г. было рассмотрено 292 статьи, удовлетворявших поисковым критериям. Из 292 статей 30 были признаны в качестве оказывающих влияние на доклад GOLD, размещенный на веб-сайте в январе 2014 г.; вклад этих статей был учтен одним из следующих способов: А) модификация, т.е. изменение текста или введение концепции, требующей введения новой рекомендации в доклад; Б) подтверждение, т.е. добавление новой ссылки или замена существующей ссылки; В) необходимая модификация с целью пояснения текста.

\* «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (пересмотр 2014 г.)», «Карманное руководство (пересмотр 2014 г.)» и полный список литературы, проверенный Научным комитетом, доступны на веб-сайте GOLD ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).

\*\* Члены Комитета в 2012–2013 годах: J. Vestbo (председатель), A. Agusti, A. Anzueto, L. Fabbri, P. Jones, F. Martinez, N. Roche, R. Rodriguez-Roisin, D. Sin, R. Stokley, C. Volgelmeier, W. Wedzicha.



## РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПЕРЕСМОТРА 2014 г.

### А. Дополнения к тексту

С. 36, правый столбец, 1-й абзац, вставить утверждение и ссылку: «Переносимость физической нагрузки может падать в год, предшествующий смерти [557]».

**Пункт 557 в списке литературы:** Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study Investigators. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Feb 15;187(4):382-6.

С. 42, левый столбец, 2-й абзац, заменить предложение, начинающееся «Тиотропий имеет...», на «Среди длительнодействующих антихолинэргических препаратов аклидиний имеет продолжительность эффекта не менее 12 ч [552], тогда как тиотропий и гликопирроний имеют длительность действия более 24 ч [209–211]».

**Пункт 552 в списке литературы:** Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Segarra R, Caracta C, Garcia Gil E. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATAIN study. *Eur Respir J* 2012 Oct;40(4):830-6.

С. 42, левый столбец, 2-й абзац, вставить утверждение и ссылки в конец: «Длительнодействующие антихолинэргические препараты аклидиний и гликопирроний, по-видимому, оказывают на легочную функцию и одышку действие, аналогичное действию тиотропия; относительно других клинических эффектов имеется гораздо меньше данных для сопоставления [552, 558]».

**Пункт 552 в списке литературы:** Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Segarra R, Caracta C, Garcia Gil E. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATAIN study. *Eur Respir J* 2012 Oct;40(4):830-6. **Пункт 558 в списке литературы:** Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012 Nov;40(5):1106-14.

С. 42, левый столбец, 3-й абзац, заменить фрагмент, начинающийся «Введение тиотропия...», на «В метаанализе [519] было показано, что введение тиотропия с помощью ингалятора «мягкого тумана» Респимат® ассоциируется с существенным увеличением риска смерти в сравнении с плацебо; однако результаты исследования TIOSPIR® показали отсутствие различий по смертности или частоте обострений при сравнении введения тиотропия с помощью порошкового ингалятора с введением с помощью ингалятора Респимат® [559]. Имеются сообщения, что применение растворов для небулайзерной терапии с лицевой маской может вызывать острый приступ глаукомы, вероятно из-за прямого действия раствора на глаза».

**Пункт 559 в списке литературы:** Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al for the TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of

Death in COPD. *N Engl J Med* 2013 Oct 17;369(16):1491-1501.

С. 43, левый столбец, конец 2-го абзаца, вставить утверждение и ссылки: «Показано, что комбинация  $\beta_2$ -агониста длительного действия и антихолинэргического препарата длительного действия существенно улучшает функцию легких, тогда как влияние на клинические результаты по сообщениям пациентов по-прежнему ограничено [560]. Пока имеется слишком мало доказательств того, что комбинация длительнодействующих бронхолитиков более эффективна для профилактики обострений, чем применение только одного антихолинэргического препарата длительного действия [561]».

**Пункт 560 в списке литературы:** Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013 Dec;42(6):1484-94. **Пункт 561 в списке литературы:** Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, 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.

С. 45, правый столбец, конец 1-го абзаца, вставить утверждение и ссылку: «Однако увеличение толерантности к физической нагрузке не обязательно приводит к увеличению ежедневной физической активности [563]».

**Пункт 563 в списке литературы:** Egan C, Deering BM, Blake C, Fullen BM, McCormack NM, Spruit MA, Costello RW. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med* 2012 Dec;106(12):1671-9.

С. 47, правый столбец, 2-й абзац, заменить заголовок «Консультация по питанию» на «Нутритивная поддержка». Заменить два абзаца утверждением и ссылкой: «Существуют доказательства (от низкого до умеренного качества), позволяющие предположить, что нутритивная поддержка способствует существенному повышению массы тела и свободной от жира массы тела у пациентов с ХОБЛ, особенно недоедающих. Кроме того, у пациентов с нутритивной поддержкой наблюдалось значительное улучшение таких характеристик, как результат теста с 6-минутной ходьбой, сила дыхательных мышц и (только у недоедавших пациентов) измеренное по SGRQ (респираторному вопроснику клиники св. Георгия) качество жизни, связанное со здоровьем. Положительные эффекты наблюдались, когда дополнительное питание предлагалось как единственное терапевтическое воздействие или как дополнение к лечебной физкультуре. Оптимальные количество и длительность дополнительного питания не вполне выяснены [564]».

**Пункт 564 в списке литературы:** Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Dec 12;12:CD000998.

С. 55, правый столбец, 2-й абзац, заменить фразу. В новой редакции: «Однако для всех пациентов группы А короткодействующие бронхолитики, применяемые по потребности, рекомендованы в качестве препаратов выбора первой линии благодаря их воздействию на функцию легких и одышку [565]». **Пункт 565 в списке литературы:** Gagnon P, Saey D, Provencher S, Milot J, Bourbeau J, Tan WC, Martel S, Maltais F. Walking exercise response to bronchodilation in mild COPD: a randomized trial. *Respir Med* 2012 Dec;106(12):1695-705.

С. 57, правый столбец, конец 1-го абзаца раздела «Оценка и мониторинг заболевания», вставить утверждение и ссылку: «Если оценивать долгосрочные преимущества тщательного самоведения или рутинного мониторингирования в терминах качества жизни или самоэффективности, то таковых преимуществ по сравнению с обычным лечением пациентов с ХОБЛ в общей практике не выявлено [566]». **Пункт 566 в списке литературы:** Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoelen JH, Schermer TR. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012 Nov 28;345:e7642.

С. 62, правый столбец, 2-й абзац, удалить строку «Рекомендуется преднизолон в дозе 30–40 мг/сут в течение 10–14 дней (уровень доказательности D)» и вставить: «Рекомендуется преднизолон в дозе 40 мг/сут в течение 5 дней (уровень доказательности В) [567]». **Пункт 567 в списке литературы:** Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013 Jun 5;309(21):2223-31.

С. 62, правый столбец, вставить в конец 2-го абзаца: «При начале обострения ХОБЛ небулайзерная терапия магния сульфатом в качестве дополнения к лечению салбутамолом не оказывает влияния на ОФВ<sub>1</sub> [568]».

**Пункт 568 в списке литературы:** Edwards L, Shirtcliffe P, Wadsworth K, Healy B, Jefferies S, Weatherall M, Beasley R; Magnesium COPD Study Team. Use of nebulised magnesium sulphate as an adjuvant in the treatment of acute exacerbations of COPD in adults: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013 Apr;68(4):338-43.

С. 63, правый столбец, конец 1-го абзаца раздела «Другие лечебные мероприятия», вставить утверждение и ссылки: «Учитывая, что пациенты, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ, подвержены повышенному риску тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [570, 571], должны быть усилены меры профилактики тромбообразования [572–574]».

**Пункт 570 в списке литературы:** Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009 Mar;135(3):786-93. **Пункт 571 в списке литературы:** Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur*

*Respir J* 2010;35(6):1243-8. **Пункт 572 в списке литературы:** Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011 Nov 1;155(9):625-32. **Пункт 573 в списке литературы:** Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S. **Пункт 574 в списке литературы:** Bertolotti L, Quenet S, Laporte S, Sahuquillo JC, Conget F, Pedrajas JM, Martin M, Casado I, Riera-Mestre A, Monreal M; RIETE Investigators. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013 Jul 18;14:75.

С. 65, правый столбец, последняя фраза раздела «Лечение обострений в домашних условиях», вставить утверждение и три ссылки: «Накопленные данные многих исследований показывают, что телемедицина в любой из известных в настоящее время форм не приносит пользы больным ХОБЛ; таким образом, телемедицина не рекомендуется для применения у больных ХОБЛ [575–577]».

**Пункт 575 в списке литературы:** Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, Beynon M, Doll H, Bower P, et al; Whole Systems Demonstrator Evaluation Team. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomized controlled trial. *BMJ* 2013 Feb 26;346:f653.

**Пункт 576 в списке литературы:** Henderson C, Knapp M, Fernández JL, Beecham J, Hirani SP, Cartwright M, et al; Whole System Demonstrator evaluation team. 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. *BMJ* 2013 Mar 20;346:f1035.

**Пункт 577 в списке литературы:** Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, Todd A, Krishan A, Lewis S, et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2013 Oct 17;347:f6070.

С. 70, вставить в конец главы «ХОБЛ и сопутствующие заболевания» раздел «Бронхоэктазия»:

«Персистирующая обструкция воздушного потока – известная патология у некоторых пациентов с первичным диагнозом бронхоэктазии. Однако благодаря растущему применению компьютерной томографии для исследования пациентов с ХОБЛ ранее не распознанная бронхоэктазия определяется рентгенологически [581]. Она варьирует от умеренной тубулярной бронхоэктазии до более тяжелых варикозных изменений, хотя

кистозная бронхоэктазия встречается редко. Оказывают ли эти рентгенологически наблюдаемые изменения такое же влияние, как бронхоэктазия, установленная в качестве первичного диагноза, в настоящее время остается неизвестным, хотя они ассоциируются с большей длительностью обострений [582] и повышенной смертностью [583].

Лечение бронхоэктазии у пациентов с ХОБЛ должно проводиться согласно стандартным рекомендациям с добавлением обычных стратегий лечения ХОБЛ. Остается неизвестным, что является более важным для профилактики обострений: увеличение длительного применения таблетированных или ингалируемых антибиотиков либо терапия с применением бронхолитиков или ингаляционных ГКС.

Лечение ХОБЛ у пациентов с бронхоэктазией должно проводиться как обычно, хотя для некоторых пациентов может потребоваться более агрессивная и длительная терапия антибиотиками». **Пункт 581 в списке литературы:** O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax 2000;55:635-642. **Пункт 582 в списке литературы:** Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:400-407. **Пункт 583 в списке литературы:** Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, Ballestín J, Sánchez IV, Selma Ferrer MJ, Dalfo AR, Valdecillos MB. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013 Apr 15;187(8):823-31.

#### В. Ссылки, которые подтверждают или обновляют предшествующие рекомендации

С. 44, правый столбец, после ссылки 297 вставить ссылку 562: 562. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, Loo CK, Chan MH. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HACE study. Chest 2013 Jul;144(1):106-18.

С. 62, правый столбец, конец первой фразы подраздела «Антибиотики», вставить ссылку 569: 569. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012 Dec 12;12:CD010257.

С. 63, левый столбец, после ссылки 273 вставить ссылку 351: 351. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987;106:196-204.

С. 68, после ссылки 476 в первой фразе раздела «Введение» вставить ссылку 578: 578. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, Soriano JB; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis

in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. Chest 2012 Nov;142(5):1126-33.

С. 68, правый столбец, 6-й абзац, после ссылки 546, и С. 68, правый столбец, после ссылки 481, вставить ссылки 579 и 580:

579. Mainguy V, Girard D, Maltais F, Saey D, Milot J, Sénéchal M, Poirier P, Provencher S. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Cardiol 2012 Jul 15;110(2):258-63.

580. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between  $\beta$ -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. Thorax 2012 Nov;67(11):977-84.

#### В. Модификации текста для исправления формулировок

С. 56, левый столбец, 2-й абзац, 2-ю и 3-ю фразы следует читать: «Терапия первой линии – ингаляционные ГКС + длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты или длительнодействующие антихолинергические препараты, хотя относительно подобной тактики имеются противоречивые сведения [257]; рекомендация базируется в основном на данных краткосрочных исследований [257, 538, 539] (уровень доказательности В). В качестве терапии второй линии рекомендуется комбинация трех классов препаратов (ингаляционных ГКС/длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов/длительнодействующих антихолинергических препаратов) [256]».

#### Г. Вставки, относящиеся к таблицам/рисункам и специальным темам, курируемым Комитетом

С. 10. Предисловие: новое предисловие содержит тезис о квадранте стратегии лечения.

С. 31, правый столбец: материал раздела «Оценка симптомов» модифицирован, вставлено несколько новых ссылок.

С. 33, левый столбец: материал раздела «Оценка риска обострений» модифицирован, вставлена одна новая ссылка.

С. 34, левый столбец: рис. 2.3 модифицирован, чтобы отразить новые утверждения на с. 31, относящиеся к разделу «Оценка симптомов».

С. 40, «Таблица 3.3. Лекарственные формы и дозы препаратов, применяемых при ХОБЛ», под заголовком «Комбинация короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и антихолинергических препаратов в одном ингаляторе» удалить «Сальбутамол/ипратропий 75/15 (ДАИ)» и вставить «Сальбутамол/ипратропий 100/20 (МТ)»

С. 40, «Таблица 3.3. Лекарственные формы и дозы препаратов, применяемых при ХОБЛ», перед заголовком «Метилксантины» вставить заголовок «Комбинация длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов и антихолинергических препаратов в одном ингаляторе» и две строки:



«Индакатерол/гликопирроний 85/43 (ПИ)»

«Вилантерол/умеклидиний 25/62,5 (ПИ)»

С. 40, «Таблица 3.3. Лекарственные формы и дозы препаратов, применяемых при ХОБЛ», под заголовком «Комбинация длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов и ГКС в одном ингаляторе» вставить «Вилантерол/флутиказона фураат 25/100 (ПИ)»

С. 53, правый столбец: рис. 4.2 модифицирован, чтобы отразить новые утверждения на с. 31, относящиеся к разделу «Оценка симптомов».

С. 74, вставить «Глава 7: Синдром перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ (СПБАХ)»

Глава о синдроме перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ (СПБАХ) находится в совместной разработке Научного комитета Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA) и Научного комитета Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD). Она будет доступна весной 2014 г. в документе GINA «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2014 г.». Краткое резюме включено в настоящем пересмотре GOLD 2014 г.; полностью эта глава будет размещена на веб-сайте GOLD, когда она будет готова, и будет включена полностью в пересмотр GOLD 2015 г.

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REMOVE



# ВВЕДЕНИЕ

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Со времени первой публикации согласительного доклада «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» прошло уже 10 лет и многое изменилось. Ревизия материала основывалась по большей степени на оценке силы предыдущих рекомендаций и включении новых знаний.

Одно из важнейших направлений – это задачи лечения. Содержание этого раздела осталось прежним, но информация разделилась на две части – задачи, направленные на немедленное улучшение состояния пациентов, уменьшение выраженности симптомов заболевания, и задачи по уменьшению риска развития неблагоприятных событий в будущем (примером такого события являются обострения). Данное изменение подчеркивает необходимость рассматривания как непосредственного, так и отсроченного влияния ХОБЛ на здоровье пациентов.

Другое не менее важное направление предыдущих рекомендаций – простая, интуитивная система оценки тяжести ХОБЛ. Система классификации тяжести заболевания основывалась на ОФВ<sub>1</sub> и называлась системой стадийности, так как в то время считалось, что у большинства пациентов прогрессирование заболевания ведет к увеличению степени ограничения воздушного потока. О многих характеристиках различных стадий ХОБЛ стало больше известно – например, о риске развития обострения заболевания, госпитализации и смерти. Однако индивидуальный уровень ОФВ<sub>1</sub> является недостаточно надежным показателем выраженности одышки, ограничения физической активности и нарушения общего состояния здоровья. В данном издании сохранена прежняя классификация, но термин «стадия» заменен термином «степень».

Во время первой публикации доклада основной целью лечения согласно программе GOLD было устранение симптомов и улучшение состояния здоровья пациента, но симптоматика заболевания не оказывала непосредственного влияния на тактику лечения, а оценка состояния здоровья была сложной и проводилась в основном в ходе клинических исследований. В настоящее время разработаны простые достоверные вопросы для повседневной клинической практики, доступные на разных языках. Эти разработки позволили вырабатывать новую систему оценки, сочетающую оценку выраженности симптомов пациента и учет риска развития серьезных осложнений заболевания в будущем. В свою очередь, новая система оценки привела к созданию нового подхода к лечению, при котором цели лечения соответствуют оценке состояния больного. Новый подход может быть использован в клинической практике в любых

условиях по всему миру и сдвигает лечение в сторону индивидуализированной медицины, а именно к подбору терапии, наиболее близкой к потребностям пациента.

## ИСТОРИЯ ВОПРОСА

ХОБЛ – болезнь, которая является четвертой по частоте причиной смертности в мире [1], представляет серьезную угрозу здоровью населения и которую можно как предупредить, так и лечить. Для борьбы с ней разработан комплекс лечебных и профилактических мероприятий. ХОБЛ является одной из основных причин хронической заболеваемости и смертности во всем мире; многие люди долгие годы страдают данным заболеванием и преждевременно умирают от него или его осложнений. В течение ближайших десятилетий прогнозируется рост заболеваемости ХОБЛ в результате сохраняющегося влияния факторов риска и старения популяции [2].

В 1998 г. при сотрудничестве Национального института сердца, легких и крови, Национальных институтов здравоохранения и Всемирной организации здравоохранения была сформирована «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких». Целями GOLD являются повышение уровня знаний о ХОБЛ и снижение уровня болезненности и смертности от нее. GOLD ставит перед собой цель улучшить профилактику и лечение ХОБЛ путем объединения усилий людей, работающих в различных областях здравоохранения и медицинской политики, а также повысить уровень и широту исследовательского интереса к этой весьма распространенной болезни.

В 2001 г. был опубликован первый согласительный доклад «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ». Данная публикация не преследовала цели послужить учебником по ХОБЛ, а была направлена на объединение имевшихся в то время знаний об этом заболевании. Доклад был подготовлен специалистами с большим опытом научных исследований и лечения пациентов с ХОБЛ на основе наиболее достоверных на текущий момент концепций патогенеза ХОБЛ, а также данных о наиболее успешных программах профилактики и лечения. Этот доклад содержал современную информацию о ХОБЛ, предназначенную для пульмонологов и других врачей, интересующихся этим заболеванием. На основе доклада GOLD были подготовлены различные документы, предназначенные для других аудиторий, в том числе «Краткое руководство» [3], «Карманное руководство для медицинских работников» и «Руководство для пациентов».

Непосредственно после первого издания согласительного доклада GOLD в 2001 г. совет директоров GOLD начал работу по обновлению документации путем рас-

смотрения публикуемых результатов исследований, оценки их влияния на изменение рекомендаций в документах GOLD. Ежегодные обновления публиковались на сайте GOLD. Первое переработанное издание доклада было опубликовано в июле 2003 г. на основе публикаций, появившихся с января 2001 г. по декабрь 2002 г. Второе переработанное издание вышло в свет в июле 2004 г., третье – в июле 2005 г., в каждое издание вносились коррективы на основе публикаций предыдущего года с января по декабрь. В январе 2005 г. Научный комитет GOLD начал работу по полному обновлению доклада, издание было выпущено в 2006 г. Методология, использованная при создании ежегодных обновлений и переработанного издания, выпущенного в 2006 г., представлена в начале каждого раздела.

За период с 2006 по 2010 г. на сайте GOLD по-прежнему публиковались ежегодные обновленные публикации. Методология подготовки изданий и обновление списка источников литературы позволяли проводить оценку влияния опубликованных научных данных на рекомендации GOLD. В 2009 г. Научный комитет GOLD постановил, что в связи с появлением большого объема новой информации, особенно по вопросам диагностики и лечения ХОБЛ, необходим новый пересмотр согласительного доклада. В середине 2009 г. была начата работа над переизданием, в то же время комитет занимался подготовкой обновления 2010 г.

## МЕТОДОЛОГИЯ

В сентябре 2009 г. и в мае и сентябре 2010 г. во время работы над ежегодным обновлением доклада (<http://www.goldcopd.org>) члены Научного комитета начали устанавливать источники литературы, оказывающие основное влияние на рекомендации, особенно в вопросах диагностики и лечения ХОБЛ. Члены комитета, которым было поручено внести изменения в разделы документа, пришли к соглашению, что доклад требует значительных изменений для целевой аудитории – врачей общей практики и других специалистов лечебных учреждений во всем мире, оказывающих первичную помощь пациентам с респираторными симптомами, которые могут быть признаками ХОБЛ. Летом 2010 г. был учрежден комитет для описания необходимых изменений в согласительном докладе, представленном на симпозиуме Европейского респираторного общества в Барселоне, 2010 г. С осени 2010 по весну 2011 г. этот комитет работал над составлением рекомендаций. В указанный период совет директоров GOLD и национальные лидеры GOLD снабжались общими сведениями об основных новых направлениях. За лето 2011 г. документ был рассмотрен национальными лидерами GOLD и специалистами в различных странах, их имена приведены в начале данного издания. В сентябре 2011 г. Научный комитет GOLD рассмотрел комментарии и выработал окончательный вариант рекомендаций. Доклад был представлен на

симпозиуме Общества респирологии стран Азии и Тихого океана в ноябре 2011 г.

## НОВОЕ В ДОКЛАДЕ

1. Данное издание значительно сокращено в объеме за счет ограничения общей информации по ХОБЛ, которая представлена только в главе 1. Для более полного понимания патофизиологии ХОБЛ следует обратиться к ряду изданий, выпущенных за последние 10 лет.

2. Глава 2 включает информацию по диагностике и оценке ХОБЛ. Определение ХОБЛ не претерпело значительных изменений, но использованы более ясные формулировки.

3. Оценка степени тяжести ХОБЛ основана на выраженности симптоматики пациента, уровне риска дальнейших обострений, выраженности отклонений спирометрических показателей от нормы и выявлении сопутствующих заболеваний. Если ранее спирометрия использовалась в качестве метода, подтверждающего наличие ХОБЛ, то в настоящее время она необходима для установления достоверного диагноза ХОБЛ.

4. Спирометрическая классификация ограничения воздушного потока разделена на 4 степени (GOLD 1 – легкая; GOLD 2 – среднетяжелая; GOLD 3 – тяжелая; GOLD 4 – крайне тяжелая), выделенных на основании фиксированного порога 0,70 в критерии оценки постбронходилатационного отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ .

Выявлено, что использование данного критерия может приводить к более частому установлению диагноза ХОБЛ легкой степени у пожилых людей вследствие естественного процесса старения, приводящего к изменению показателей функции легких, в то время как у людей моложе 45 лет может иметь место гиподиагностика ХОБЛ. Концепция стадийности отменена, поскольку она, основываясь только на показателе  $ОФВ_1$ , не отвечает требованиям практики, а альтернативная система стадийности пока еще не разработана. Крайне тяжелая спирометрическая степень GOLD 4 не обязательно, как это может казаться, предполагает развитие дыхательной недостаточности.

5. В настоящем издании содержится новая глава (глава 3), в которой изложены подходы к терапии ХОБЛ. Она содержит описание лекарственных и нелекарственных методов лечения и их побочных эффектов, если таковые имеются.

6. Лечение ХОБЛ описано в трех главах: «Лечение ХОБЛ стабильного течения» (глава 4); «Лечение обострений ХОБЛ» (глава 5) и «ХОБЛ и сопутствующие заболевания» (глава 6), в которой описано как лечение сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ, так и лечение ХОБЛ при наличии сопутствующих заболеваний.

7. В главе 4 «Лечение ХОБЛ стабильного течения» приведены рекомендуемые лекарственные и нелекарственные методы. Глава начинается с обозначения важности установления и устранения факторов риска развития заболевания. Курение остается наиболее распростра-

раненным фактором риска развития ХОБЛ. Отказ от курения является важным шагом в профилактике и лечении ХОБЛ. Однако в настоящее время получены данные о наличии других факторов риска, которые также следует принимать во внимание. К ним относятся профессиональные пыли и химикаты, загрязнение воздуха в помещении при приготовлении пищи и обогревании с помощью биотоплива в плохо вентилируемом помещении – последнее особенно актуально в отношении женщин в развивающихся странах.

8. В предыдущих изданиях рекомендации по лечению ХОБЛ базируются только на спирометрических показателях. Однако уровень ОФВ<sub>1</sub> является недостаточным для описания состояния здоровья пациента, и с этой точки зрения рекомендуется стратегия ведения стабильной ХОБЛ, основанная на оценке влияния болезни на состояние здоровья пациента (определяемого в основном по симптомам заболевания и уровню ограниченной физической активности), а также на определении риска прогрессирования заболевания в будущем (особенно обострений).

9. Глава 5 «Лечение обострений ХОБЛ» включает пересмотренное определение обострения ХОБЛ.

10. Глава 6 «ХОБЛ и сопутствующие заболевания» содержит описание сочетания ХОБЛ с сосудистыми заболеваниями, остеопорозом, тревожно-депрессивными расстройствами, раком легких, инфекционной патологией, метаболическим синдромом и диабетом.

## УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ

По возможности для каждой рекомендации указывается уровень доказательности. Уровни доказательности приводятся после соответствующего утверждения жирным шрифтом в скобках, например (**уровень доказательности А**). Были тщательно рассмотрены методологические аспекты, касающиеся использования уровней доказательности по данным метаанализов. Приведенная ниже таблица (**табл. А**) с описанием уровней доказательности аналогична таблице в предшествующих докладах GOLD, ее использовали в процессе подготовки документа [4].

**Таблица А. Описание уровней доказательности**

Категория доказательности	Источники	Определение
<b>A</b>	Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Большое количество данных	Доказательность основана на результатах хорошо спланированных РКИ, которые предоставляют данные, соответствующие данным в популяции, для которой представлены рекомендации. Категория А требует проведения значительного количества исследований с участием большого количества пациентов
<b>B</b>	Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Ограниченное количество данных	Доказательность основана на результатах исследований, включающих вмешательства в ход заболевания (интервенционные исследования), с ограниченным числом участников; на post hoc анализе; анализе подгрупп РКИ или метаанализе РКИ. В целом к категории В относятся данные небольшого количества рандомизированных исследований, небольших по размеру, проведенных с участием популяции, отличающейся от популяции, для которой даются рекомендации, или если результаты указанных исследований в некоторой степени противоречивы
<b>C</b>	Нерандомизированные исследования. Наблюдательные исследования	Доказательность основана на исходах неконтролируемых или нерандомизированных исследований или наблюдательных исследованиях
<b>D</b>	Заключения экспертов	Данная категория применяется только в тех случаях, когда предлагаемые рекомендации представляются обоснованными, но клинической литературы по данному вопросу недостаточно для того, чтобы поместить утверждение в одну из вышеизложенных категорий. Заключение экспертов основано на клиническом опыте или знаниях, которые не соответствуют вышеперечисленным критериям

**ГЛАВА**

**1**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ  
И ОБЗОР  
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

# Глава 1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЗОР ЗАБОЛЕВАНИЯ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- *Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ.*
- ХОБЛ является ведущей причиной заболеваемости и смертности по всему миру, что ведет к значительному, всё возрастающему экономическому и социальному ущербу.
- Вдыхание сигаретного дыма и других токсичных веществ, таких как дым от биотоплива, вызывает воспаление дыхательных путей, естественный процесс, который модифицируется у людей, заболевших ХОБЛ. Это хроническое воспаление может вызывать деструкцию паренхимы (ведущую к развитию эмфиземы) и нарушает нормальные восстановительные и защитные механизмы (что вызывает фиброз мелких бронхов). Данные патологические изменения ведут к задержке воздуха в легких и прогрессирующему ограничению скорости воздушного потока, что проявляется одышкой и другими симптомами, характерными для ХОБЛ.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ.*

Хроническое ограничение скорости воздушного потока, характерное для ХОБЛ, вызывается как поражением мелких бронхов (обструктивный бронхиолит), так и деструкцией паренхимы (эмфизема), причем степень преобладания того или другого различается у разных больных (рис. 1.1). Хроническое воспаление вызывает структурные изменения и сужение мелких бронхов. Деструкция легочной паренхимы, также являющаяся результатом воспаления, приводит к потере прикрепления альвеол к мелким бронхам и уменьшению эластической тяги лег-

ких; в свою очередь, эти изменения уменьшают способность дыхательных путей оставаться раскрытыми во время выдоха. Ограничение скорости воздушного потока лучше всего измеряется с помощью спирометрии, поскольку это наиболее распространенный и воспроизводимый метод исследования функции легких.

Во многих предыдущих определениях особое значение придавалось терминам «эмфизема» и «хронический бронхит», которые не включены в определение ХОБЛ, используемое в этом и предыдущих докладах GOLD. Эмфизема, или деструкция газообменной поверхности легких (альвеол), – патоморфологический термин, который часто (однако некорректно) используется в клинической практике и описывает только одно из многих структурных изменений, имеющих при ХОБЛ. Хронический бронхит, т.е. наличие кашля и продукции мокроты на протяжении не менее 3 мес в течение каждого из двух последовательных лет, остается термином, который применяется как для клинических, так и для эпидемиологических целей. Однако следует понимать, что хронический бронхит (хронический кашель и продукция мокроты) совершенно самостоятельная болезнь, которая может предшествовать развитию ограничения скорости воздушного потока или сопровождать его, вызывать или усугублять стойкое ограничение воздушного потока. Тем не менее хронический бронхит может наблюдаться у пациентов с нормальными спирометрическими показателями.

## УЩЕРБ ОТ ХОБЛ

ХОБЛ – одна из ведущих причин болезненности и смертности во всем мире, приводящая к весьма существенному экономическому и социальному ущербу, причем уровень его возрастает [2, 5]. Распространенность, болезненность и смертность от ХОБЛ различаются в разных странах, а также между различными группами населения внутри страны. ХОБЛ возникает в результате воздействия комплекса факторов риска в

**Рис. 1.1. Механизмы, лежащие в основе ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ**





течение длительного времени. Зачастую заболеваемость ХОБЛ прямо зависит от распространенности курения табака; однако во многих странах значимым фактором риска ХОБЛ также является загрязнение воздуха внутри помещений в результате сжигания древесины и других видов биоорганического топлива [6]. По прогнозам, распространенность ХОБЛ и ущерб от нее в ближайшие десятилетия будут увеличиваться, что обусловлено продолжающимся воздействием факторов риска ХОБЛ и изменениями возрастной структуры населения мира (чем дольше люди живут, тем длительнее подвергаются воздействию факторов риска развития ХОБЛ) [5]. Для получения информации об ущербе от ХОБЛ можно использовать международные веб-сайты: веб-сайт ВОЗ (<http://www.who.int>), «Исследование Всемирного банка/ВОЗ глобального ущерба от заболеваний» (World Bank/WHO Global Burden of Disease Study) ([http://www.who.int/topics/global\\_burden\\_of\\_disease](http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease)). Возраст сам по себе является фактором риска развития ХОБЛ, процессы старения в дыхательных путях и паренхиме напоминают процессы, происходящие при ХОБЛ [7].

## Распространенность

Существующие сведения о распространенности ХОБЛ имеют значительные расхождения, что обусловлено различиями в методах исследования, диагностических критериях и подходах к анализу данных [8]. Самые низкие оценки распространенности обычно бывают получены из опросов пациентов о наличии у них установленного врачом диагноза ХОБЛ или эквивалентного состояния. Так, в большинстве стран выявлено, что менее 6% населения слышали от врача, что страдают ХОБЛ [8]. Это, вероятно, обусловлено повсеместными недопониманием и гиподиагностикой ХОБЛ [9].

Несмотря на перечисленные проблемы, появляющиеся данные позволяют сделать некоторые выводы о распространенности ХОБЛ, не в последнюю очередь из-за повышения контроля качества результатов. Данные систематического обзора и метаанализа исследований, проведенных в 28 странах с 1990 по 2004 г. [8], а также дополнительного исследования, проведенного в Японии [10], показали, что распространенность ХОБЛ у курильщиков и бывших курильщиков значительно больше, чем у некурящих, у лиц старше 40 лет значительно больше, чем у лиц младше 40 лет, у мужчин значительно больше, чем у женщин. В Латиноамериканском проекте по изучению обструктивной болезни легких (Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease, PLATINO) [11] оценивали распространенность постбронходилатационного ограничения скорости воздушного потока у лиц в возрасте старше 40 лет в пяти крупных городах разных стран Латинской Америки – Бразилии, Чили, Мексики, Уругвая и Венесуэлы. В каждой стране распространенность ХОБЛ ступенеобразно увеличивалась с возрастом и достигала максимума у лиц старше 60 лет.

Частота ХОБЛ колебалась от низкой (7,8% в Мехико (Мексика)) до высокой (19,7% в Монтевидео (Уругвай)). Во всех городах/странах распространенность ХОБЛ была значительно выше среди мужчин, чем среди женщин [11], в отличие от европейских городов, таких как Зальцбург [12]. Программа по оценке ущерба от ХОБЛ включала исследования в различных частях света [13], в результате были выявлены значительно более тяжелые, чем были описаны ранее, формы заболевания и существенная распространенность ХОБЛ (3–11%) среди некурящих.

## Болезненность

При оценке болезненности традиционно учитывают такие показатели, как визиты к врачу, обращения за неотложной помощью и госпитализации. Несмотря на то что базы данных ХОБЛ об этих клинических исходах менее доступны и обычно менее надежны, чем базы данных о смертности, ограниченное количество доступных данных указывает на то, что связанная с ХОБЛ болезненность увеличивается с возрастом и у мужчин выше, чем у женщин [10–12]. На показатели болезненности от ХОБЛ могут влиять сопутствующие хронические заболевания (например, сердечно-сосудистые заболевания, болезни опорно-двигательного аппарата, сахарный диабет), которые связаны с ХОБЛ и ухудшают качество жизни пациента или могут затруднять лечение ХОБЛ.

## Смертность

Всемирная организация здравоохранения ежегодно публикует сведения о смертности от отдельных причин для всех регионов ВОЗ; дополнительную информацию можно получить в отделе данных ВОЗ для определения политики здравоохранения (WHO Evidence for Health Policy Department, <http://www.who.int/evidence>). Однако при интерпретации этих данных необходима осторожность в связи с возможностью неправильного использования термина «ХОБЛ». В МКБ 10-го пересмотра смерти от ХОБЛ или хронической бронхиальной обструкции отнесены к широкой категории «ХОБЛ и близкие состояния» (коды J42–46 по МКБ-10).

Недостаточное распознавание и гиподиагностика ХОБЛ по-прежнему влияют на точность данных о смертности [14, 15]. Несмотря на то что ХОБЛ часто является основной причиной смерти, ее чаще указывают как дополнительную причину смерти или вообще не упоминают в свидетельстве о смерти [16, 504]. Однако понятно, что в большинстве стран ХОБЛ служит одной из самых важных причин смерти. По прогнозам «Исследования глобального ущерба от заболеваний», ХОБЛ, занимавшая 6-е место по числу смертей в 1990 г., к 2020 г. выйдет на 3-е место, а к 2030 г. – на 4-е место среди причин смерти [5]. Такое увеличение смертности обусловлено распространяющейся эпидемией курения, снижением смертности вследствие других причин (например, от

ишемической болезни сердца, инфекционных заболеваний) и ростом продолжительности жизни в мире.

### Экономический ущерб

ХОБЛ связана с высоким экономическим ущербом. По расчетам, в Европейском союзе общие прямые затраты на болезни органов дыхания составляют примерно 6% всего бюджета здравоохранения, при этом затраты на лечение ХОБЛ достигают 56% от этих затрат (38,6 млрд. евро) [17]. В США прямые затраты на лечение ХОБЛ составили 29,5 млрд. долл., а не прямые достигли 20,4 млрд. долл. [18]. Наибольший экономический ущерб приносит лечение обострений ХОБЛ. Неудивительно, что имеется выраженная прямая взаимосвязь между степенью тяжести ХОБЛ и затратами на ее лечение и что по мере прогрессирования заболевания происходит перераспределение затрат. Например, увеличение тяжести ХОБЛ способствует многократному росту затрат, связанных с госпитализациями и амбулаторной кислородотерапией. Любая оценка величины прямых медицинских затрат на помощь на дому приведет к занижению истинной стоимости лечения для общества, потому что в эту оценку не будет включена экономическая стоимость ухода за больным ХОБЛ со стороны членов его семьи.

В развивающихся странах прямые медицинские затраты могут быть менее существенными, чем влияние ХОБЛ на рабочий процесс и производительность труда на дому. Поскольку система здравоохранения не может обеспечить длительный уход за больным с тяжелой инвалидизацией, то в результате рабочий процесс потеряет двух участников – самого пациента и члена его семьи, которому придется остаться дома, чтобы ухаживать за беспомощным больным родственником. Так как нередко в развивающихся странах наибольшую ценность представляют именно человеческие ресурсы, связанные с ХОБЛ не прямые затраты могут составлять серьезную угрозу для экономики.

### Социальный ущерб

Поскольку показатель смертности не в полной мере отражает ущерб от болезни для человечества, необходимо найти другие методы измерения ущерба, которые будут отражать существо проблемы и будут одинаковыми для применения в разных странах. Авторы «Исследования глобального ущерба от заболеваний» представили метод оценки вклада смертности и инвалидности, связанных с основными заболеваниями и травмами, в общий ущерб с помощью комплексной единицы измерения ущерба от каждого расстройства здоровья – DALY (Disability-Adjusted Life Year – дословно: «год жизни, утраченный или потерянный в связи с нетрудоспособностью» [2, 19, 20]. Количество DALY (DALYs) – сумма лет жизни, потерянных в связи с преждевременной смертностью и жизнью в состоянии нетрудоспособности с

учетом тяжести инвалидизации. В 1990 г. ХОБЛ была 12-й причиной потерь DALYs в мире, составляя 2,1% от общего количества. Согласно прогнозам, ХОБЛ будет 7-й причиной потерь DALYs в 2030 г. повсеместно [5].

### ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Курение является наиболее изученным, но не единственным фактором риска ХОБЛ, и по данным эпидемиологических исследований неоднократно было показано, что у некурящих лиц также возможно развитие хронического ограничения скорости воздушного потока [21–24]. Большинство доказательств, касающихся факторов риска, получают из эпидемиологических исследований методом поперечного среза, в которых устанавливают скорее ассоциации, а не причинно-следственные связи. Несмотря на то что в нескольких продольных исследованиях ХОБЛ проводилось длительное (до 20 лет) наблюдение за группами пациентов и населением [25], ни в одном из этих исследований не отслеживали течение заболевания от начала до конца и не наблюдали за пациентами в пре- и перинатальном периодах, которые могли иметь большое значение в формировании риска развития ХОБЛ в дальнейшей жизни. Таким образом, современное понимание факторов риска ХОБЛ во многих отношениях является неполным.

ХОБЛ развивается в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Так, если даже два человека имеют одинаковый стаж курения, ХОБЛ может развиться только у одного из них – из-за различий в генетической предрасположенности к заболеванию или в количестве прожитых лет. Факторы риска ХОБЛ могут также быть связаны друг с другом более сложным образом. Например, пол может повлиять на то, начнет ли человек курить, будет ли подвергаться воздействию профессиональных или атмосферных факторов; социально-экономический статус может влиять на массу тела ребенка при рождении (которая оказывает влияние на рост и развитие легких и, в свою очередь, на подверженность данной патологии); большая ожидаемая продолжительность жизни обусловит большее время воздействия факторов риска. Для лучшего понимания связей и взаимодействий между факторами риска необходимо проведение дальнейших исследований.

### Гены

Наиболее документированным генетическим фактором риска является тяжелая наследственная недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина [26], основного ингибитора сериновых протеиназ в системном кровотоке. Хотя дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина встречается у малой части популяции, он иллюстрирует приводящее к ХОБЛ взаимодействие между генами и воздействием окружающей среды.

Отмечено, что у курящих братьев или сестер пациентов с тяжелой ХОБЛ характерен значительный семейный риск развития ограничения скорости воздушного потока [27]; это позволяет предположить влияние генетических факторов на склонность к заболеванию. Отдельные гены, например ген, кодирующий матриксную металлопротеиназу 12 (*MMP12*), связывались с нарушением функции легких [28]. Результаты нескольких исследований взаимосвязи генетических признаков указывают на роль гена альфа-никотин-ацетилхолинового рецептора, а также гена взаимодействующего белка семейства Hedgehog (у человека кодируется как *HHIP*. – Прим. пер.) и, возможно, 1–2 других генов. Тем не менее остается несоответствие между результатами исследований ХОБЛ и функции легких и между результатами исследования взаимосвязи генетических признаков и результатами исследования отдельных генов-кандидатов [29–33].

### Пол и возраст

Возраст часто относят к факторам риска развития ХОБЛ. По-прежнему не ясно, приводят ли к развитию заболевания процессы старения сами по себе или с возрастом происходит накопление различных вредных воздействий на организм. Ранее в большинстве исследований было выявлено, что для мужчин характерна более высокая распространенность ХОБЛ и смертность от этого заболевания. Данные исследований, проведенных в развитых странах [18, 34], указывают на то, что распространенность ХОБЛ в настоящее время почти одинакова среди женщин и среди мужчин, что, вероятно, отражает изменения общей картины курения табака. Результаты некоторых исследований позволили предположить, что женщины более чувствительны к действию табачного дыма, чем мужчины [35–38].

### Рост и развитие легких

Рост легких зависит от различных процессов, происходящих во время беременности и родов, а также от воздействия различных веществ на организм детей и подростков [39, 40]. Сниженная максимально достижимая функция легких (оцененная с помощью спирометрии) может позволить выявить лиц с увеличенным риском развития ХОБЛ [41]. Любой фактор, оказывающий неблагоприятное влияние на рост легких во время внутриутробного развития и в детском возрасте, может увеличивать индивидуальный риск развития ХОБЛ. Так, по данным крупного исследования и метаанализа подтвердилось наличие положительной корреляции между массой тела ребенка при рождении и ОФВ<sub>1</sub> во взрослом возрасте [42]. Также в нескольких исследованиях было установлено, что респираторные инфекции в раннем детском возрасте predisполагают к развитию ХОБЛ. В исследовании было выявлено, что факторы, названные «факторы неблагоприятного развития в детском возрасте», оказывают такое

же влияние на функцию легких во взрослом возрасте, как и курение [43].

### Ингаляционные воздействия

В настоящее время курение сигарет является самым распространенным и важным фактором риска развития ХОБЛ. У курильщиков сигарет наблюдается повышенная распространенность респираторных симптомов и расстройств легочной функции, ускоренное ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub> и повышенная смертность от ХОБЛ по сравнению с некурящими [44]. Другие виды курения табака (например, трубка, сигары, кальян [45]) и курение марихуаны [46] также являются факторами риска развития ХОБЛ [47, 48]. Пассивное курение (синоним: вдыхание табачного дыма из окружающей среды – environmental tobacco smoke, ETS) также может вносить свой вклад в развитие респираторных симптомов [49] и ХОБЛ [50] вследствие увеличения общего ущерба легким от ингалируемых частиц и газов [51, 52]. Курение во время беременности также может подвергать плод риску путем вредного воздействия на внутриутробный рост и развитие легких и, возможно, первичного антигенного воздействия на иммунную систему [53, 54].

Профессиональные вредности, такие как органические и неорганические пыли, а также химические агенты и думы, являются недооцененным фактором риска ХОБЛ [55–57]. В США было проведено крупное популяционное исследование NHANES III, включавшее почти 10 000 взрослых лиц в возрасте 30–75 лет, которым оценивали функцию легких. Анализ данных показал, что доля больных ХОБЛ, обусловленной профессиональной деятельностью, составляла 19,2% среди всех обследованных и 31,1% среди никогда не куривших лиц [58]. Эти результаты согласуются с опубликованным отчетом Американского торакального общества (American Thoracic Society), в котором сделан вывод, что профессиональные вредности являются причиной 10–20% всех случаев развития симптомов или нарушений функции легких, характерных для ХОБЛ [59]. Профессиональный риск в менее цивилизованных областях, вероятно, гораздо выше, чем выявленный по данным исследований, проведенных в Европе и Северной Америке.

Сжигание на открытом огне или в плохо работающей печи древесины, навоза, соломы и угля может приводить к чрезвычайно сильному загрязнению воздуха в помещении. Всё большее количество данных свидетельствуют о том, что загрязнение воздуха внутри помещений вследствие сжигания биоорганического топлива для приготовления пищи и обогрева в плохо вентилируемых жилых помещениях является важным фактором риска развития ХОБЛ [60–66]. Почти 3 млрд. людей в мире используют биоорганическое топливо и уголь в качестве основного источника энергии для приготовления пищи, обогрева и других хозяйственных целей. Таким образом, группа риска во всем мире чрезвычайно велика [63, 67].



Высокий уровень загрязнения городского воздуха опасен для людей с заболеваниями сердца или легких. Роль атмосферного загрязнения в развитии ХОБЛ не ясна, однако, по-видимому, невелика по сравнению с сигаретным дымом. Трудно также оценить влияние отдельных веществ при длительном воздействии атмосферного загрязнения. Тем не менее загрязнение воздуха вследствие сжигания ископаемого топлива, прежде всего в двигателях автотранспорта в городах, связано со снижением функции легких [68]. Пока не ясно, что наносит больший вред – краткосрочное воздействие высоких концентраций загрязняющих веществ или длительное воздействие их низких концентраций.

### Социально-экономический статус

Доказано, что бедность является фактором риска развития ХОБЛ, но причины этого влияния по-прежнему не установлены. Имеются доказательства того, что риск развития ХОБЛ находится в обратной зависимости от социально-экономического статуса [69]. Однако не ясно, связано ли это с воздействием загрязнения воздуха внутри помещений и атмосферного воздуха, скученностью людей, плохим питанием, инфекционными заболеваниями либо с другими факторами, которые определяются низким социально-экономическим статусом.

### Бронхиальная астма и бронхиальная гиперреактивность

Бронхиальная астма (БА) может являться фактором риска развития ХОБЛ, хотя данное утверждение неокончательно. В параллельном когортном Тусонском эпидемиологическом исследовании обструктивной болезни дыхательных путей (Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease) у взрослых пациентов с БА риск развития ХОБЛ был в 12 раз выше, чем у лиц без БА (при анализе данных учитывали статус курения) [70]. В другом параллельном исследовании, включавшем пациентов с БА, примерно у 20% обследованных развились функциональные признаки ХОБЛ, наблюдалось необратимое ограничение скорости воздушного потока и сниженный коэффициент диффузии [71]. В другом исследовании с использованием собственной оценки пациентов при наличии БА наблюдалось снижение ОФВ<sub>1</sub> [72]. В обзоре Европейского респираторного общества (European Community Respiratory Health Survey) бронхиальная гиперреактивность по значению в качестве фактора риска развития ХОБЛ уступала только курению, составляя 15% среди популяционных факторов риска (для курения этот показатель составляет 39%) [73]. Патология хронического ограничения скорости воздушного потока у некурящих людей, страдающих БА, и курящих людей различна, следовательно, указанные состояния принадлежат к разным группам, хотя и вызывают схожее снижение функции легких [74]. Однако БА и ХОБЛ иногда нелегко дифференцировать клинически.

Бронхиальная гиперреактивность может иметь место и без клинически диагностированной БА, но является независимым фактором риска развития ХОБЛ в популяции [75], а также служит показателем риска снижения легочной функции у пациентов с ХОБЛ легкой степени [76].

### Хронический бронхит

По данным легендарного исследования Fletcher et al., хронический бронхит не вызывает снижения функции легких [77]. Однако в последующих исследованиях была выявлена связь между гиперсекрецией слизистой и снижением ОФВ<sub>1</sub> [78], а также установлено, что у молодых курящих людей наличие хронического бронхита увеличивает вероятность развития ХОБЛ [79, 80].

### Инфекции

Перенесенная в детстве тяжелая респираторная инфекция может приводить к снижению функции легких и более частым респираторным симптомам во взрослом возрасте [39, 73]. Повышенная восприимчивость к инфекциям может провоцировать обострения ХОБЛ, однако их влияние на развитие этого заболевания пока не доказано. Выявлено, что заражение вирусом иммунодефицита человека обуславливает более раннее формирование эмфиземы, связанной с курением [81]. Установлено, что туберкулез является фактором риска развития ХОБЛ [82, 83]. В то же время туберкулез входит в круг дифференциально-диагностического поиска для ХОБЛ, а также может являться сопутствующим заболеванием [83, 84].

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Вдыхание сигаретного дыма и других вредных частиц, таких как дым в результате сжигания биоорганического топлива, приводит к воспалению в легочной ткани; этот нормальный ответ на повреждение модифицирован у лиц, склонных к развитию ХОБЛ. Такой патологический воспалительный ответ может вызывать разрушение паренхимы (приводящее к эмфиземе) и нарушение работы нормальных защитных и восстановительных механизмов (приводящее к фиброзу мелких бронхов). Следствием этих патологических изменений является возникновение «воздушных ловушек» и прогрессирующего ограничения скорости воздушного потока. Ниже представлен краткий обзор патоморфологических изменений при ХОБЛ, их клеточных и молекулярных механизмов, а также того, как эти изменения приводят к физиологическим нарушениям и появлению характерных симптомов заболевания [85].

### Патоморфология

Характерные для ХОБЛ патоморфологические изменения обнаруживают в проксимальных дыхательных путях,

периферических дыхательных путях, паренхиме легких и легочных сосудах [86]. Эти патологические изменения включают признаки хронического воспаления с увеличением количества специфических типов воспалительных клеток в разных отделах легких, а также структурные изменения, обусловленные чередованием процессов повреждения и восстановления. В целом воспалительные и структурные изменения увеличиваются с повышением степени тяжести заболевания и сохраняются даже после прекращения курения.

## Патогенез

Воспаление в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ выглядит как патологически усиленный нормальный воспалительный ответ дыхательных путей на длительно воздействующие раздражающие факторы, например сигаретный дым. Механизмы такого усиления пока не вполне понятны, но могут быть генетически обусловлены. В ряде случаев ХОБЛ может развиваться у некурящих лиц, однако природа воспалительного ответа у таких пациентов неизвестна. В результате окислительного стресса и избытка протеиназ в легочной ткани происходит дальнейшее усиление воспалительного процесса в легких. Вкупе все эти механизмы приводят к характерным для ХОБЛ патоморфологическим изменениям. Воспалительный процесс в легких продолжается и после прекращения курения, механизмы этого эффекта пока неизвестны, но обсуждается роль аутоиммунных процессов и персистирующей инфекции [87].

**Окислительный стресс** при ХОБЛ может играть роль важного амплифицирующего механизма [88]. У пациентов с ХОБЛ обнаруживают повышение концентраций биологических маркеров окислительного стресса (например, перекиси водорода, 8-изопростана) в конденсате выдыхаемого воздуха, мокроте и системном кровотоке. Окислительный стресс еще больше усиливается при обострениях. Под действием сигаретного дыма и других вдыхаемых частиц происходит образование оксидантов и их высвобождение из активированных клеток воспаления, в частности макрофагов и нейтрофилов. У пациентов с ХОБЛ также возможно снижение уровня эндогенных антиоксидантов в результате уменьшения транскрипции фактора Nrf2, являющегося регулятором многих антиоксидантных генов [89].

**Дисбаланс в системе протеиназы–антипротеиназы.** Существуют убедительные данные о том, что в легких у больных ХОБЛ нарушен баланс между протеиназами, расщепляющими компоненты соединительной ткани, и антипротеиназами, защищающими от действия протеиназ. При ХОБЛ повышается уровень нескольких видов протеиназ, образующихся в воспалительных и эпителиальных клетках. Всё большее количество данных указывает на возможность взаимодействия между ферментами рассматриваемой системы. Опосредованное протеиназами разрушение эластина, главного соединительнотканного компонента паренхимы легких, служит

важной характерной особенностью эмфиземы и, вероятно, является необратимым.

**Воспалительные клетки.** При ХОБЛ характерна специфическая для курящих людей картина воспаления с повышением числа CD8<sup>+</sup> (цитотоксических) Тс1-лимфоцитов [85]. Эти клетки, а также нейтрофилы и макрофаги выделяют воспалительные медиаторы и взаимодействуют со структурными клетками дыхательных путей, паренхимы и сосудов легких [90].

**Воспалительные медиаторы.** Установлено, что у пациентов с ХОБЛ повышаются концентрации многих воспалительных медиаторов [91], которые привлекают воспалительные клетки из кровотока (факторы хемотаксиса), усиливают воспалительный процесс (провоспалительные цитокины) и вызывают структурные изменения (факторы роста) [92].

**Различия воспаления при ХОБЛ и БА.** Несмотря на то что и для ХОБЛ, и для БА характерно хроническое воспаление респираторного тракта, в развитии этих двух заболеваний участвуют разные воспалительные клетки и медиаторы, что, в свою очередь, обуславливает различия в физиологических эффектах, симптомах и ответе на терапию [74]. У некоторых пациентов с ХОБЛ имеются признаки БА и возможен смешанный характер воспаления с повышением уровня эозинофилов.

## Патофизиология

В настоящее время достаточно хорошо изучено, как лежащие в основе ХОБЛ процессы приводят к формированию типичных физиологических нарушений и симптомов. Так, например, снижение ОФВ<sub>1</sub> обусловлено в первую очередь воспалением и сужением периферических дыхательных путей, а снижение диффузионной способности легких является результатом разрушения паренхимы при эмфиземе.

**Ограничение скорости воздушного потока и «воздушные ловушки».** Выраженность воспаления, фиброза и экссудата в просвете мелких бронхов коррелирует со степенью снижения ОФВ<sub>1</sub> и отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, а также, вероятно, с характерным при ХОБЛ ускоренным уменьшением ОФВ<sub>1</sub> [90]. Такая обструкция периферических дыхательных путей всё сильнее препятствует выходу воздуха из легких в фазу выдоха (так называемые «воздушные ловушки»), и в результате развивается гиперинфляция. Хотя эмфизема в большей степени связана с нарушениями газообмена, чем со снижением ОФВ<sub>1</sub>, она также способствует образованию «воздушных ловушек» на выдохе, особенно при разрушении связей альвеолярных стенок с мелкими бронхами у пациентов с далеко зашедшим заболеванием. Гиперинфляция приводит к снижению объема вдоха, особенно при физической нагрузке (в таком случае говорят о динамической гиперинфляции), в результате появляются одышка и ограничение переносимости физической нагрузки. Указанные факторы вызывают нарушение сократительной способности дыхательных мышц, что ведет к повыше-

нию синтеза провоспалительных цитокинов. В настоящее время считают, что гиперинфляция развивается уже на ранних стадиях заболевания и служит основным механизмом возникновения одышки при нагрузке [93, 94]. Бронхолитики, действующие на периферические бронхи, снижают выраженность «воздушных ловушек», тем самым уменьшая легочные объемы, улучшая симптомы и переносимость физической нагрузки [93].

**Нарушения газообмена** приводят к гипоксемии и гиперкапнии и при ХОБЛ бывают обусловлены несколькими механизмами. В целом транспорт кислорода и углекислого газа ухудшается по мере прогрессирования заболевания. Снижение вентиляции может быть вызвано также нарушением вентиляционного потока. Это может приводить к накоплению углекислого газа, что возникает при сочетании снижения вентиляции с повышением нагрузки на дыхательные мышцы, вызванной выраженной обструкцией и гиперинфляцией в комбинации с нарушением сократительной способности дыхательных мышц. Нарушение альвеолярной вентиляции и уменьшение легочного кровотока обуславливают дальнейшее прогрессирование нарушения вентиляционно-перфузионного отношения ( $V_A/Q$ ) [95].

**Гиперсекреция слизи**, приводящая к хроническому продуктивному кашлю, является характерной особенностью хронического бронхита и не обязательно сочетается с ограничением скорости воздушного потока. Напротив, симптомы гиперсекреции слизи обнаруживаются не у всех пациентов с ХОБЛ. Если гиперсекреция имеется, она обусловлена метаплазией слизистой с увеличением количества бокаловидных клеток и размеров подслизистых желез в ответ на хроническое раздражающее действие на дыхательные пути сигаретного дыма и других вредных агентов. Гиперсекрецию слизи стимулируют различные медиаторы и протеиназы; многие из них действуют путем активации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [96].

**Легочная гипертензия** может развиваться уже на поздних стадиях ХОБЛ вследствие обусловленного гипоксией спазма мелких артерий легких, который в ко-

нечном счете приводит к структурным изменениям: гиперплазии интимы и позднее гипертрофии/гиперплазии гладкомышечного слоя [97]. В сосудах отмечается воспалительная реакция, сходная с реакцией в дыхательных путях, и дисфункция эндотелия. Обеднение легочного капиллярного кровотока при эмфиземе также может способствовать повышению давления в легочном круге. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии правого желудочка и в итоге к правожелудочковой недостаточности (легочному сердцу).

**Обострения** с усилением респираторных симптомов у пациентов с ХОБЛ часто провоцируются бактериальной или вирусной инфекцией (или их сочетанием), загрязнением окружающей среды и неуставленными факторами. У пациентов с бактериальной или вирусной инфекцией имеется характерное усиление воспалительного ответа. Во время обострения отмечается усиление выраженности гиперинфляции и «воздушных ловушек» в сочетании со сниженным экспираторным потоком, что способствует усилению одышки [98]. Кроме того, выявляется усугубление дисбаланса вентиляционно-перфузионного отношения ( $V_A/Q$ ), что приводит к тяжелой гипоксемии [99]. Другие заболевания, такие как пневмония, тромбоэмболия и острая сердечная недостаточность, могут имитировать обострение ХОБЛ или усугублять его картину.

**Системные проявления.** Становится всё более очевидным, что наличие сопутствующих заболеваний при ХОБЛ оказывает выраженное влияние на качество жизни и выживаемость пациентов [100]. Ограничение скорости воздушного потока и особенно гиперинфляция оказывают отрицательное влияние на работу сердца и газообмен [101]. Циркулирующие в крови воспалительные медиаторы могут способствовать потере мышечной массы и кахексии, а также могут провоцировать развитие или усугублять течение сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, остеопороз, нормоцитарная анемия, диабет, метаболический синдром и депрессия.

**ГЛАВА**

**2**

**ДИАГНОСТИКА  
И  
МОНИТОРИРОВАНИЕ  
ТЕЧЕНИЯ ХОБЛ**



# Глава 2: ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХОБЛ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Диагноз ХОБЛ следует заподозрить у всех пациентов с одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и с воздействием характерных для этой болезни факторов риска в анамнезе.
- Диагноз должен быть подтвержден с помощью спирометрии. Постбронходилатационный показатель  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$  подтверждает наличие персистирующего ограничения скорости воздушного потока и, следовательно, ХОБЛ.
- Целью обследования при ХОБЛ является оценка степени тяжести заболевания (в том числе выраженности ограничения скорости воздушного потока, влияния на состояние здоровья пациента, риска таких исходов, как обострения, госпитализации или смерть) для подбора лечебной тактики.
- У пациентов с ХОБЛ часто развиваются сопутствующие заболевания, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, нарушение функции скелетных мышц, метаболический синдром, остеопороз, депрессия, рак легких. Сопутствующие заболевания могут выявляться у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью ограничения скорости воздушного потока и оказывают независимое влияние на показатели смертности и госпитализации. Следовательно, сопутствующие заболевания необходимо активно выявлять и проводить соответствующую терапию.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз ХОБЛ следует заподозрить у всех пациентов с одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и/или с воздействием характерных для этой болезни факторов риска в анамнезе (табл. 2.1). Диагноз должен быть подтвержден с помощью спирометрии [505]. Постбронходилатационный показатель  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$  подтверждает наличие персистирующего ограничения скорости воздушного потока и, следовательно, ХОБЛ.

Спирометрическим критерием ограничения скорости воздушного потока остается постбронходилатационное отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ . Этот критерий прост, не зависит от должных значений, он использовался во многих клинических исследованиях, что позволило сформировать доказательную базу, на основе которой создано большинство наших рекомендаций. Простота диагностики и сопоставимость данных – ключевой мо-

мент для загруженного клинициста, не являющегося специалистом в области респираторной медицины.

Хотя проведение постбронходилатационной спирометрии по-прежнему требуется для диагностики и определения степени тяжести ХОБЛ, степень обратимости ограничения воздушного потока (измерение  $ОФВ_1$  до и после введения бронхолитика или глюкокортикостероида (ГКС)) больше не рекомендуется к использованию в указанных целях [506]. Нет данных о том, что степень обратимости что-либо дает для диагностики ХОБЛ, дифференциальной диагностики с БА или для прогнозирования ответа на длительную терапию бронхолитиками или ГКС.

Данные о роли спирометрического скрининга в общей популяции противоречивы. Ухудшение как  $ОФВ_1$ , так и  $ФЖЕЛ$  коррелирует с общей смертностью вне зависимости от курения табака, а нарушенная функция легких позволяет идентифицировать подгруппу курильщиков с повышенным риском развития рака легких. На этом основано мнение, что спирометрия должна повсеместно рассматриваться как инструмент оценки общего состояния здоровья [102, 103]. Однако нет данных о том, что спирометрический скрининг эффективен для разработки лечебных направлений или играет роль в улучшении результатов лечения ХОБЛ у пациентов, которые были выявлены до развития клинически значимых симптомов [104]. Таким образом, рекомендуется активно выявлять ХОБЛ, а не использовать спирометрию в качестве метода скрининга.

**Таблица 2.1. Основные признаки, позволяющие заподозрить диагноз ХОБЛ**

*Следует заподозрить ХОБЛ и провести спирометрию, если у индивидуума в возрасте старше 40 лет присутствует какой-либо из нижеперечисленных признаков. Эти признаки сами по себе не являются диагностическими, но наличие нескольких признаков увеличивает вероятность диагноза ХОБЛ. Для установления диагноза ХОБЛ необходима спирометрия.*

<b>Одышка:</b>	Прогрессирующая (ухудшается со временем). Обычно усиливается при физической нагрузке. Персистирующая.
<b>Хронический кашель:</b>	Может появляться эпизодически и может быть непродуктивным.
<b>Хроническое отхождение мокроты:</b>	Любой случай хронического отхождения мокроты может указывать на ХОБЛ.
<b>Воздействие факторов риска в анамнезе:</b>	Курение табака (включая популярные местные смеси). Дым от кухни и отопления в домашних условиях. Профессиональные пылевые поллютанты и химикаты.

**Семейный анамнез ХОБЛ**

Использование фиксированной величины отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  для определения ограничения скорости воздушного потока приводит к гипердиагностике ХОБЛ у пожилых лиц [105] и к гиподиагностике у лиц до 45 лет [106], особенно при умеренно выраженном заболевании, по сравнению с использованием в качестве порогового значения нижней границы нормы (НГН) отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . Величины НГН основаны на нормальном статистическом распределении в здоровой популяции, а именно 5% обследованных с самыми низкими значениями  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  классифицируются как лица с патологически сниженным отношением  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . С научной точки зрения сложно определить, какой из критериев правилен для диагностики ХОБЛ [107], а исследований, в которых сравнивалась бы клиническая диагностика на основе этих двух методов, не проводилось. Однако показатели НГН сильно зависят от выбора правильных эталонных формул, в которых используются постбронходилатационные значения  $ОФВ_1$ , но нет данных ни о продольных исследованиях для валидации применения НГН, ни об исследованиях, где использовались бы эталонные формулы в популяциях, в которых курение не является основной причиной ХОБЛ. Риск ошибочной диагностики и излишнего лечения конкретных пациентов при использовании фиксированного отношения как диагностического критерия ограничен, поскольку показатели спирометрии – лишь одна группа параметров, используемых для установления клинического диагноза ХОБЛ, а кроме спирометрии используется анализ симптомов заболевания и факторов риска.

## Симптомы

Основными симптомами ХОБЛ являются хронические и прогрессирующие одышка, кашель и продукция мокроты, выраженность которых может варьировать изо дня в день [507, 508]. Хронический кашель и продукция мокроты могут присутствовать в течение многих лет до развития ограничения скорости воздушного потока. Индивидуумы с такими симптомами, особенно те, которые подвергались воздействию факторов риска ХОБЛ, должны быть обследованы с целью выявления причин, вызывающих указанные симптомы; затем должны быть предприняты необходимые лечебные мероприятия. Вместе с тем существенное ограничение скорости воздушного потока может развиваться без хронического кашля и продукции мокроты. Хотя ХОБЛ выявляют на основе ограничения скорости воздушного потока, на практике решение об обращении за медицинской помощью (что позволяет поставить диагноз) обычно определяется влиянием симптомов на повседневную жизнь пациента. Человек может обратиться к врачу либо по поводу хронических симптомов, либо вследствие первого обострения.

**Одышка** – наиболее важный симптом ХОБЛ, является основной причиной инвалидизации и жалоб, связанных с болезнью. В типичных случаях больные ХОБЛ описывают одышку как ощущение увеличивающихся усилий

Таблица 2.2. Причины хронического кашля

### Внутриторакальные

- ХОБЛ
- БА
- Рак легкого
- Туберкулез
- Бронхоэктазия
- Левожелудочковая недостаточность
- Интерстициальные заболевания легких
- Муковисцидоз
- Идиопатический кашель

### Внеторакальные

- Хронический аллергический ринит
- Кашель в результате патологии верхних дыхательных путей
- Гастроэзофагеальный рефлюкс
- Лекарственная терапия (например, ингибиторы АПФ)

для дыхания, тяжести, нехватки воздуха, удушья [108]. Однако термины, применяемые для описания одышки, различаются у отдельных индивидуумов и в разных культурах [109].

**Кашель.** Хронический кашель нередко служит первым симптомом ХОБЛ [110] и часто недооценивается пациентами, так как считается ожидаемым следствием курения и/или воздействия факторов окружающей среды. Вначале кашель может быть интермиттирующим, но позже он присутствует каждый день, нередко в течение всего дня. При ХОБЛ хронический кашель может быть непродуктивным [111]. В некоторых случаях существенное ограничение скорости воздушного потока может развиваться без наличия кашля. В табл. 2.2 представлены различные причины хронического кашля.

**Продукция мокроты.** Обычно у больных ХОБЛ выделяется небольшое количество вязкой мокроты после серии кашлевых толчков. Регулярная продукция мокроты в течение 3 мес и более на протяжении двух последовательных лет (в отсутствие любых других причин, которые могли бы объяснить это явление) служит эпидемиологическим определением хронического бронхита [112], однако это определение несколько спорно, поскольку не отражает уровень продукции мокроты у больных ХОБЛ. Оценить продукцию мокроты часто трудно, поскольку больные могут ее проглатывать чаще, чем выплевывать, что является привычкой, связанной с культурой и полом. Отделение большого количества мокроты может указывать на наличие бронхоэктазов. Гнойный характер мокроты отражает увеличение уровня воспалительных медиаторов [113]; появление гнойной мокроты может указывать на развитие обострения [114].

**Свистящее дыхание и стеснение в груди.** Эти симптомы относительно нехарактерны для ХОБЛ и могут изменяться ото дня ко дню, а также в течение одного дня. Дистанционные хрипы могут возникать в ларингеальной области и обычно не сопровождаются патологическими аускультативными феноменами. С другой стороны, в ряде случаев могут выслушиваться распространенные сухие инспираторные или экспираторные хрипы. Стеснение в грудной клетке часто возникает при

**Таблица 2.3. Рекомендации по выполнению спирометрии**

#### Подготовка

- Спирометр требует регулярной калибровки.
- Спирометр должен выдавать результаты на бумажном носителе или иметь цифровой дисплей для отображения кривой выдоха, чтобы позволить выявить технические погрешности, или иметь автоматическую индикацию неудовлетворительного теста и соответствующих причин.
- Оператор, проводящий тест, должен для эффективной работы пройти обучение.
- При выполнении теста требуется максимальное усилие пациента, для того чтобы избежать ошибок при диагностике и лечении.

#### Бронходилатация

- Возможные режимы дозирования: 400 мкг  $\beta_2$ -агониста, 160 мкг антихолинергического препарата или их сочетание [122]. ОФВ<sub>1</sub> следует измерить через 10–15 мин после применения короткодействующего  $\beta_2$ -агониста или через 30–45 мин после применения короткодействующего антихолинергического препарата или их комбинации.

#### Выполнение

- Спирометрию следует выполнять по методикам, соответствующим опубликованным стандартам [123].
- Кривые зависимости объема выдыхаемого воздуха от времени должны быть гладкими и без резких скачков.
- Время регистрации кривой должно быть достаточно большим, чтобы объем мог достичь плато, – при тяжелом заболевании это может занять более 15 с.
- Величины ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> определяют как максимальные значения, полученные на любой из трех технически удовлетворительных кривых, причем ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> для этих трех кривых должны различаться не более чем на 5% или 150 мл (смотря что больше).
- Отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ определяют по технически удовлетворительной кривой с наибольшей суммой ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>.

#### Оценка

- Спирометрические измерения оценивают путем сравнения результатов с должными величинами, соответствующими возрасту, росту, полу и расе.
- Если после приема бронхолитика ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,70, это подтверждает наличие ограничения скорости воздушного потока.

физической нагрузке, его локализацию трудно определить, по характеру оно более походит на мышечное ощущение и, возможно, возникает из-за изометрического сокращения межреберных мышц. Отсутствие хрипов или стеснения в грудной клетке не исключает диагноз ХОБЛ, а их наличие не является подтверждением диагноза БА.

**Дополнительные симптомы при тяжелом течении заболевания.** Усталость, потеря массы тела и анорексия являются обычными проблемами у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ [115]. Они имеют прогностическое значение [116] и могут также быть признаком другого заболевания (например, туберкулеза, рака легкого), поэтому всегда требуют дополнительного обследования. Кашлевые обмороки (синкопе) возникают в результате быстрого нарастания внутригрудного давления во время приступов кашля. Кашлевые усилия могут также приводить к переломам ребер, которые иногда протекают бессимптомно. Отек голеностопных суставов может быть единственным признаком развития легочного сердца. Симптомы депрессии и/или тревожности заслуживают специальных вопросов при сборе анамнеза, поскольку при ХОБЛ такие симптомы обычны [117] и ассоциируются с повышенным риском обострений и ухудшенным состоянием пациентов.

## История болезни

При анализе истории болезни пациента с установленным диагнозом или подозрением на ХОБЛ следует оценить следующие факторы:

- **воздействие факторов риска**, таких как курение и профессиональные факторы или факторы окружающей среды;
- **наличие в анамнезе** БА, аллергических заболеваний, синуситов или полипов носа, респираторных инфекций в детстве, других заболеваний органов дыхания;
- **семейный анамнез ХОБЛ или другого хронического заболевания органов дыхания;**
- **характер развития симптомов** – ХОБЛ в типичных случаях развивается у взрослых, большинство пациентов жалуются на возрастающую одышку, более частые зимние простуды и некоторые социальные ограничения в течение ряда лет до обращения за медицинской помощью;
- **анамнестические указания на предыдущие обострения или госпитализации по поводу заболеваний органов дыхания** – больной может рассказать о периодическом ухудшении симптомов, не зная, что они связаны с обострениями ХОБЛ;
- **наличие сопутствующих заболеваний**, таких как заболевания сердца, остеопороз, заболевания опорно-двигательного аппарата, злокачественные опухоли, которые могут также ограничивать физическую активность [118];
- **влияние болезни на жизнь пациента**, включая ограничение физической активности, пропуски работы и экономический ущерб, влияние на семейные рутинные обязанности, ощущение депрессии или возбуждения, влияние на благополучие и сексуальную активность;
- **возможности социальной и семейной поддержки пациента;**
- **возможности уменьшения воздействия факторов риска, особенно отказ от курения.**

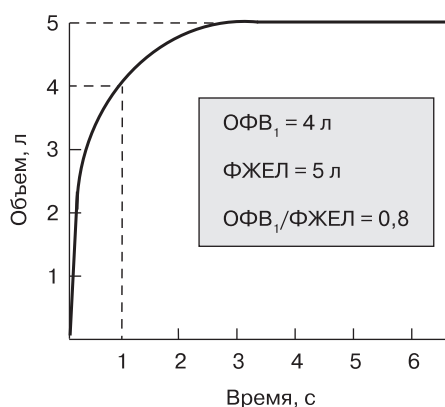
## Физикальное обследование

Физикальное обследование – важная часть наблюдения за больным, но его результаты редко служат диагностическим критерием при ХОБЛ. Физикальные признаки ограничения скорости воздушного потока обычно отсутствуют до тех пор, пока не разовьется значительное нарушение легочной функции [119, 120]; определение таких признаков имеет относительно низкую чувствительность и специфичность. При ХОБЛ может выявляться ряд физикальных признаков, однако их отсутствие не исключает диагноз ХОБЛ.

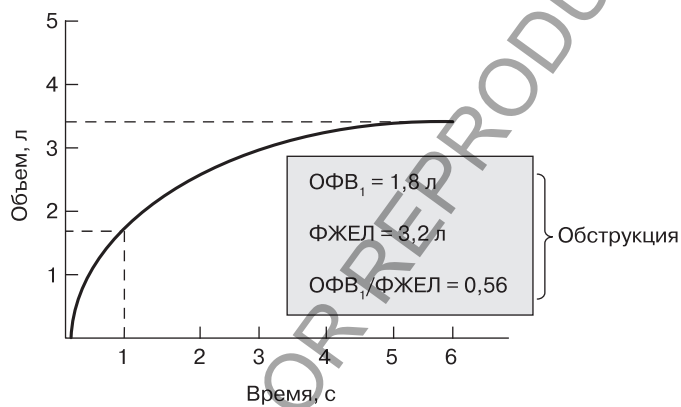
## Спирометрия

Спирометрия является наиболее воспроизводимым и объективным доступным методом измерения ограничения скорости воздушного потока. Измерение пиковой скорости выдоха, несмотря на его хорошую чувствительность, не может надежно использоваться в качестве

**Рис. 2.1А. Спирометрия – нормальная спирометрическая кривая**



**Рис. 2.1В. Спирометрия – обструктивное заболевание**



единственного диагностического теста из-за его слабой специфичности [121]. Высокое качество спирометрических измерений вполне достижимо, поэтому все медицинские работники, занимающиеся ведением больных ХОБЛ, должны иметь возможность проведения спирометрии. В **табл. 2.3** представлены некоторые условия, которые следует соблюдать для получения достоверных результатов.

При спирометрии необходимо измерить объем воздуха, выдыхаемый при форсированном выдохе от точки максимального вдоха (форсированная жизненная емкость легких, ФЖЕЛ), и объем воздуха, выдыхаемый в 1-ю секунду при форсированном выдохе (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ОФВ<sub>1</sub>), а также следует подсчитать отношение этих двух показателей (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). Иногда вместо отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ определяют отношение между ОФВ<sub>1</sub> и жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) – ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ. Это часто ведет к заниженным показателям отношения, особенно при выраженном ограничении скорости воздушного потока; однако в качестве порогового значения по-прежнему следует применять величину отношения 0,7. Результаты спирометрии оценивают путем сравнения с должными величинами [122] для данного возраста, роста, пола и расы.

На **рис. 2.1А** представлена нормальная спирометрическая кривая, на **рис. 2.1В** – спирометрическая кривая, характерная для пациентов с обструктивным заболеванием. У пациентов с ХОБЛ обычно происходит снижение как ОФВ<sub>1</sub>, так и ФЖЕЛ.

## ОЦЕНКА БОЛЕЗНИ

Целями оценки ХОБЛ являются определение степени тяжести заболевания, определение его влияния на состояние здоровья пациента и определение риска будущих неблагоприятных событий (обострения заболевания, госпитализации или смерти), для того чтобы в конечном счете управлять терапией. Для достижения этих целей при оценке ХОБЛ необходимо рассмотреть следующие аспекты заболевания:

- текущую степень выраженности симптомов у пациента;
- выраженность ухудшения спирометрических показателей;
- риск обострений;
- наличие сопутствующих заболеваний.

## Оценка симптомов

В прошлом ХОБЛ рассматривалась как заболевание, главным образом характеризующее одышкой. Простая оценка одышки, например с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council (mMRC) questionnaire) (**табл. 2.4**), считалась пригодной для оценки симптомов, поскольку результаты mMRC хорошо соотносятся с другими методами оценки состояния здоровья [91] и позволяют прогнозировать риск смерти [92]. Однако в настоящее время признано, что ХОБЛ характеризуется множественными симптомами [151]. По этой причине рекомендуется комплексная оценка симптомов, а не просто оценка одышки.

Наиболее полные специально ориентированные на ХОБЛ вопросники для оценки качества жизни, связанно-

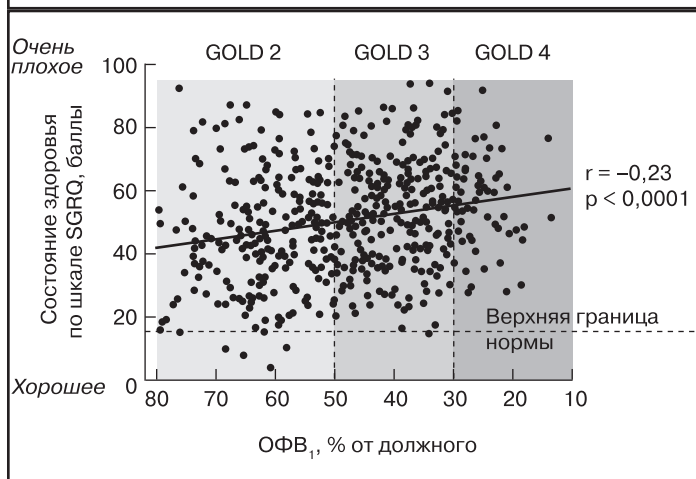
**Таблица 2.4. Модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки**

**ПОЖАЛУЙСТА, ПОМЕТЬТЕ КВАДРАТИК, КОТОРЫЙ ПРИМЕНИМ К ВАМ (ТОЛЬКО ОДИН КВАДРАТИК)**

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| mMRC, степень 0. Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке   | <input type="checkbox"/> |
| mMRC, степень 1. Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму   | <input type="checkbox"/> |
| mMRC, степень 2. Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе | <input type="checkbox"/> |
| mMRC, степень 3. Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности   | <input type="checkbox"/> |
| mMRC, степень 4. У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь  | <input type="checkbox"/> |



**Рис. 2.2. Взаимосвязь между качеством жизни, связанным со здоровьем, постбронходилатационным ОФВ<sub>1</sub> и степенью тяжести ограничения скорости воздушного потока по спирометрической классификации GOLD (адаптировано по Jones [127])**



го со здоровьем, или состояния здоровья, такие как CRQ [236] и SGRQ [347], слишком сложны для использования в повседневной практике, но были разработаны два более коротких, но достаточно комплексных и удобных вопросника (тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT) и вопросник контроля ХОБЛ (COPD Control Questionnaire, CCQ)).

**Тест оценки ХОБЛ (CAT)** представляет собой вопросник из 8 пунктов, позволяющий сформировать числовой показатель, характеризующий ухудшение состояния здоровья пациента с ХОБЛ [124]. CAT был разработан для использования во всем мире, для чего были выполнены и представлены для всеобщего доступа выверенные переводы на множество языков. Количество баллов при выполнении теста находится в диапазоне от 0 до 40; показатель очень хорошо коррелирует с результатами оценки качества жизни по SGRQ, хорошо документирован в многочисленных публикациях [548] (<http://www.catestonline.org>).

**Вопросник контроля ХОБЛ (CCQ)** представляет собой самостоятельно заполняемый вопросник из 10 пунктов и разработан для оценки клинического контроля пациентов с ХОБЛ [509, 510]. Хотя концепция контроля ХОБЛ остается противоречивой, CCQ является коротким и удобным в применении. Он надежен и гибок, доступен на многих языках и валидизирован (<http://www.ccq.nl>).

### Выбор критических значений

Вопросники CAT и CCQ обеспечивают оценку выраженности симптоматических проявлений ХОБЛ, но не разделяют пациентов на категории с низкой и высокой выраженностью симптомов для целей принятия решения о

лечении. Вопросник SGRQ – наиболее хорошо документированный инструмент оценки симптомов; количество баллов <25 редко наблюдается у пациентов с диагностированной ХОБЛ [131, 549], а количество баллов ≥25 очень редко наблюдается у здоровых лиц [549]. В клинических исследованиях бронхолитиков длительного действия [201, 210, 516, 550–553] исходное средневзвешенное количество баллов по SGRQ составляло 44, а за вычетом одного стандартного отклонения равнялось 26. Поэтому рекомендуется, чтобы оценка симптомов, эквивалентная количеству баллов по SGRQ ≥25, использовалась в качестве критического значения для принятия решения о постоянном лечении при симптомах, включающих одышку, в частности потому, что это соответствует степеням тяжести заболевания, наблюдаемым у пациентов, включаемых в исследования, обеспечивающие доказательную базу для рекомендаций по лечению ХОБЛ. Эквивалентное критическое значение для CAT равно 10 [123, 554]. Эквивалентное критическое значение для CCQ пока еще требует окончательного определения, но, по-видимому, оно должно быть в диапазоне 1,0–1,5.

Эквивалентное значение степени тяжести одышки по mMRC невозможно определить, потому что простое критическое значение шкалы одышки не может быть эквивалентным критическому значению количества баллов по комплексной шкале оценки симптомов. Подавляющее большинство больных ХОБЛ с количеством баллов по SGRQ ≥25 будет иметь mMRC ≥2, однако пациенты с mMRC <2 могут также иметь ряд других симптомов ХОБЛ. Хотя использование в качестве критического значения mMRC ≥2 для оценки одышки может быть адекватным, такое использование в то же время выделит ряд пациентов с иными симптомами в категорию «мало симптомов ХОБЛ». По этой причине рекомендуется комплексная оценка симптомов. Вместе с тем, поскольку использование mMRC всё еще имеет широкое распространение, mMRC ≥2 пока включается как критическое значение для разделения категорий пациентов «слабо выраженная одышка» и «выраженная одышка». Однако «пользователи» должны учесть, что требуется оценка других симптомов [554, 555].

### Оценка спирометрических данных

В табл. 2.5 представлена классификация степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ. Для простоты в ней используются особые спирометрические пороговые критерии. Спирометрию следует проводить после введения адекватной дозы ингаляционного бронхолитика с целью минимизации вариабельности результатов.

Тем не менее существует лишь слабая корреляция между ОФВ<sub>1</sub>, симптомами и качеством жизни пациента, связанным со здоровьем. Это иллюстрирует рис. 2.2, где нанесены точки в координатах «постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> – качество жизни, связанное со здоровьем» [126, 127], причем на поле графика выделены обла-

сти, соответствующие различным классам по спирометрической классификации GOLD. На рисунке видно, что в каждой категории пациентов встречаются лица как с относительно удовлетворительным, так и с очень плохим состоянием здоровья. Поэтому кроме спирометрической оценки необходима также четкая оценка симптомов заболевания.

## Оценка риска обострений

Обострение ХОБЛ определяется как острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящим за границы их обычных ежедневных вариаций, и требующее изменения терапии [128–130]. Частота, с которой возникают обострения, значительно различается у разных пациентов [131, 512]. Наилучшим прогностическим признаком частых обострений (2 или более в год) является история предыдущих обострений [132]. Кроме того, ухудшение показателя ограничения воздушного потока ассоциируется с повышенной частотой обострений и риском смерти. Госпитализация по поводу обострения ХОБЛ ассоциируется с плохим прогнозом с повышенным риском смерти [556].

Большой объем данных был собран при обследовании пациентов с помощью спирометрической классификации GOLD [131, 512]. Было выявлено, что при ухудшении показателей ограничения воздушного потока наблюдается увеличение риска обострений, госпитализации и смерти. В табл. 2.6 представлены проспективные данные, собранные в ходе крупных среднесрочных клинических исследований [132–134]. Это не точные оценки, применимые к каждому пациенту, но они наглядно иллюстрируют увеличение риска обострений и летального исхода при переходе с менее выраженных на более выраженные уровни спирометрических нарушений. Грубо говоря, хотя не более 20% пациентов с GOLD 2 (умеренное ограничение скорости воздушного потока) могут испытывать частые обострения, требующие лечения антибиотиками и/или системными ГКС [132], при GOLD 3 (тяжелая степень) и GOLD 4 (крайне тяжелая степень) риск обострений значительно возрастает. Поскольку обострения способствуют снижению функции легких, ухудшению состояния здоровья и увеличению риска смерти, оценка риска обострений может рассматриваться как оценка неблагоприятного клинического исхода в целом.

## Оценка сопутствующих заболеваний

Поскольку ХОБЛ часто развивается у длительно курящих людей в среднем возрасте, у пациентов обычно имеется ряд сопутствующих заболеваний, связанных с курением или возрастом [135]. ХОБЛ сама по себе также оказывает значительные внешегочные (системные) воздействия на организм, включая потерю массы тела, нарушения питания и дисфункцию скелетных мышц. Последняя характеризуется как саркопенией (потерей мышечных клеток),

**Таблица 2.5. Классификация степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ (основанная на постбронходилатационном ОФВ<sub>1</sub>)**

У пациентов с ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <0,70:		
GOLD 1:	Легкая	ОФВ <sub>1</sub> ≥80% от должного
GOLD 2:	Средней тяжести	50% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 80% от должного
GOLD 3:	Тяжелая	30% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 50% от должного
GOLD 4:	Крайне тяжелая	ОФВ <sub>1</sub> <30% от должного

**Таблица 2.6. Риск при ХОБЛ: данные по группам плацебо из исследований TORCH<sup>1</sup> [134], UPLIFT<sup>2</sup> [133] и ECLIPSE<sup>3</sup> [132]**

Степень тяжести по спирометрической классификации GOLD	Количество обострений (в год) <sup>1–3</sup>	Количество госпитализаций (в год) <sup>1,3</sup>	Смертность в течение 3 лет <sup>1,2</sup>
GOLD 1: легкая	?	?	?
GOLD 2: средней тяжести	0,7–0,9	0,11–0,20	11% <sup>1,2</sup>
GOLD 3: тяжелая	1,1–1,3	0,25–0,30	15% <sup>1</sup>
GOLD 4: крайне тяжелая	1,2–2,0	0,40–0,54	24% <sup>1</sup>

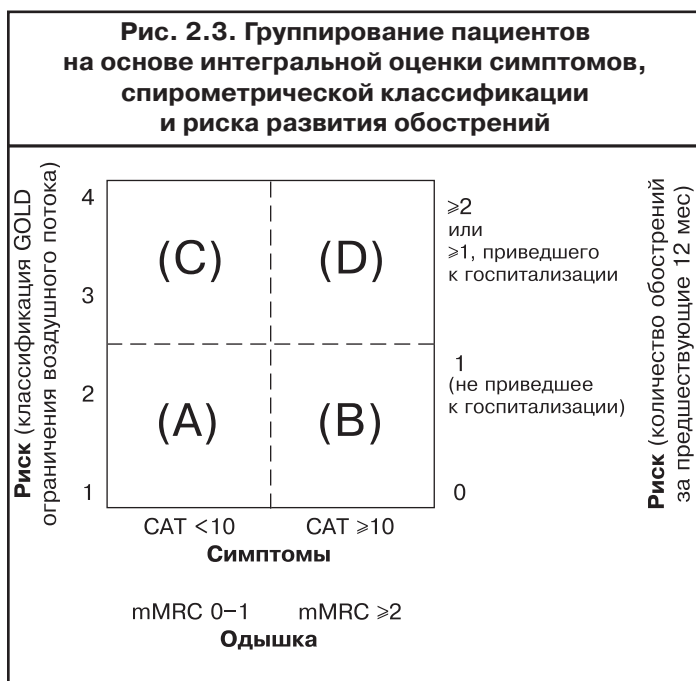
<sup>1</sup> Исследование Toward a Revolution in COPD Health [134] (Новые революционные подходы к терапии ХОБЛ).

<sup>2</sup> Исследование Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium [133] (Понимание потенциального долгосрочного воздействия тiotропия на функцию).

<sup>3</sup> Исследование Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints [132] (Продольная оценка ХОБЛ для идентификации прогностических суррогатных конечных точек).

так и нарушением функции оставшейся мышечной ткани [136]. Это нарушение, вероятно, вызывается несколькими факторами (отсутствие двигательной активности, плохой рацион, воспаление, гипоксия) и приводит к непереносимости физической нагрузки и плохому состоянию здоровья у пациентов с ХОБЛ. Важно отметить, что дисфункция скелетных мышц является устранимой причиной непереносимости физической нагрузки [137].

Сопутствующие заболевания, которые часто возникают у пациентов с ХОБЛ, включают сердечно-сосудистые заболевания, дисфункцию скелетных мышц, метаболический синдром, остеопороз, депрессию и рак легких. Наличие ХОБЛ может, как ни странно, увеличивать риск развития других заболеваний; особенно это заметно на примере связи ХОБЛ и рака легких [138–141]. Вызвано ли это общими факторами риска (например, курением), генетической предрасположенностью или нарушением клиренса канцерогенов, не ясно. Сопутствующие заболевания могут иметь место у пациентов с легким, средней тяжести и тяжелым ограничением воздушного потока [131], оказывая независимое влияние на смертность и частоту госпитализаций [142] и требуют специального лечения. Таким образом, у всех пациентов с ХОБЛ следует проводить обследование на предмет наличия сопутствующих заболеваний и их лечение. Реко-



мендации по диагностике, оценке степени тяжести и лечению конкретных сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ не отличаются от таковых для всех других групп пациентов. Более детальное описание лечения ХОБЛ в сочетании с сопутствующими заболеваниями приводится в главе 6.

### Интегральная оценка ХОБЛ

Интегральная оценка силы воздействия ХОБЛ на конкретного пациента объединяет оценку симптомов со спирометрической классификацией и/или оценкой риска обострений. Этот подход к комплексной оценке представлен на **рис. 2.3**.

Как указано выше, шкала CAT рекомендуется как комплексная оценка симптомов, причем количество баллов по шкале CAT  $\geq 10$  свидетельствует о высоком уровне выраженности симптомов. Комплексная оценка выраженности симптоматических проявлений заболевания является предпочтительной, но при отсутствии результата теста CAT шкала mMRC позволяет учесть степень выраженности одышки. Однако использование более одной шкалы нецелесообразно и может привести к путанице.

Существуют три метода оценки риска обострений. Один из них – популяционный метод, основанный на спирометрической классификации GOLD (см. **табл. 2.5**), когда принимается, что классы GOLD 3 и GOLD 4 указывают на высокий риск обострений. Второй метод основан на данных анамнеза конкретного пациента об индивидуальной частоте обострений [132], когда два и более обострений в предшествующий год указывают на высокий риск обострений. Третий метод основан на истории болезни в период госпитализации, вызванной обострением в предшествующий год. (Если оценки категории

риска обострений, полученные указанными методами, не совпадают, то следует использовать ту оценку, которая указывает на наивысший риск.) При использовании подхода, представленного на **рис. 2.3**, сначала надо оценить симптомы заболевания по шкале CAT (или одышки по mMRC) и определить, относится ли пациент к левой стороне квадрата – «меньше симптомов» (CAT  $< 10$  баллов) или «меньше одышки» (степень 0–1 по mMRC) или к правой стороне – «больше симптомов» (CAT  $\geq 10$  баллов) или «больше одышки» (степень  $\geq 2$  по mMRC).

Затем следует оценить риск обострений, чтобы определить, относится ли пациент к нижней части квадрата – «низкий риск» или к верхней части – «высокий риск». Это можно сделать одним из трех методов: 1) использовать спирометрию для определения степени тяжести ограничения скорости воздушного потока согласно классификации GOLD (классы GOLD 1 и GOLD 2 указывают на низкий риск обострений, а GOLD 3 и GOLD 4 – на высокий риск); 2) определить количество обострений, которые были у пациента за предшествующие 12 мес (0 или 1 указывают на низкий риск обострений, 2 и более – на высокий риск); 3) определить, были ли в предшествующий год у пациента одна или более госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ. У некоторых пациентов уровни риска, оцененные по этим трем методикам, не совпадают; в таком случае уровень риска следует определять методом, указывающим на высокий риск обострений.

**Пример.** Представьте, что у пациента 18 баллов по шкале CAT, ОФВ<sub>1</sub> 55% от должного и за последние 12 мес было 3 обострения. При оценке симптомов с помощью CAT видно, что пациент относится к категории «больше симптомов» (CAT  $\geq 10$  баллов) и поэтому его следует отнести в группу В или D. Данные спирометрии указывают на «низкий риск» (здесь и далее, когда говорится о низком или высоком риске, подразумевается риск обострений. – Прим. пер.), так как пациент относится к классу GOLD 2 (ограничение скорости воздушного потока средней степени тяжести) (по-видимому, подразумевается, что ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ  $< 0,70$ . – Прим. пер.), но поскольку у пациента было 3 обострения за последние 12 мес, это указывает на «высокий риск» и перевешивает оценку «низкий риск», основанную на данных спирометрии. Таким образом, пациента следует отнести в группу D.

Подводя итог, можно описать группы пациентов следующим образом:

- **пациенты группы А – «низкий риск», «меньше симптомов».** Обычно у таких пациентов наблюдается спирометрический класс GOLD 1 или GOLD 2 (ограничение скорости воздушного потока легкой или средней степени тяжести) и/или 0–1 обострение в год и нет госпитализаций по поводу обострения и количество баллов по CAT  $< 10$  или степень одышки по mMRC 0–1;
- **пациенты группы В – «низкий риск», «больше симптомов».** Обычно у таких пациентов наблюдается спирометрический класс GOLD 1 или GOLD 2 (ограничение скорости воздушного потока легкой или сред-



ней степени тяжести) и/или 0–1 обострение в год и нет госпитализаций по поводу обострения и количество баллов по CAT  $\geq 10$  или степень одышки по mMRC  $\geq 2$ ;

- **пациенты группы С – «высокий риск», «меньше симптомов».** Обычно у таких пациентов наблюдается спирометрический класс GOLD 3 или GOLD 4 (ограничение скорости воздушного потока тяжелой или крайне тяжелой степени) и/или  $\geq 2$  обострений в год или  $\geq 1$  обострения, приведшего к госпитализации, и количество баллов по CAT  $< 10$  или степень одышки по mMRC 0–1;
- **пациенты группы D – «высокий риск», «больше симптомов».** Обычно у таких пациентов наблюдается спирометрический класс GOLD 3 или GOLD 4 (ограничение скорости воздушного потока тяжелой или крайне тяжелой степени) и/или  $\geq 2$  обострений в год и количество баллов по CAT  $\geq 10$  или степень одышки по mMRC  $\geq 2$ .

Доказательства, подтверждающие приведенную систему классификации, следующие:

- пациенты с высоким риском обострений обычно принадлежат к спирометрическим классам GOLD 3 или GOLD 4 (тяжелое или крайне тяжелое ограничение скорости воздушного потока, см. **рис. 2.3**) и могут быть вполне надежно выявлены по данным анамнеза [132];
- повышенная частота обострений коррелирует с более быстрым снижением ОФВ<sub>1</sub> [143] и большим ухудшением состояния здоровья [144];
- госпитализация по поводу обострения ХОБЛ ассоциируется с плохим прогнозом [556];
- $\geq 10$  баллов по CAT ассоциируются со значительным ухудшением состояния здоровья [145].

Даже при отсутствии частых обострений пациенты, принадлежащие к спирометрическим классам GOLD 3 и GOLD 4, подвергаются большему риску госпитализации и смерти (см. **рис. 2.3**). Следовательно, таких пациентов надо отнести к группам «высокого риска обострений».

Такой подход в сочетании с оценкой потенциальных сопутствующих заболеваний лучше отражает сложность оценки ХОБЛ, чем одномерный анализ ограничения скорости воздушного потока, ранее использовавшийся для определения стадии заболевания, и формирует основу для рекомендаций по индивидуализированному лечению, приведенных в главе 4.

## Дополнительные исследования

Представленные ниже дополнительные исследования могут рассматриваться как часть процесса диагностики и оценки ХОБЛ.

**Лучевая диагностика.** Рентгенография грудной клетки неэффективна для диагностики ХОБЛ, однако важна для исключения альтернативного диагноза и выявления серьезных сопутствующих заболеваний, таких как сопутствующие респираторные заболевания (фиброз легких, бронхоэктазия, заболевания плевры), заболевания опорно-двигательного аппарата (например, ки-

фосколиоз) и поражения сердца (например, кардиомиопатия). Рентгенологические изменения, связанные с ХОБЛ, включают признаки гиперинфляции (уплощенная диафрагма в боковой проекции, увеличение объема ретростернального воздушного пространства), повышенную прозрачность легких, быстрое исчезновение сосудистого рисунка. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки не рекомендуется в рутинной практике. Однако если имеются сомнения в диагнозе ХОБЛ, КТ высокого разрешения может помочь провести дифференциальную диагностику. Кроме того, при рассмотрении вопроса о хирургическом вмешательстве, таком как операция уменьшения объема легкого, проведение КТ грудной клетки необходимо, поскольку распределение эмфиземы является одним из важнейших факторов, определяющих показания к операции [146].

### Легочные объемы и диффузионная способность.

У пациентов с ХОБЛ начиная с ранних стадий заболевания характерна задержка воздуха в легких (повышение остаточного объема) и по мере снижения скорости воздушного потока развивается статическая гиперинфляция (увеличение общей емкости легких). Эти изменения регистрируются при проведении плетизмографии или, менее точно, при измерении объема легких методом разведения гелия. Указанные измерения позволяют оценить степень тяжести ХОБЛ, но не являются определяющими для выбора лечебной тактики. Измерение диффузионной способности легких по оксиду углерода ( $D_{LCO}$ ) дает информацию о функциональном вкладе эмфиземы в ХОБЛ и часто бывает полезным при обследовании пациентов с одышкой, несоразмерной с выраженностью ограничения скорости воздушного потока.

**Оксиметрия и исследование газов артериальной крови.** Пульсоксиметрию можно использовать для оценки степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурации) и потребности в дополнительной кислородотерапии. Пульсоксиметрию необходимо проводить всем стабильным пациентам с ОФВ<sub>1</sub>  $< 35\%$  от должного или с клиническими признаками развития дыхательной или правожелудочковой сердечной недостаточности. Если периферийная сатурация по данным пульсоксиметрии составляет  $< 92\%$ , надо провести исследование газов артериальной крови [147].

**Скрининг дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина.** Всемирная организация здравоохранения рекомендует: у пациентов с ХОБЛ, проживающих на территориях с высокой частотой встречаемости дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина, следует проводить скрининг на наличие данного генетического нарушения [148]. Обычно это пациенты, которым диагноз ХОБЛ был установлен в молодом возрасте ( $< 45$  лет), с эмфиземой нижних долей. Выявление членов семьи и семейный скрининг полезны для проведения соответствующих консультаций. Если сывороточная концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина составляет менее 15–20% от нормального уровня, то высока вероятность, что больной страдает гомозиготным типом дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина.

Таблица 2.7. Дифференциальная диагностика ХОБЛ	
Диагноз	Предположительные признаки
<b>ХОБЛ</b>	Начинается в среднем возрасте. Симптомы медленно прогрессируют. В анамнезе курение табака или воздействие других типов дыма.
<b>Бронхиальная астма</b>	Начинается в молодом возрасте (часто в детстве). Симптомы широко варьируют ото дня ко дню. Симптомы усугубляются ночью и рано утром. Имеются также аллергия, ринит и/или экзема. Семейная БА в анамнезе.
<b>Застойная сердечная недостаточность</b>	При рентгенографии грудной клетки наблюдаются расширение сердца, отек легких. При функциональных легочных тестах выявляется объемная рестрикция, а не обструкция бронхов.
<b>Бронхоэктазия</b>	Обильное выделение гнойной мокроты. Обычно сочетается с бактериальной инфекцией. При рентгенографии грудной клетки/КТ наблюдаются расширение бронхов, утолщение бронхиальной стенки.
<b>Туберкулез</b>	Начинается в любом возрасте. При рентгенографии грудной клетки наблюдается легочный инфильтрат. Микробиологическое подтверждение. Высокая местная распространенность туберкулеза.
<b>Облитерирующий бронхит</b>	Начало в молодом возрасте, у некурящих. В анамнезе может быть ревматоидный артрит или острое воздействие вредных газов. Наблюдается после трансплантации легких или костного мозга. При КТ на выдохе выявляются области с пониженной плотностью.
<b>Диффузный панбронхиолит</b>	Наблюдается преимущественно у пациентов азиатского происхождения. Большинство пациентов некурящие мужчины. Почти все больны хроническим синуситом. При рентгенографии грудной клетки и КТ высокого разрешения выявляются диффузные малые центрилобулярные узловые затемнения и гиперинфляция.
<i>Примечание. Эти признаки обычно характерны для соответствующих заболеваний, но не обязательны. Например, у человека, никогда не курившего, может возникнуть ХОБЛ (особенно в развивающихся странах, где другие факторы риска могут иметь более важное значение, чем курение сигарет); БА может возникнуть у взрослых и даже у пожилых пациентов.</i>	

**Нагрузочные тесты.** Объективно измеренное снижение толерантности к физической нагрузке по величине уменьшения максимального расстояния, проходимого пациентом в привычном для него темпе [149] или в процессе лабораторного тестирования с возрастающей нагрузкой [150], является информативным показателем

ухудшения состояния здоровья пациента и прогностическим фактором [151]; переносимость физической нагрузки может падать в год, предшествующий смерти [557]. Тесты с ходьбой используются при оценке нетрудоспособности, а также для оценки эффективности легочной реабилитации. Это может быть челночный тест [152, 153] или тест с 6-минутной ходьбой [154]. Лабораторное тестирование с помощью велоэргометра или тредмила позволяет выявить сопутствующие или альтернативные заболевания, например поражения сердца. Мониторинг физической активности может быть более значимым в прогностическом плане, чем нагрузочные пробы [155]. Он может проводиться с помощью акселерометров или мультисенсорных приборов.

**Комплексные шкалы.** Некоторые параметры, такие как ОФВ<sub>1</sub>, переносимость физической нагрузки, оцениваемая по пройденному расстоянию или по максимальному потреблению кислорода, потеря массы тела, снижение парциального давления кислорода в артериальной крови, позволяют выявить пациентов с повышенным риском летального исхода. Был предложен относительно простой подход к установлению степени тяжести ХОБЛ с помощью комбинации большинства перечисленных показателей. Метод BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise – индекс массы тела, обструкция, одышка, физическая нагрузка) дает комбинированный показатель в баллах, который позволяет прогнозировать последующую выживаемость лучше, чем любой взятый по отдельности вышеописанный показатель [156]; в настоящее время продолжаются исследования свойств шкалы BODE как инструмента количественной оценки ХОБЛ. Были предложены более простые методы, не включающие нагрузочные тесты, но все они нуждаются в валидации для всего спектра степеней тяжести заболевания и для различных клинических условий с целью подтверждения возможности применения в повседневной клинической практике [157, 158].

## Дифференциальная диагностика

У некоторых больных с хроническим течением БА отличить это заболевание от ХОБЛ невозможно и при использовании современных методов лучевой и функциональной диагностики; это заставляет предположить, что БА и ХОБЛ присутствуют у этих больных одновременно. В таких случаях проводимое лечение обычно включает противовоспалительные препараты, а иные лечебные мероприятия требуют индивидуализации. Другие возможные заболевания отличить от ХОБЛ легче (**табл. 2.7**).

**ГЛАВА**

**3**

***ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ***

# Глава 3: ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Для курящих пациентов очень важен отказ от курения. Фармакотерапия и никотинзамещающая терапия достоверно увеличивают успех отказа от курения.
- Соответствующая фармакотерапия позволяет уменьшить выраженность симптомов ХОБЛ, снизить частоту и тяжесть обострений и улучшить общее состояние здоровья и переносимость физической нагрузки.
- В настоящее время ни один из препаратов для лечения ХОБЛ не оказывает существенного влияния на снижение функции легких.
- Схему фармакотерапии следует подбирать индивидуально в каждом конкретном случае в зависимости от степени выраженности симптомов, риска осложнений, доступности лекарственных препаратов и ответа пациента на проводимое лечение.
- Каждому пациенту с ХОБЛ следует предложить вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции; они наиболее эффективны у пожилых пациентов и пациентов с тяжелыми формами заболевания или с сопутствующей сердечной патологией.
- Всем пациентам, у которых при ходьбе по ровной местности в привычном для них темпе наблюдается одышка, следует предложить реабилитацию, что позволяет улучшить симптомы, качество жизни, ежедневную физическую и эмоциональную активность в повседневной жизни.

## ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ

Отказ от курения оказывает значительное влияние на динамику развития ХОБЛ. При изучении влияния отказа от курения в ходе длительного многоцентрового исследования выявлено, что при затрате достаточных внимания и времени удается добиться длительного воздержания от курения у 25% пациентов [159].

### Фармакотерапия для отказа от курения

**Никотинзамещающие препараты.** Никотинзамещающая терапия в любой форме (никотиновые жевательная резинка, ингалятор, назальный спрей, кожный аппликатор, подъязычные таблетки или пастилки) достоверно увеличивает частоту длительного отказа от курения [160–162] и значительно более эффективна, чем плацебо. Для обеспечения правильного использования этих препаратов необходима отдельная беседа. Медицин-

скими противопоказаниями для никотинзамещающей терапии являются нестабильная ишемическая болезнь сердца, нелеченная пептическая язва желудка и недавно перенесенный инфаркт миокарда или инсульт [163]. Длительное жевание никотинсодержащей жевательной резинки вызывает секрецию слюны, которая скорее проглатывается, чем всасывается через слизистую щеки, что приводит к слабой абсорбции и возможной тошноте. Кислые напитки, такие как кофе, соки и другие безалкогольные напитки, влияют на абсорбцию никотина.

**Фармакотерапия.** Показано, что терапия варениклином [164], бупропионом [165] и нортриптилином улучшает долговременные результаты отказа от курения [161, 163, 166], но эти средства всегда должны применяться как часть программы фармакологического вмешательства, а не самостоятельно. Необходимы дальнейшие исследования эффективности указанных препаратов, но вместе с тем в рандомизированном контролируемом исследовании с использованием консультаций и поддержки частота отказа от курения при применении бупропиона длительного высвобождения в качестве монотерапии составила 30%, а в сочетании с никотиновым аппликатором – 35% [165]. Эффективность антигипертензивного препарата клонидина ограничена побочными эффектами [161].

Рекомендации по лечению употребления табака и табачной зависимости приведены в **табл. 3.1**.

Пятиступенчатая программа лечебно-профилактических мероприятий (**табл. 3.2**) предоставляет стратеги-

**Таблица 3.1. Лечение употребления табака и табачной зависимости: руководство для клинической практики – основные положения и рекомендации [160]**

1. Табачная зависимость – это хроническое состояние, которое требует повторных курсов лечения до тех пор, пока не будет достигнут долгосрочный или постоянный отказ от курения.
2. Эффективные способы лечения табачной зависимости существуют, и всем курильщикам табака эти способы должны быть предложены.
3. Клиницисты и все службы здравоохранения должны обеспечить согласованные процедуры идентификации, документирования и лечения каждого курильщика табака во время каждого обращения за медицинской помощью.
4. Краткая беседа по поводу отказа от курения эффективна, и каждому курильщику табака такая беседа должна быть предложена при каждом контакте с медицинским работником.
5. Существует сильная взаимосвязь доза–ответ между интенсивностью консультаций по проблеме табачной зависимости и их эффективностью.
6. Три вида бесед особенно эффективны: практические советы, социальная поддержка как часть лечения, социальная поддержка вне курса лечения.
7. Препараты первой линии для лечения табачной зависимости – варениклин, бупропион SR, никотиновая жевательная резинка, никотиновый ингалятор, никотиновый назальный спрей, никотиновый лейкопластырь – эффективны, и по крайней мере одно из этих лекарств должно быть предписано при отсутствии противопоказаний.
8. Лечение табачной зависимости экономически эффективно в сравнении с другими лечебными и профилактическими вмешательствами, направленными на преодоление развившейся в результате курения болезни.



ческий план, полезный для медицинских работников, которые заинтересованы в том, чтобы помочь своим пациентам в отказе от курения [160, 167–169]. Поскольку табачная зависимость является хроническим заболеванием [160], клиницисты должны расценивать рецидив как обычное явление, отражающее хроническую природу зависимости, что не означает неудачи врача или пациента.

Беседа, проведенная врачом или другим медицинским работником, значительно увеличивает степень отказа от курения по сравнению с попытками, сделанными самим курящим [170] (**уровень доказательности А**). Даже короткая (3-минутная) беседа, побуждающая отказаться от курения, увеличивает частоту отказа от курения на 5–10% [171]. Имеется четкая дозозависимая связь между интенсивностью бесед и успехом отказа от курения [172, 173]. Пути интенсификации лечения являются удлинение времени бесед, увеличение их количества и удлинение периода, во время которого они проводятся. При добавлении к беседам клинических консультаций и обратной связи устойчивый отказ от курения в течение 6 мес достигался в 10,9% случаев [174]. При применении комплексных методов частота отказа может достигать 20–30% [172]. В многоцентровом клиническом исследовании комбинация советов врача, групповой поддержки, тренинга и никотинзамещающей терапии позволила достичь отказа от курения в 35% случаев в течение года, а через 5 лет этот показатель составил 22% [159].

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ

### Обзор средств для лечения ХОБЛ

Лекарственная терапия предназначена для предупреждения и контролирования симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья и переносимости физической нагрузки. Как свидетельствуют результаты клинических исследований, на сегодняшний день ни одно из лекарств от ХОБЛ в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, которая принималась в исследованиях как за первичную, так и за вторичную конечную точку [126, 159, 175, 176]. Ретроспективные данные о получении подобного эффекта при применении длительнодействующих бронходилататоров и/или ингаляционных ГКС [133, 143] требуют дальнейшего подтверждения в специальных клинических исследованиях.

Классы препаратов, обычно применяемых при лечении ХОБЛ, представлены в **табл. 3.3**. Выбор зависит от наличия препарата, его цены и ответа больного на лечение. Режим лечения следует подбирать индивидуально, поскольку у каждого пациента имеется своеобразие сочетание выраженности симптомов, ограничения скорости воздушного потока и тяжести обострений.

Если назначается лечение ингаляционными препаратами, необходимо уделять внимание эффективной до-

**Таблица 3.2. Краткое руководство по оказанию помощи пациентам, желающим бросить курить [160, 167–169]**

- 1. СПРАШИВАЙТЕ:** систематически выявляйте всех курильщиков табака во время каждого их визита. Внедряйте такую систему работы в медицинских кабинетах, которая гарантирует, что для КАЖДОГО пациента при КАЖДОМ посещении медицинского учреждения будет проведен опрос о статусе курения табака и результат документирован.
- 2. РЕКОМЕНДУЙТЕ:** настойчиво убеждайте всех курильщиков табака бросить курить. Четко, настойчиво и с учетом индивидуальности собеседника убеждайте каждого курильщика табака бросить курить.
- 3. ОЦЕНИТЕ:** определите желание попытаться бросить курить. Спросите каждого курильщика табака, хочет ли он или она сделать попытку бросить курить в настоящее время (например, в ближайшие 30 дней).
- 4. ОКАЖИТЕ ПОМОЩЬ:** помогите пациенту бросить курить. Помогите пациенту составить план отказа от курения; обеспечьте практическое консультирование; обеспечьте социальную поддержку в рамках процесса лечения, помогите пациенту получить социальную поддержку после лечения; рекомендуйте применение проверенной фармакотерапии, за исключением особых обстоятельств; снабдите пациента дополнительными материалами.
- 5. ОРГАНИЗИРУЙТЕ:** составьте расписание контактов после лечения. Составьте расписание посещений или телефонных контактов для слежения за состоянием пациента после курса лечения.

ставке лекарства и обучению технике ингаляции [177]. Выбор ингаляционного устройства зависит от наличия и стоимости устройств, предпочтений врача, навыков и возможностей пациентов. Больные ХОБЛ могут иметь проблемы с координацией маневра, и им бывает тяжело использовать простой дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ). Необходимо убедиться, что техника применения ингалятора правильная, и важно проверять ее во время каждого визита пациента.

Существует альтернатива в виде ингаляторов, активируемых вдохом, или спейсеров. Вообще, при характерных для ХОБЛ необратимой бронхиальной обструкции и низкой скорости потока на вдохе отложение порошка при применении порошковых ингаляторов происходит больше в центральных бронхах [178, 179]. Однако было показано, что и при БА у пациентов могут возникать сложности с использованием некоторых порошковых ингаляторов. Что касается ДАИ, применение спейсера большого или малого объема часто позволяет компенсировать нарушение координации, улучшает распределение препарата в мелких бронхах и повышает клиническую эффективность лекарства. Многие препараты доступны в виде растворов для небулайзера, и у пациентов со значительной гиперинфляцией и, соответственно, очень низкой скоростью потока на вдохе небулайзерная терапия теоретически может иметь преимущества. Однако имеется мало основанных на рандомизированных исследованиях свидетельств о преимуществе небулайзеров по сравнению с другими устройствами, и их использование зависит в основном от местных предпочтений, доступности и стоимости. Оценка эффективности осуществляется на основании выраженности симптомов, так как изменения функции легких могут быть малы или находиться в пределах ошибки метода измерения. Лечение с помощью не-



Таблица 3.3. Лекарственные формы и дозы препаратов, применяемых при ХОБЛ*					
Препарат	Ингалятор, мкг	Раствор для небулайзера, мг/мл	Для приема внутрь	Ампулы для инъекций, мг	Длительность действия, ч
<b><math>\beta_2</math>-агонисты</b>					
<i>Короткодействующие</i>					
Фенотерол	100–200 (ДАИ)	1	0,05% (сироп)		4–6
Левалбутерол	45–90 (ДАИ)	0,21; 0,42			6–8
Сальбутамол (альбутерол)	100, 200 (ДАИ и ПИ)	5	5 мг (таблетки) 0,024% (сироп)	0,1; 0,5	4–6
Тербуталин	400, 500 (ПИ)		2,5; 5 мг (таблетки)		4–6
<i>Длительнодействующие</i>					
Формотерол	4,5–12 (ДАИ и ПИ)	0,01**			12
Арформотерол		0,0075			12
Индакатерол	75–300 (ПИ)				24
Салметерол	25–50 (ДАИ и ПИ)				12
Тулубутерол			2 мг (трансдермально)		24
<b>Антихолинергические препараты</b>					
<i>Короткодействующие</i>					
Ипратропия бромид	20, 40 (ДАИ)	0,25–0,5			6–8
Окситропия бромид	100 (ДАИ)	1,5			7–9
<i>Длительнодействующие</i>					
Аclidиния бромид	322 (ПИ)				12
Гликопиррония бромид	44 (ПИ)				24
Тиотропий	18 (ПИ), 5 (МТ)				24
<b>Комбинация короткодействующих <math>\beta_2</math>-агонистов и антихолинергических препаратов в одном ингаляторе</b>					
Фенотерол/ипратропий	200/80 (ДАИ)	1,25/0,5			6–8
Сальбутамол/ипратропий	100/20 (МТ)				6–8
<b>Комбинация длительнодействующих <math>\beta_2</math>-агонистов и антихолинергических препаратов в одном ингаляторе</b>					
Индакатерол/гликопирроний	85/43 (ПИ)				24
Вилантерол/умеклидиний	25/62,5 (ПИ)				24
<b>Метилксантины</b>					
Аминофиллин			200–600 мг (таблетки)	240	Варьирует, до 24
Теофиллин (медленного высвобождения)			100–600 мг (таблетки)		Варьирует, до 24
<b>Ингаляционные ГКС</b>					
Беклометазон	50–400 (ДАИ и ПИ)	0,2–0,4			
Будесонид	100, 200, 400 (ПИ)	0,20; 0,25; 0,5			
Флутиказон	50–500 (ДАИ и ПИ)				
<b>Комбинация длительнодействующих <math>\beta_2</math>-агонистов и ГКС в одном ингаляторе</b>					
Формотерол/будесонид	4,5/160 (ДАИ) 9/320 (ПИ)				
Формотерол/мометазон	10/200, 10/400 (ДАИ)				
Салметерол/флутиказон	50/100, 250, 500 (ПИ) 25/50, 125, 250 (ДАИ)				
Вилантерол/флутиказона фураат	25/100 (ПИ)				
<b>Системные ГКС</b>					
Преднизон			5–60 мг (таблетки)		
Метилпреднизолон			4, 8, 16 мг (таблетки)		
<b>Ингибиторы фосфодиэстеразы-4</b>					
Рофлумиласт			500 мкг (таблетки)		24
Обозначения: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ПИ – порошковый ингалятор; МТ – ингалятор «мягкого тумана» (soft mist). * Не все формы выпуска могут быть доступны во всех странах, в некоторых странах могут иметься в наличии другие лекарственные формы. ** Формотерол – раствор для небулайзера, выпускается во флаконах, содержащих 20 мкг в 2 мл раствора.					

булайзера следует продолжать лишь при доказанном улучшении симптомов, которого не удастся достичь с помощью более простых, дешевых и портативных средств.

#### 40 ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ

#### Бронхолитики

Лекарства, которые повышают ОФВ<sub>1</sub> или изменяют другие спирометрические показатели, обычно за счет рас-

слабления гладкой мускулатуры бронхов, обозначаются как бронхолитики [180], поскольку улучшение скорости воздушного потока на выдохе связано скорее с расширением дыхательных путей, нежели с изменениями эластической тяги легких. Эти лекарства улучшают выведение воздуха из легких, способствуют уменьшению динамической гиперинфляции в покое и во время физической нагрузки [181, 182] и улучшают переносимость физической нагрузки. Уровень выраженности этих изменений, особенно при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, предсказать по улучшению  $ОФВ_1$  непросто [183, 184].

Зависимость доза–ответ при использовании  $ОФВ_1$  для оценки результата лечения имеет вид относительно пологой кривой для всех классов бронхолитиков [185–188]. Токсичность также является дозозависимой. Увеличение на порядок дозы как  $\beta_2$ -агонистов, так и антихолинергических препаратов, особенно при назначении через небулайзер, дает определенный эффект при лечении острых эпизодов [189] (**уровень доказательности В**), однако не всегда приносит пользу во время стабильного течения болезни [190].

Бронхолитики применяются по потребности или регулярно для предотвращения появления или уменьшения выраженности симптомов [185–188] (**уровень доказательности А**) (табл. 3.4).

**$\beta_2$ -агонисты.** Принципом действия  $\beta_2$ -агонистов является расслабление гладкой мускулатуры бронхов путем стимуляции  $\beta_2$ -адренергических рецепторов, которые повышают уровень цАМФ и вызывают функциональный антагонизм к бронхоконстрикции. Бронхолитический эффект  $\beta_2$ -агонистов короткого действия обычно длится в течение 4–6 ч [191, 192]. Регулярное применение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия и их использование по потребности улучшают показатель  $ОФВ_1$  и уменьшают выраженность симптомов (**уровень доказательности В**) [193]. Не рекомендуется применять высокие дозы  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по потребности у пациентов, использующих длительнодействующие бронхолитики, так как подобная тактика не поддерживается данными клинических исследований и может вызывать развитие побочных эффектов. Установлено, что в режиме применения одной дозы по потребности при ХОБЛ левалбутерол не имеет преимуществ по сравнению с традиционными ингаляционными бронхолитиками [194].

Длительнодействующие ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты действуют в течение 12 ч и более. Формотерол и салметерол значительно улучшают показатели  $ОФВ_1$ , легочных объемов, выраженности одышки, качества жизни и частоты обострений [195–200] (**уровень доказательности А**), но не оказывают влияния на смертность и уровень снижения функции легких. Салметерол позволяет уменьшить частоту госпитализаций [195] (**уровень доказательности В**). Индакатерол – принимаемый 1 раз в день длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист, продолжительность действия которого составляет 24 ч [201, 202]. Его бронхорасширяющий эффект значительно больше, чем у формотерола и салметерола, и аналогичен таковому у

**Таблица 3.4. Применение бронхолитиков при стабильной ХОБЛ**

- Бронхорасширяющие препараты – основные средства для лечения симптомов ХОБЛ.
- Ингаляционная терапия является предпочтительной.
- Выбор между  $\beta_2$ -агонистами, антихолинергическими препаратами, теофиллином и комбинированной терапией зависит от доступности препарата и индивидуального ответа на лечение с точки зрения ослабления симптомов и побочных эффектов.
- Бронхолитики назначаются по потребности или в качестве регулярной терапии для предупреждения или уменьшения симптомов ХОБЛ.
- Длительнодействующие ингаляционные бронхолитики более удобны и эффективны, так как обеспечивают длительное клиническое улучшение.
- Комбинирование бронхолитиков различных фармакологических классов может улучшить эффективность и уменьшить риск побочных действий в сравнении с увеличением дозы отдельного бронхолитика.

тиотропия (**уровень доказательности А**). Индакатерол оказывает существенное влияние на одышку, состояние здоровья и частоту обострений (**уровень доказательности В**). Его профиль безопасности аналогичен плацебо; в клинических исследованиях отмечено, что значимое количество пациентов (24 против 7%) испытывали кашель после ингаляции индакатерола [513–516].

**Побочные эффекты.** Стимуляция  $\beta_2$ -адренергических рецепторов может вызывать синусовую тахикардию в покое, а у особо чувствительных людей – нарушения сердечного ритма, хотя такое осложнение возникает очень редко. Пожилых лиц, получающих высокие дозы  $\beta_2$ -агонистов, может беспокоить тремор при любом способе введения, и это ограничивает дозу, которую может переносить больной. Несмотря на возможность проявления гипокалиемии (особенно если лечение сочетается с приемом тиазидных диуретиков [203]) и повышения потребления кислорода в покое [204], эти метаболические эффекты при постоянном применении препаратов снижаются в отличие от бронхолитического действия препаратов. Небольшое снижение  $PaO_2$  возникает после назначения как короткодействующих, так и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов [205, 206], хотя клиническая значимость этого феномена сомнительна. Несмотря на опасения, возникшие несколько лет назад, в дальнейших исследованиях не было установлено связи между применением  $\beta_2$ -агонистов и ускоренной потерей легочной функции или увеличением смертности при ХОБЛ.

**Антихолинергические препараты.** Наиболее важным эффектом антихолинергических препаратов (таких, как ипратропия бромид, окситропия бромид, тиотропия бромид) у больных ХОБЛ является блокада действия ацетилхолина на уровне мускариновых рецепторов. Применяемые в настоящее время короткодействующие препараты блокируют М2- и М3-рецепторы и модифицируют передачу импульса на уровне преганглионарного соединения, хотя эти эффекты менее важны для больных ХОБЛ [207]. Длительнодействующий антихолинергический препарат тиотропий имеет фармакокинетическую селективность к М3- и М1-рецепторам [208]. Бронхолитический эффект короткодействующих антихо-

линергических препаратов длится дольше, чем у короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, продолжаясь до 8 ч [191].

Среди длительнодействующих антихолинергических препаратов аклидиний имеет продолжительность эффекта не менее 12 ч [552], тогда как тиотропий и гликопирроний имеют длительность действия более 24 ч [209–211]. Применение тиотропия позволяет уменьшить частоту обострений и связанную с ними частоту госпитализаций, уменьшить выраженность симптоматики, улучшить общее состояние здоровья [212] (**уровень доказательности А**) и увеличить эффективность легочной реабилитации [213] (**уровень доказательности В**). В крупном длительном клиническом исследовании добавление тиотропия к стандартной схеме лечения не оказывало влияния на снижение легочной функции и показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ [214]. В другом крупном клиническом исследовании было отмечено, что тиотропий несколько более эффективен в уменьшении частоты обострений, чем салметерол, хотя различие незначительно [215, 517]. Длительнодействующие антихолинергические препараты аклидиний и гликопирроний, по-видимому, оказывают на легочную функцию и одышку действие, аналогичное действию тиотропия; относительно других клинических эффектов имеется гораздо меньше данных для сопоставления [552, 558].

**Побочные эффекты.** Антихолинергические препараты плохо всасываются, что ограничивает клинически значимые побочные эффекты, наблюдаемые при применении атропина [216]. Показано, что активное применение этих средств в большом диапазоне дозировок и в широком спектре клинических ситуаций является весьма безопасным. Основной побочный эффект – сухость во рту. Сообщается, что применение в течение 21 дня тиотропия в дозе 18 мкг/сут в виде порошкового ингалятора не привело к задержке клиренса слизи из легких [144]. Несмотря на то что иногда описывались симптомы со стороны предстательной железы, нет данных, которые подтверждали бы реальную причинно-следственную связь. Некоторые больные, применяющие ипратропий, отмечают горький металлический вкус. Сообщается о непредвиденном небольшом увеличении сердечно-сосудистых симптомов у больных, получающих регулярное лечение ипратропия бромидом, что требует дальнейших исследований [217, 218]. В метаанализе [519] было показано, что введение тиотропия с помощью ингалятора «мягкого тумана» Респимат® ассоциируется с существенным увеличением риска смерти в сравнении с плацебо; однако результаты исследования TIOSPIR® показали отсутствие различий по смертности или частоте обострений при сравнении введения тиотропия с помощью порошкового ингалятора с введением с помощью ингалятора Респимат® [559]. Имеются сообщения, что применение растворов для небулайзерной терапии с лицевой маской может вызывать острый приступ глаукомы, вероятно из-за прямого действия раствора на глаза.

**Метилксантины.** Относительно точного механизма действия дериватов ксантина сохраняются разногласия. Они могут действовать как неселективные ингибиторы фосфодиэстеразы, однако, как было описано, имеют ряд небронхолитических эффектов, значимость которых дискутируется [220–224]. Данных о длительности действия при ХОБЛ как обычных препаратов, так и форм медленного высвобождения недостаточно.

Теофиллин – наиболее часто применяемый метилксантин – метаболизируется оксидазами, функционально соединенными с цитохромом Р450. Клиренс препарата уменьшается с возрастом. Многие другие физиологические обстоятельства, а также лекарства изменяют метаболизм теофиллина. У больных, получавших лечение теофиллином, были описаны изменения функции респираторных мышц [220], однако отражает ли это изменения в динамических легочных объемах или прямое действие на мышцы, не ясно. Во всех исследованиях, в которых была продемонстрирована эффективность теофиллина при ХОБЛ, использовались препараты медленного высвобождения.

Теофиллин менее эффективен и хуже переносится, чем ингаляционные длительнодействующие бронхолитики [225], и не рекомендуется к применению при доступности препаратов данной группы. Однако при ХОБЛ стабильного течения применение теофиллина оказывает умеренный бронхолитический эффект по сравнению с плацебо [226] (**уровень доказательности А**). Имеются данные об уменьшении выраженности симптомов при применении теофиллина по сравнению с плацебо [227]. Применение теофиллина в сочетании с салметеролом способствует большему увеличению ОФВ<sub>1</sub> и уменьшению одышки, чем применение одного салметерола [228] (**уровень доказательности В**). Теофиллин в низких дозах уменьшает количество обострений у больных ХОБЛ, но не увеличивает постбронходилатационную функцию легких [227] (**уровень доказательности В**).

**Побочные эффекты.** Токсичность зависит от дозы, что является особой проблемой в отношении дериватов ксантина, так как их терапевтическое окно небольшое и наибольший эффект достигается только тогда, когда применяют дозы, близкие к токсичным [221, 223, 229]. Метилксантины являются неспецифическими ингибиторами всех подтипов фермента фосфодиэстеразы, что объясняет широкий круг их токсических эффектов. Последние включают в себя предсердные и желудочковые аритмии (которые могут быть фатальными) и большие эпилептические припадки (которые могут возникать независимо от отсутствия таковых в анамнезе). Другими побочными эффектами являются головные боли, бессонница, тошнота, ощущение жжения в сердце, причем эти проявления могут возникать при терапевтической концентрации теофиллина в сыворотке крови. Имеется лекарственное взаимодействие с такими распространёнными препаратами, как дигоксин, кумадин и др. При использовании дериватов ксантина существует риск пе-

редозировки (как намеренной, так и случайной), что отличает их от других бронхолитиков.

**Комбинированная бронхолитическая терапия.** Комбинация бронхолитиков с различными механизмами и длительностью действия может увеличивать степень бронходилатации с равными или меньшими побочными эффектами [230]. Например, комбинация короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и антихолинергического препарата вызывает большее и более длительное увеличение ОФВ<sub>1</sub>, чем каждое из лекарств в отдельности, и не вызывает тахифилаксии в течение 90 дней лечения [191, 231, 232]. Комбинация  $\beta_2$ -агониста, антихолинергического препарата и/или теофиллина может приводить к дополнительному улучшению функции легких [191, 224, 228, 231–235], а также состояния здоровья [191, 236]. Краткосрочное применение комбинации формотерола и тиотропия оказывает более выраженное влияние на ОФВ<sub>1</sub>, чем применение одного из препаратов [237, 238] (**уровень доказательности В**). Комбинация короткодействующего  $\beta_2$ -агониста и антихолинергического препарата более эффективна по сравнению с одним из препаратов в увеличении ОФВ<sub>1</sub> и уменьшении выраженности симптомов [231] (**уровень доказательности В**). Показано, что комбинация  $\beta_2$ -агониста длительного действия и антихолинергического препарата длительного действия существенно улучшает функцию легких, тогда как влияние на клинические результаты по сообщениям пациентов по-прежнему ограничено [560]. Пока имеется слишком мало доказательств того, что комбинация длительнодействующих бронхолитиков более эффективна для профилактики обострений, чем применение только одного антихолинергического препарата длительного действия [561].

## Глюкокортикостероиды

**Ингаляционные ГКС.** Взаимосвязь доза–ответ и безопасность при длительном применении ингаляционных ГКС у больных ХОБЛ неизвестны. В клинических исследованиях применялись только умеренные и высокие дозы препаратов. Эффективность и побочные действия ингаляционных ГКС при БА зависят от дозы и типа ГКС [239], но пока не ясно, следует ли ожидать того же при ХОБЛ. Влияние ГКС на легочное и системное воспаление при ХОБЛ неоднозначно, и их роль в терапии ХОБЛ ограничена и сводится к применению по специальным показаниям.

Плановое лечение ингаляционными ГКС оказывает положительное влияние на симптоматику заболевания, функцию легких, качество жизни и уменьшает частоту обострений [144] у пациентов с ХОБЛ при ОФВ<sub>1</sub> <60% от должного [195, 240–244] (**уровень доказательности А**). Отмена лечения ингаляционными ГКС у некоторых пациентов может приводить к обострениям [245]. Плановая терапия ингаляционными ГКС не оказывает влияния на постепенное снижение ОФВ<sub>1</sub> и не снижает общую смертность пациентов с ХОБЛ [126, 175, 176, 195, 246, 247, 520] (**уровень доказательности А**).

**Побочные эффекты.** Применение ингаляционных ГКС связано с более частым развитием оральных кандидозов, осиплости голоса и появлением синяков на коже [126, 175]. Лечение ингаляционными ГКС повышает риск развития пневмонии [195, 246–248]. В то время как длительное лечение триамцинолона ацетонидом связано с повышенным риском снижения плотности кости, относительно других ингаляционных ГКС данные неоднозначны. В одном из длительных исследований продемонстрировано отсутствие влияния будесонида на плотность костей и частоту переломов [175, 249]. Применение флутиказона пропионата в дозе 500 мкг в течение 3 лет изолированно или в комбинации с салметеролом не было связано со снижением плотности костей в популяции пациентов с ХОБЛ с высокой заболеваемостью остеопорозом [250].

**Комбинированная терапия ингаляционными ГКС и бронхолитиками.** Комбинация ингаляционного ГКС с длительнодействующим  $\beta_2$ -агонистом более эффективна, чем отдельные компоненты, в отношении улучшения легочной функции, снижения частоты обострений и улучшения состояния здоровья пациентов с ХОБЛ от умеренной (**уровень доказательности В**) до очень тяжелой степени [195, 240, 243, 244, 246, 251–253, 521, 522] (**уровень доказательности А**). В большом проспективном клиническом исследовании не удалось выявить статистически значимого влияния комбинированной терапии на смертность [195], но в последующем метаанализе было установлено, что комбинированная терапия может снижать смертность (данные по группе из 36 больных) [254] (**уровень доказательности В**). Комбинированная терапия повышает риск развития пневмонии [255], но не имеет других побочных эффектов (**уровень доказательности А**). Добавление комбинации длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов/ингаляционных ГКС к терапии тиотропием улучшает функцию легких и качество жизни [256, 257] и снижает частоту обострений (**уровень доказательности В**), но для изучения эффективности трехкомпонентной терапии необходимо проведение дальнейших клинических исследований [258].

**Таблетированные ГКС.** У системных ГКС есть ряд побочных эффектов. Важным побочным эффектом длительного лечения системными ГКС является стероидная миопатия [259–261], которая приводит к мышечной слабости, снижению функциональной способности больных и дыхательной недостаточности у больных с развернутой клинической картиной ХОБЛ. Учитывая хорошо известную токсичность длительного лечения таблетированными ГКС, неудивительно, что количество исследований по оценке долговременного эффекта от этого вида лечения невелико [262, 263].

## Ингибиторы фосфодиэстеразы-4

Основным действием ингибиторов фосфодиэстеразы-4 является подавление воспаления путем блокирования распада внутриклеточной цАМФ [264, 265]. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт был одобрен для при-



менения только в некоторых странах. Этот препарат используется внутрь 1 раз в день и не обладает непосредственной бронхолитической активностью, хотя выявлено, что он вызывает увеличение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов, употребляющих салметерол или тиотропий [264]. Рофлумиласт позволяет снизить частоту среднетяжелых и тяжелых обострений, при которых требуется применение ГКС, на 15–20% у пациентов с хроническим бронхитом, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ и наличием обострений в анамнезе [266] (**уровень доказательности А**). Влияние рофлумиласта на функцию легких было исследовано также при добавлении его к терапии длительнодействующими бронхолитиками [266] (**уровень доказательности А**). Дополнительных и сравнительных исследований рофлумиласта и ингаляционных ГКС не проводилось. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 всегда следует применять в комбинации по крайней мере с одним бронхолитиком длительного действия.

**Побочные эффекты.** У ингибиторов фосфодиэстеразы-4 больше побочных эффектов, чем у ингаляционных препаратов для лечения ХОБЛ [264–266]. Наиболее частыми из них являются тошнота, снижение аппетита, боли в животе, диарея, нарушение сна и головная боль. Появление побочных эффектов приводило к отказу от применения препарата в ходе клинических исследований в группах, принимающих рофлумиласт. Побочные эффекты появляются обычно в начале приема препарата, а затем, при продолжительном лечении, сходят на нет. В контролируемых исследованиях при применении рофлумиласта наблюдалась не до конца ясная потеря массы тела в среднем на 2 кг, что заставляет мониторировать массу тела и избегать назначения препарата у истощенных пациентов. Рофлумиласт и теофиллин не следует назначать в комбинации.

## Другое лекарственное лечение

**Вакцины.** Противогриппозная вакцинация способна уменьшить возникновение серьезных заболеваний (например, инфекции верхних дыхательных путей, требующей госпитализации [267]) и снизить смертность у больных ХОБЛ [268–270] (**уровень доказательности А**). Для применения рекомендуются вакцины, содержащие убитые или живые инактивированные вирусы [271], поскольку они более эффективны у пожилых пациентов с ХОБЛ [272]. Для наибольшей эффективности штаммы модифицируются ежегодно и применяются 1 раз в год [273]. Пневмококковая полисахаридная вакцина рекомендуется к использованию у больных ХОБЛ начиная с 65 лет и старше, а также у более молодых пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как заболевания сердца [274–276]. Кроме того, показано, что эта вакцина снижает частоту внебольничной пневмонии у больных ХОБЛ моложе 65 лет с ОФВ<sub>1</sub> < 40% от должного [277] (**уровень доказательности В**).

**$\alpha_1$ -антитрипсинзамещающая терапия.** Молодые люди с тяжелым наследственным дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина и установленной эмфиземой могут быть кан-

дидатами для заместительной терапии  $\alpha_1$ -антитрипсином (**уровень доказательности С**). Однако этот метод лечения очень дорог, недоступен в большинстве стран и не рекомендуется тем больным ХОБЛ, у которых заболевание не связано с рассматриваемой патологией.

**Антибиотики.** Показано, что профилактическое, постоянное применение антибиотиков не приводит к снижению частоты обострений при ХОБЛ [278–280]; в одном из исследований изучалась эффективность лекарственной профилактики, проводившейся в зимние месяцы в течение 5 лет, и было сделано заключение, что успеха это не приносит [281]. Хотя в последних исследованиях было продемонстрировано некоторое уменьшение частоты обострений при применении антибиотиков [282, 283], их роль в лечении пока не до конца ясна. В недавно проведенном исследовании при ежедневном приеме азитромицина отмечалась его эффективность в отношении влияния на обострения как конечную точку исследования, однако прием препарата не может быть рекомендован из-за неблагоприятного соотношения предполагаемой пользы и побочных эффектов [284]. В настоящее время нет доказательств полезности применения антибиотиков с другой целью, нежели лечение инфекционных обострений ХОБЛ и других бактериальных инфекций [285, 286] (**уровень доказательности В**).

**Муколитические (мукокинетические, мукорегуляторные) и антиоксидантные средства (амброксол, эрдостеин, карбоцистеин, йодированный глицерол).** Регулярное применение муколитических препаратов при ХОБЛ изучалось во многих долгосрочных исследованиях, при этом были получены противоречивые результаты [287–289]. Хотя у некоторых больных с вязкой мокротой может наступать улучшение при использовании муколитиков [290, 291], общий положительный терапевтический эффект, по-видимому, очень невелик; широкое применение этих препаратов в настоящее время не может быть рекомендовано (**уровень доказательности D**). Препараты, такие как N-ацетилцистеин, могут обладать антиоксидантным эффектом, что привело к возникновению гипотезы об их эффективности в лечении пациентов с повторяющимися обострениями [292–295, 562] (**уровень доказательности В**). Существуют, однако, некоторые доказательства того, что у больных ХОБЛ, которых не лечили ингаляционными ГКС, терапия такими муколитиками, как карбоцистеин и N-ацетилцистеин, может уменьшить частоту обострений [296, 297, 562] (**уровень доказательности В**), хотя в Кокрановском обзоре показано, что их влияние на общее качество жизни невелико или отсутствует [523].

**Иммунорегуляторы (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы).** В исследованиях, касающихся применения иммунорегуляторов у больных ХОБЛ, было выявлено снижение тяжести и частоты обострений [298, 299]. Однако, прежде чем будет рекомендовано регулярное применение такого вида терапии, потребуются дополнительные исследования для изучения ее долгосрочных эффектов [300].

**Противокашлевые препараты.** Кашель, являясь беспокоящим симптомом при ХОБЛ, имеет существенное защитное значение [301]. Таким образом, постоянное применение противокашлевых препаратов при стабильной ХОБЛ не рекомендуется (**уровень доказательности D**).

**Вазодилататоры.** Предположение, что легочная гипертензия при ХОБЛ связана с более плохим прогнозом, вызвало большое количество попыток снизить постнагрузку на правый желудочек, увеличить сердечный выброс, улучшить доставку кислорода и тканевую оксигенацию. Было исследовано много агентов, включая ингаляционный оксид азота, но результаты оказались одинаково разочаровывающими. При ХОБЛ, когда гипоксемия является результатом в первую очередь нарушения вентилиционно-перфузионного отношения, а не увеличенного внутрилегочного шунтирования (как при некардиогенном отеке легких), ингаляция оксида азота способна ухудшить газообмен из-за нарушенной гипоксической регуляции вентилиционно-перфузионного баланса [302, 303]. Таким образом, на основе имеющихся доказательств, оксид азота противопоказан больным ХОБЛ в стабильной фазе. Подобным образом, руководства по лечению легочной гипертензии, связанной с ХОБЛ, не рекомендуют использовать препараты, воздействующие на эндотелий, до получения данных об их безопасности и эффективности при данной патологии [304].

**Наркотики (морфин).** Применение таблетированных или парентеральных форм опиоидов является эффективным способом борьбы с одышкой у больных с тяжелыми формами ХОБЛ. По поводу эффективности опиоидов, применяемых через небулайзер, данных недостаточно [305]. Однако в ряде клинических исследований выявлено, что морфин, применяющийся для уменьшения одышки, может вызывать ряд серьезных побочных эффектов и его использование может быть успешным только у некоторых пациентов, чувствительных к этому методу лечения [306–310].

**Другие препараты.** Применение при ХОБЛ недокромила и антагонистов лейкотриенов не проходило адекватного тестирования, и эти препараты не могут быть рекомендованы для лечения ХОБЛ. Отсутствуют доказательства преимуществ – имеются некоторые доказательства вреда (злокачественное развитие и пневмония) – применения анти-TNF- $\alpha$ -антител (инфликсимаб), что проверялось у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [311]. Нет доказательств эффективности лечения ХОБЛ травами [312]; другие альтернативные методы врачевания (например, акупунктура, гомеопатия) не проходили адекватного тестирования.

## НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### Реабилитация

Главными целями легочной реабилитации являются уменьшение симптомов, улучшение качества жизни и повышение физического и эмоционального участия в по-

**Таблица 3.5. Положительные эффекты легочной реабилитации при ХОБЛ**

- Улучшается способность к физической нагрузке (**уровень доказательности A**).
- Снижается восприятие одышки (**уровень доказательности A**).
- Улучшается обусловленное здоровьем качество жизни (**уровень доказательности A**).
- Уменьшается количество и длительность госпитализаций (**уровень доказательности A**).
- Уменьшаются тревога и депрессия, связанные с ХОБЛ (**уровень доказательности A**).
- Тренировка силы и выносливости верхней группы мышц улучшает функцию рук (**уровень доказательности B**).
- Достигнутые положительные эффекты долго сохраняются после курса тренировок (**уровень доказательности B**).
- Улучшается выживаемость (**уровень доказательности B**).
- Тренировка дыхательных мышц приносит пользу, особенно если сочетается с общей физической тренировкой (**уровень доказательности C**).
- Улучшается восстановление после госпитализации по поводу обострения [524] (**уровень доказательности A**).
- Увеличивается эффективность длительнодействующих бронхолитиков (**уровень доказательности B**).

вседневной жизни [313, 314]. Для достижения этого при проведении легочной реабилитации занимаются рядом проблем, которые не имеют непосредственного отношения к легким и не могут быть разрешены с помощью медикаментозной терапии. Такими проблемами являются физическая детренированность, относительная социальная изоляция, нарушение настроения (особенно депрессия), потеря мышечной массы и снижение массы тела. Легочная реабилитация тщательно изучалась во многих клинических исследованиях; показано, что она позволяет увеличить максимальную физическую нагрузку, максимальное потребление кислорода и время выносливости по сравнению с исходными уровнями [315]. Участие в реабилитационной программе эффективно как в стационаре, так и амбулаторно или в домашних условиях [315, 316]; выбор условий наиболее часто определяется соображениями стоимости и доступности. Различные аспекты положительного действия легочной реабилитации представлены в **табл. 3.5** [313, 314, 317–320]. Однако увеличение толерантности к физической нагрузке не обязательно приводит к увеличению ежедневной физической активности [563].

Минимальная продолжительность эффективной реабилитации составляет 6 нед; чем дольше продолжается программа, тем больший эффект наблюдается [321–323]. Однако до сих пор не существует эффективных программ, направленных на поддержание терапевтического эффекта в течение длительного времени [324]. Многие врачи советуют пациентам, которые не могут принимать участие в структурированных программах, заниматься самим (например, ежедневно ходить в течение 20 мин). Результаты таких рекомендаций не проверялись, однако в связи с тем, что в наблюдательных исследованиях был подтвержден значительный положительный эффект от физической нагрузки [325, 326], считается разумным предлагать такие программы в случаях, когда формальные программы недоступны.

## Компоненты программ легочной реабилитации

Компоненты таких программ значительно различаются; в то же время полноценная реабилитационная программа включает физическую тренировку, отказ от курения, консультацию по питанию и обучение.

**Физическая тренировка.** Переносимость физической нагрузки может быть оценена с помощью как велоэргометра, так и тредмила при исследовании различных физиологических параметров, включая максимальное потребление кислорода, максимальную частоту сердечных сокращений и максимальную выполненную работу. Менее сложным является выполняемый больным самостоятельно тест с ходьбой на время (например, тест с 6-минутной ходьбой). Перед выполнением таких тестов требуется проведение как минимум одной тренировки. Компромиссным вариантом могут служить челночные тесты с ходьбой: они дают более полную информацию, чем самостоятельно выполняемый тест, однако проще, чем тест на тредмиле [153].

Физические тренировки по частоте варьируют от ежедневных до еженедельных, длительность занятия может составлять от 10 до 45 мин; интенсивность изменяется от величины, соответствующей 50% максимального потребления кислорода ( $V_{O_2 \max}$ ), до максимальной переносимой нагрузки [253]. Оптимальная продолжительность занятий не изучалась в рандомизированных контролируемых исследованиях, но в большинстве исследований, где проводилось менее 28 физических тренировок, результаты были хуже, чем в исследованиях с более длительным периодом лечения [327]. На практике продолжительность тренировок зависит от возможностей и колеблется от 4 до 10 нед, причем более длительные программы дают больший эффект, чем короткие [318].

Во многих программах, особенно где используется простая тренировка в коридоре, пациента просят идти с максимально возможной скоростью, ограничением которой являются симптомы, затем отдохнуть и продолжить тренировку, пока не пройдет 20 мин. При возможности рекомендуется тренировка физической выносливости на уровне нагрузки, соответствующей 60–80% ограничиваемого симптомами максимума. Тренировка выносливости может выполняться в ходе непрерывных или выполняемых с перерывами программ физических тренировок. В последних пациентам предлагается выполнять ту же суммарную работу, но разделенную на короткие периоды высокоинтенсивных нагрузок – это может быть полезно, когда работоспособность ограничена сопутствующими заболеваниями [328, 329]. Применение простых помогающих ходьбе устройств на колесах, по-видимому, увеличивает проходимое расстояние и уменьшает одышку у больных ХОБЛ с тяжелой инвалидизацией [330–332]. Другие подходы к улучшению клинических результатов, такие как ингаляция во время физической нагрузки кислорода [333] или гелиокса [334], разгрузка дыхательных мышц во время тренировки, остаются в настоящее время на стадии экспериментов.

В некоторые программы также включаются тренировки верхней группы мышц – обычно прибегают к помощи эргометра для верхней группы мышц или выполняют упражнения на сопротивление с отягощением. Рандомизированных контролируемых исследований по стандартному применению этих упражнений нет, однако они могут быть полезны для тех больных, у которых сопутствующие заболевания ограничивают другие виды тренировки, а также при признаках утомления дыхательной мускулатуры [335]. В отличие от указанного подхода тренировка инспираторных мышц, по-видимому, обеспечивает дополнительные преимущества, когда используется как часть полноценной программы легочной реабилитации [336–338]. Добавление к аэробным тренировкам тренировки верхней группы мышц или других силовых упражнений увеличивает силу, однако не влияет на качество жизни и переносимость физических нагрузок [339].

Ниже суммированы основные положения, которые следует учитывать при отборе пациентов.

**Функциональный статус.** Успеха можно достигнуть у больных с разным уровнем инвалидизации, хотя у тех, кто не может ходить, эффект программ обычно значительно меньше, даже если они осуществляются на дому [340] (**уровень доказательности В**).

**Тяжесть одышки.** Выбрать больных, которым скорее принесет пользу реабилитация, можно по интенсивности одышки, определяемой с помощью вопросника mMRC. Улучшение скорее всего не будет достигнуто у больных с 4-й степенью одышки [340] (**уровень доказательности В**).

**Мотивация.** Особенно важным при проведении амбулаторных программ является выбор больных с высоким уровнем мотивации [341].

**Статус курения.** Доказательств, что курильщикам реабилитация поможет меньше, чем некурящим, нет, однако многие клиницисты полагают, что включение курильщика в программу реабилитации должно зависеть от его участия в программе отказа от курения. Некоторые данные свидетельствуют о том, что курильщики реже завершают реабилитационные программы, чем некурящие [341] (**уровень доказательности В**).

**Обучение.** Большинство легочных реабилитационных программ включают образовательный компонент. Темы, которые должны быть освещены в процессе обучения, включают отказ от курения, базовую информацию о ХОБЛ, общие подходы к терапии ХОБЛ и специальные аспекты медицинской помощи, приемы самостоятельной коррекции, стратегии минимизации одышки, рекомендации по обращению к специалистам, принятие решений при развитии обострения, отдаленные перспективы и вопросы завершения жизненного пути.

Интенсивность и содержание лекций должны зависеть от тяжести заболевания; специфическое влияние образования на улучшение, наблюдаемое после реабилитации, остается неясным. В ходе исследований выявлено, что один лишь процесс обучения не оказывает влияния на переносимость физической нагрузки и функ-



цию легких [342–345], но позволяет закрепить навыки, повысить сопротивляемость болезни и улучшить общее состояние здоровья [346]. Эти эффекты обычно не оцениваются в клинических исследованиях, но могут играть важную роль в терапии ХОБЛ, в которой даже фармакологические методы обычно оказывают лишь небольшое положительное влияние на функцию легких.

Пациенты с тяжелой ХОБЛ часто выражают желание обсудить с врачами вопросы медицинской помощи при завершении жизненного пути, но такого рода беседы редко возникают в клинической практике. Простые структурированные подходы, способствующие этим беседам, могут облегчить их завязывание и улучшить качество общения с учетом перспектив пациента [525]. В частности, пациенты с такой хронической неизлечимой болезнью, как ХОБЛ, должны быть информированы о том, что в случае наступления в течении болезни критического состояния они или члены их семьи могут оказаться в положении, когда потребуются решить: а) считают ли они вероятным, что курс интенсивной терапии позволит достичь тех целей, которые они лично ставят перед медицинской помощью; б) готовы ли они принять бремя и возможные потери в результате такого лечения. Общение относительно медицинской помощи при завершении жизненного пути и заблаговременное планирование такой помощи дает пациентам возможность принимать осознанные решения о том, какого рода помощь они хотят получить, и дает им уверенность, что семья и врачи понимают их ценности, цели и перспективы [526]. Врачам следует разрабатывать и внедрять методы, помогающие пациентам и их семьям сделать основанный на информации выбор, который согласуется с ценностями пациента. Такие методы потенциально могут улучшить качество медицинской помощи и одновременно могут способствовать усилиям в направлении снижения расходов на здравоохранение, гарантируя пациентам получение медицинской помощи, согласующейся с их целями и ценностями [527, 528].

**Оценка и наблюдение.** Исходную и последующую оценку состояния каждого участника программы легочной реабилитации следует проводить для определения индивидуальных целей, которые должны быть достигнуты для улучшения состояния. Оценка должна включать:

- детальное изучение анамнеза и физикальное обследование;
- спирометрическое исследование перед и после применения бронхолитика;
- оценку физических возможностей больного;
- измерение уровня состояния здоровья и влияния одышки по результатам mMRC или CAT;
- оценку силы инспираторных и экспираторных мышц, а также силы нижней группы мышц (например, квадрицепсов) у больных с потерей мышечной массы.

Первые два пункта важны для оценки пригодности больного для включения в программу реабилитации и оценки исходного состояния, но не для оценки результатов реабилитации. Последние три пункта применяются для исследования исходного состояния и результатов ле-

чения. Для оценки состояния здоровья имеется много различных вопросников, включая специально созданные для больных с респираторными заболеваниями (например, *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* [236], *St. George Respiratory Questionnaire* [347], *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test* [124]), причем количество доказательств того, что они могут быть полезны в клинической практике, растет. Состояние здоровья может быть также оценено с помощью общих вопросников, таких как *Medical Outcomes Study Short Form (SF36)* [348], причем с их помощью можно сравнить качество жизни при разных заболеваниях. Вопросники *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* [349] и *Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) Patient Questionnaire* [350] использовались для улучшения выявления и лечения пациентов в состоянии возбуждения и депрессии.

**Нутритивная поддержка.** Существуют доказательства (от низкого до умеренного качества), позволяющие предположить, что нутритивная поддержка способствует существенному повышению массы тела и свободной от жира массы тела у пациентов с ХОБЛ, особенно недоедающих. Кроме того, у пациентов с нутритивной поддержкой наблюдалось значительное улучшение таких характеристик, как результат теста с 6-минутной ходьбой, сила дыхательных мышц и (только у недоедавших пациентов) измеренное по SGRQ (респираторному вопроснику клиники св. Георгия) качество жизни, связанное со здоровьем. Положительные эффекты наблюдались, когда дополнительное питание предлагалось как единственное терапевтическое воздействие или как дополнение к лечебной физкультуре. Оптимальные количество и длительность дополнительного питания не вполне выяснены [564].

## ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

### Кислородотерапия

Выявлено, что длительное назначение кислорода (>15 ч в день) увеличивает выживаемость у больных с хронической дыхательной недостаточностью и выраженной гипоксемией в покое [359] (**уровень доказательности В**). Длительная кислородотерапия показана следующим группам пациентов:

- $\text{PaO}_2 \leq 7,3$  кПа (55 мм рт. ст.) или  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$  в сочетании с гиперкапнией или без нее (**уровень доказательности В**) или
- $7,3$  кПа (55 мм рт. ст.)  $\leq \text{PaO}_2 \leq 8,0$  кПа (60 мм рт. ст.) или  $\text{SaO}_2 \sim 88\%$  при наличии признаков легочной гипертензии, периферических отеков, свидетельствующих о застойной сердечной недостаточности, или полицитемии (гематокрит >55%) (**уровень доказательности D**).

Решение о применении у стабильных пациентов длительной кислородотерапии должно базироваться на измерении  $\text{PaO}_2$  или сатурации в покое дважды в течение 3 нед. Имеющиеся данные не позволяют рекомендовать



амбулаторное применение кислорода у пациентов, которые не соответствуют указанным выше критериям [360].

Несмотря на то что авиаперелеты безопасны для большинства больных с хронической дыхательной недостаточностью [529], находящихся на длительной кислородотерапии, в идеале во время полета у пациентов следует поддерживать  $\text{PaO}_2$  по крайней мере на уровне 6,7 кПа (50 мм рт. ст.). Исследования показывают, что у больных, страдающих умеренной и тяжелой гипоксемией при атмосферном давлении на уровне моря, это может быть достигнуто при вдыхании кислорода потоком 3 л/мин с помощью носовой канюли или 31% с помощью лицевой маски Вентури [361]. Те же, у кого при атмосферном давлении на уровне моря в покое  $\text{PaO}_2 > 9,3$  кПа (70 мм рт. ст.), обычно не нуждаются в дополнительной кислородотерапии во время полета [362, 363], хотя следует подчеркнуть, что уровень  $\text{PaO}_2 > 9,3$  кПа (70 мм рт. ст.) в покое при атмосферном давлении на уровне моря не исключает развития тяжелой гипоксемии во время полета (**уровень доказательности С**). Особое внимание следует уделять сопутствующим заболеваниям, которые могут нарушать доставку кислорода в ткани (например, сердечная патология, анемия). Прогулка в проходе между креслами также может значительно усилить гипоксемию [364].

### Вентиляционная поддержка

Неинвазивная вентиляция (НИВ) в настоящее время широко используется у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ стабильного течения. Комбинация НИВ с длительной кислородотерапией может быть эффективна у отдельных групп больных, особенно при наличии явной гиперкапнии в дневное время [365]. Она позволяет увеличить выживаемость, но не оказывает влияния на качество жизни [365]. Однако у пациентов с ХОБЛ и обструктивным ночным апноэ использование вентиляции с постоянным положительным давлением увеличивает показатели выживаемости и снижает риск госпитализации [366].

### Хирургическое лечение

**Операция уменьшения объема легкого (ОУОЛ)** является операцией, при которой удаляется часть легкого для уменьшения гиперинфляции [367] и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц (оцениваемой по отношению длина/напряжение, кривизне купола диафрагмы и области контакта) [368, 369]. К тому же ОУОЛ увеличивает эластическую тягу легких, таким образом повышая скорость выдыхаемого воздуха и уменьшая частоту осложнений [370]. Применение данного метода более эффективно, чем медикаментозная терапия, у пациентов с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки до лечения. Проспективный экономический анализ показал, что ОУОЛ по стоимости соответствует другим программам здравоохранения, не включающим хирургическое вмешательство [371]. Было выявлено, что ОУОЛ позволяет увеличить

выживаемость у пациентов с выраженной верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки после реабилитации по сравнению с медикаментозной терапией (54 и 39,7% соответственно) [372] (**уровень доказательности А**). У пациентов с высокой переносимостью физической нагрузки после легочной реабилитации выполнение ОУОЛ не приводит к увеличению выживаемости, хотя отмечается повышение качества жизни, связанного с состоянием здоровья, и трудоспособности. У пациентов с выраженной эмфиземой и  $\text{ОФВ}_1 < 20\%$  от должного, распространенной эмфиземой по данным КТ высокого разрешения или  $\text{D}_{\text{LCO}} < 20\%$  от должного выполнение ОУОЛ ведет к повышению смертности по сравнению с показателем при медикаментозном лечении [373].

**Бронхоскопическое уменьшение объема легких (БУОЛ).** По данным ретроспективного анализа, проведение БУОЛ у пациентов с выраженным ограничением воздушного потока ( $\text{ОФВ}_1$  15–45% от должного), гетерогенной эмфиземой на КТ и гиперинфляцией (общая емкость легких  $> 100\%$  и остаточный объем легких  $> 150\%$  от должного) приводит к умеренному улучшению функции легких, повышению переносимости физической нагрузки и уменьшению выраженности симптомов ценой увеличения частоты обострений, пневмонии и кровохарканья после имплантации [374]. Для определения оптимальной техники и критериев подбора пациентов требуется получение дополнительных данных.

**Трансплантация легких.** Показано, что при тщательном отборе больных с далеко зашедшими стадиями ХОБЛ трансплантация легких может улучшить качество жизни и функциональные возможности [375, 376]. Основными осложнениями трансплантации легких у больных ХОБЛ помимо послеоперационной летальности являются острое отторжение трансплантата, облитерирующий бронхиолит, цитомегаловирусная инфекция, другие оппортунистические грибковые (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*) или бактериальные (*Pseudomonas*, *Staphylococcus species*) инфекции и лимфопролиферативные заболевания [377]. Применение трансплантации легких ограничено дефицитом донорских органов и стоимостью. Показанием для трансплантации легких является ХОБЛ с индексом BODE выше 5. Рекомендованными критериями включения служат индекс BODE 7–10 в сочетании с одним из следующих факторов: наличием в анамнезе обострений с острой гиперкапнией [ $\text{PaCO}_2 > 6,7$  кПа (50 мм рт. ст.)]; легочной гипертензией, легочным сердцем или обоими, несмотря на проводимую кислородотерапию; или  $\text{ОФВ}_1 < 20\%$  от должного в сочетании с  $\text{D}_{\text{LCO}} < 20\%$  от должного или гомогенно распределенной эмфиземой [378] (**уровень доказательности С**).

**Буллэктомия** является самой старой хирургической процедурой по поводу буллезной эмфиземы. Удаление большой буллы, которая не принимает участия в газообмене, приводит к расправлению окружающей легочной паренхимы. Легочная гипертензия, гиперкапния и тяжелая эмфизема не являются абсолютными противопоказаниями для буллэктомии.

## **Паллиативная медицинская помощь, медицинская помощь при завершении жизненного пути и в хосписе**

Течение болезни при ХОБЛ обычно сопровождается постепенным ухудшением состояния здоровья и увеличением выраженности симптомов, и это перемежается обострениями, которые связаны с повышенным риском смерти [530]. Хотя смертность после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ снижается [531], она пока еще колеблется в пределах от 23% [532] до 80% [533]. Прогрессирующая дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования и другие заболевания являются основной причиной смерти у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ [533]. По всем этим причинам паллиативная медицинская помощь, медицинская помощь при завершении жизненного пути и в хосписе являются важными компонентами лечения пациентов с ХОБЛ.

Термин «паллиативная медицинская помощь» имеет самый широкий смысл, который включает (но не ограничивается этими значениями) и медицинскую помощь при завершении жизненного пути (для тех, кто находится при смерти), и медицинскую помощь в хосписе (модель для оказания медицинской помощи при завершении жизненного пути больных, которые находятся в безнадёжном состоянии и прогнозируемый срок оставшейся жизни которых составляет менее 6 мес). Целью паллиативной помощи является предотвращение и облегчение страданий, а также поддержание максимально возможного качества жизни пациентов и членов их семей независимо от стадии заболевания или потребности в других видах лечения [534]. Таким образом, паллиативная медицинская помощь является важной составляющей в лечении всех пациентов с запущенной ХОБЛ, и ее следует начинать в момент, когда установлен диагноз такого состояния, при котором ХОБЛ приобретает тяжелый неизлечимый характер; однако для пациентов с ХОБЛ оказание такой помощи менее вероятно, чем для пациентов с раком легких [535, 536]. Паллиативная медицинская помощь расширяет традиционную схему лечения, основанную на медицинской модели болезни, для того, чтобы больше сосредоточиться на целях повы-

шения качества жизни, оптимизации функциональных возможностей, оказания помощи в принятии решений относительно медицинской помощи при завершении жизненного пути, обеспечения эмоциональной и духовной поддержки больных и их семей [534]. Всё чаще госпитализированные больные имеют возможность получить консультацию специалистов по паллиативной медицинской помощи, и бригады паллиативной помощи быстро растут по численности и возможностям [537]. Доступность амбулаторной паллиативной помощи меньше, но было показано, что она позволяет улучшить качество жизни, уменьшить выраженность симптомов и даже продлить время выживания для некоторых пациентов, например больных с поздней стадией рака легких [536]. Врачи, лечащие пациентов с ХОБЛ, должны помочь выявить пациентов, которым службы паллиативной медицинской помощи могли бы принести пользу, и выяснить, какие ресурсы паллиативной помощи доступны для таких пациентов в их муниципальных округах.

Пациентам с самой запущенной болезнью в терминальной стадии службы хосписа могут оказать дополнительную пользу. Службы хосписа часто особое внимание уделяют пациентам с тяжелой формой инвалидности илиотягощающими симптомами и могут предоставлять свои услуги на дому у пациента, или в специализированных отделениях хосписа, или в других учреждениях, например в больницах и домах престарелых. Национальная организация по хосписной и паллиативной медицинской помощи (The National Hospice and Palliative Care Organization, США, <http://www.nhpco.org>) предоставляет рекомендации по отбору пациентов с нераковыми заболеваниями наподобие ХОБЛ, которым могут потребоваться услуги хосписа (например, инвалидизирующая одышка в покое, которая не поддается лечению бронхолитиками, и быстрое прогрессирование заболевания, сопровождающееся увеличением количества госпитализаций или случаев лечения в отделениях неотложной терапии) [535, 536]. В этих рекомендациях обсуждаются трудности точного предсказания прогноза для пациентов с запущенной ХОБЛ, но признается целесообразность предоставления услуг хосписов для некоторых из этих пациентов [534].

**ГЛАВА**

**4**

**ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ  
СТАБИЛЬНОГО  
ТЕЧЕНИЯ**

# Глава 4: ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Выявление и устранение факторов риска является важным шагом в предотвращении и лечении ХОБЛ. Всех курящих пациентов следует побуждать к отказу от курения.
- Уровень ОФВ<sub>1</sub> является неадекватным показателем влияния заболевания на состояние здоровья пациента. Таким образом, в общую программу терапии ХОБЛ стабильного течения следует включать индивидуальную оценку симптоматики и риска обострений.
- Цель фармакотерапии – уменьшение выраженности симптомов, снижение частоты и тяжести обострений, улучшение состояния здоровья и переносимости физической нагрузки. Полностью не доказано, что существующие препараты для лечения ХОБЛ положительно влияют на снижение легочной функции в долговременной перспективе, являющейся характерной чертой данного заболевания.
- Как для  $\beta_2$ -агонистов, так и для антихолинергических препаратов предпочтительно использовать длительнодействующие лекарственные формы. Ингаляционные бронходилататоры более эффективны и вызывают меньше побочных эффектов, чем препараты для приема внутрь.
- Пациентам с высоким риском обострений рекомендуется длительное применение ингаляционных ГКС в сочетании с длительнодействующими бронходилататорами.
- Длительная монотерапия таблетированными или ингаляционными ГКС не рекомендуется при ХОБЛ.
- Применение ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта может способствовать уменьшению частоты обострений у пациентов с ОФВ<sub>1</sub> <50% от должного, хроническим бронхитом и частыми обострениями.
- Вакцинация против гриппа позволяет снизить риск серьезных осложнений (госпитализация в связи с инфекциями нижних дыхательных путей) и смертность у пациентов с ХОБЛ.
- В настоящее время использование антибиотиков при ХОБЛ показано только для лечения обострений, связанных с инфекциями, и других бактериальных инфекций.

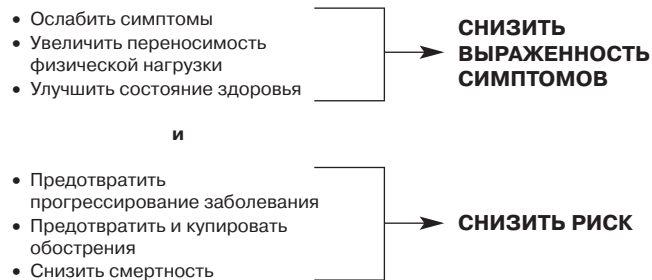
- У всех пациентов с ХОБЛ и одышкой при ходьбе в привычном темпе по ровной поверхности полезно проведение реабилитации и поддержание физической активности, что позволяет увеличить переносимость физической нагрузки, улучшить качество жизни и уменьшить выраженность одышки и общей слабости.

## ВВЕДЕНИЕ

При установлении диагноза ХОБЛ эффективная терапия должна основываться на индивидуальной оценке заболевания для борьбы с симптомами и снижения будущих рисков (**рис. 4.1**). Достижение этих целей должно сопровождаться минимальными побочными эффектами, что особенно важно для пациентов с ХОБЛ, которые часто имеют сопутствующие заболевания, также требующие тщательной идентификации и лечения.

Важно, чтобы пациенты с ХОБЛ понимали природу своего заболевания, были осведомлены о факторах риска, приводящих к его прогрессированию, а также о собственной роли и роли медперсонала в подборе оптимальной тактики лечения и достижении клинического результата. Вид медицинской помощи и частота посещений зависят от конкретной системы здравоохранения. Мониторирование лечебной тактики должно обеспечивать достижение целей терапии и должно заключаться в постоянном выявлении воздействия факторов риска и мониторинговании прогрессирования заболевания, оценке эффективности лечения, выявлении возможных побочных эффектов, развития обострений и наличия сопутствующих заболеваний. Помимо этого со всеми пациентами следует проводить беседу о здоро-

**Рис. 4.1. Цели лечения ХОБЛ стабильного течения**





вом образе жизни, включающую рекомендации по питанию и объяснение того, что физическая активность безопасна и необходима для больных ХОБЛ.

Выявление и устранение факторов риска – важный компонент лечения и профилактики ХОБЛ. Так как курение является наиболее распространенным и легко выявляемым фактором риска, отказ от курения должен быть рекомендован всем курящим пациентам. Снижение влияния профессиональных факторов риска, таких как пыли, дымы и газы в помещении и загрязнение атмосферного воздуха, менее доступно, но также должно быть принято во внимание.

## ВЫЯВЛЕНИЕ И УСТРАНЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА

### Курение табака

Отказ от курения является наиболее важным мероприятием для всех пациентов с ХОБЛ, продолжающих курить (**уровень доказательности А**). Все работники системы здравоохранения должны проводить беседы о вреде курения и побуждать пациентов отказаться от данной привычки, даже если цель визита не связана с ХОБЛ или дыхательными нарушениями.

### Профессиональные факторы риска

Хотя специальных исследований по оценке профессиональных факторов риска развития ХОБЛ не проводилось, представляется разумным рекомендовать пациентам по возможности избегать воздействия любых потенциально небезопасных факторов (**уровень доказательности D**).

### Загрязнение воздуха внутри и вне помещений

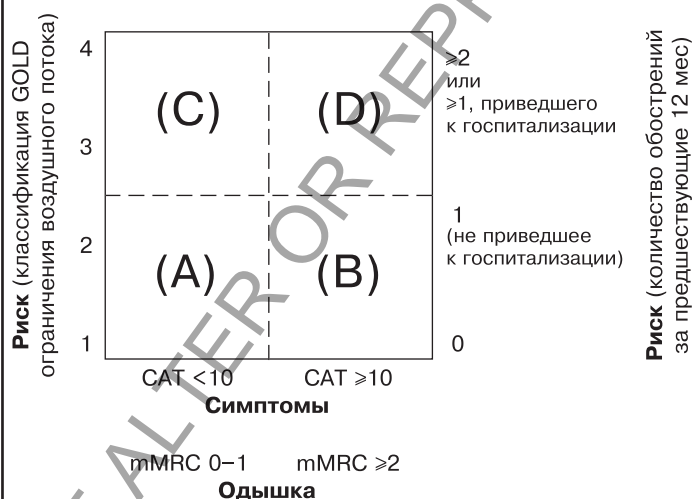
Снижение риска загрязнения атмосферного воздуха внутри и вне помещений является осуществимым и требует комбинации общественных мероприятий на государственном и местном уровнях, изменения культурных традиций и принятия защитных мер для каждого индивидуума. Уменьшение воздействия дыма от биологического топлива, особенно на женщин и детей, является одним из главных направлений в снижении заболеваемости ХОБЛ в мире. Эффективная вентиляция, незагрязняющие печи для приготовления пищи, использование воздухоотводов/дымоходов и другие подобные меры доступны и рекомендуются к применению [379, 380] (**уровень доказательности В**).

## ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ

В предыдущих версиях доклада GOLD рекомендации по лечению ХОБЛ базировались только на спирометрической классификации. Это согласуется с данными большинства клинических исследований, в которых эффек-

**Рис. 4.2. Модель комбинированного учета симптомов и риска обострений при оценке ХОБЛ**

При оценке степени риска выберите наивысшую степень в соответствии с классификацией GOLD ограничения скорости воздушного потока или с частотой обострений в анамнезе. (Наличие в анамнезе одной или более госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ должно рассматриваться как высокая степень риска.)



Категория пациентов	Характеристики	Спирометрическая классификация	Число обострений в год	CAT	mMRC
A	Низкий риск, меньше симптомов	GOLD 1–2	<1	<10	0–1
B	Низкий риск, больше симптомов	GOLD 1–2	<1	≥10	≥2
C	Высокий риск, меньше симптомов	GOLD 3–4	≥2	<10	0–1
D	Высокий риск, больше симптомов	GOLD 3–4	≥2	≥10	≥2

тивность лечения оценивалась в основном по ОФВ<sub>1</sub> в покое. Однако только по ОФВ<sub>1</sub> невозможно адекватно оценить состояние пациента, поэтому при разработке плана лечения ХОБЛ стабильного течения следует также рассматривать индивидуальную клиническую картину заболевания и учитывать риск развития обострений. Индивидуальный подход к оценке состояния пациента представлен на **рис. 4.2**.

### Переход от клинических исследований к практическим рекомендациям – общие соображения

Данное руководство для клинической практики базируется на доказательствах, полученных в клинических исследованиях, как описано в обсуждении уровней доказательности в начале работы. Однако важно понимать, что клинические исследования включают только ограниченную группу пациентов, что затрудняет возможность распространения данных на популяцию в целом. Для ХОБЛ наиболее важными критериями включения в исследова-

ние являются: ОФВ<sub>1</sub> в покое, обратимость обструкции, курение в анамнезе, симптоматика и наличие обострений в анамнезе. Некоторые общие соображения, связанные с указанными критериями, приводятся ниже.

**ОФВ<sub>1</sub> в покое.** Фармакотерапия при ХОБЛ зависит в основном от степени тяжести ограничения скорости воздушного потока (ОФВ<sub>1</sub>, % от должного), поэтому такая степень по спирометрической классификации GOLD часто использовалась как критерий включения в клинические исследования. Почти нет доказательств эффективности терапии у пациентов с ОФВ<sub>1</sub> >70% от должного (GOLD 1); нет также никаких данных в отношении всего, что касается противовоспалительной терапии у пациентов с ОФВ<sub>1</sub> >60% от должного. Многие исследования комбинированной терапии (ингаляционные ГКС плюс длительнодействующие β<sub>2</sub>-агонисты) проводились только в группе пациентов с GOLD 3–4 (тяжелым или крайне тяжелым ограничением скорости воздушного потока). Так как исследований, которые включали бы только пациентов с GOLD 2, не проводилось, эффективность комбинированной терапии в этой группе оценивалась только по данным исследований, в которых такие пациенты участвовали в качестве подгруппы. Крупные исследования, такие как TORCH [195] и UPLIFT [214], включали приблизительно по 2000 пациентов с GOLD 2, но они относились к подгруппе с более низкими показателями (ОФВ<sub>1</sub> <60% от должного). Вообще говоря, следует различать отсутствие данных об эффективности терапии и наличие данных о ее неэффективности.

**Обратимость бронхиальной обструкции при бронходилатационном тесте.** Во многих исследованиях критерием включения являлась низкая обратимость ограничения скорости воздушного потока в ответ на введение бронхолитиков. Немедленная обратимость в ответ на введение бронхолитиков не является достоверным показателем [381] и, в общем, не позволяет прогнозировать улучшение ОФВ<sub>1</sub> в ответ на лечение в течение года [382]. Таким образом, этот распространенный критерий включения в клиническое исследование имеет ограниченное влияние на достоверность клинических рекомендаций.

**Симптомы.** Практически во все клинические исследования включают пациентов с респираторными симптомами; нет данных по пациентам с бессимптомным течением заболевания. Исследований, которые основывались бы на стратифицированных уровнях симптоматики, не проводилось.

**Профилактика обострений.** Исследования, в которых основной конечной точкой является частота обострений, обычно включают выборку пациентов с частыми обострениями в предшествующий год в анамнезе, что позволяет более наглядно продемонстрировать эффективность лечения для профилактики обострений. Однако в крупных исследованиях, в которых данный критерий включения не использовался, также было выявлено снижение частоты обострений даже у пациентов с менее выраженным ограничением скорости воздушного потока [195, 214]. Анамнез обострений у конкретного пациента оказался наиболее достоверным признаком в отношении прогноза будущих обострений [132]. В этой связи экспертное сообщество GOLD признало безопасным экстраполировать доказательства эффективности, полученные в клинических исследованиях, на соответствующие группы пациентов в клинической практике вне зависимости от использованных в исследованиях критериев включения, касающихся предшествующих обострений в анамнезе.

**Анализ подгрупп.** Результаты клинических исследований потенциально приложимы к каждому пациенту в исследуемой популяции, находящемуся как в центре распределения по тяжести заболевания, так и на его краях. Анализ подгрупп, как предварительно заданный, так и общий, следует применять с осторожностью. Например, если метод лечения неэффективен в общей выборке, но эффективен для определенной подгруппы, есть основания полагать, что у других групп в результате его применения будет отмечаться ухудшение. Анализ подгрупп полезен для демонстрации одинаковой эффективности лечения по степени и направленности действия у всех пациентов, принимающих участие в исследовании. В целом, анализ подгрупп не позволяет твердо доказать эффективность лечения для определенной подгруппы, но показывает, что результаты, полученные в исследуемой группе, могут быть распространены на пациентов, подходящих под критерии включения в данное исследование. Анализ подгрупп также позволяет создать гипотезы для проверки в последующих исследованиях.

## НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Нефармакологическое лечение ХОБЛ, проводимое на основании индивидуальной клинической картины заболевания и риска обострений, представлено в **табл. 4.1**.

**Таблица 4.1. Нефармакологические методы лечения ХОБЛ**

Группа пациентов	Необходимые меры	Рекомендуемые меры	Меры, применяемые в зависимости от местной политики
A	Отказ от курения (с возможным применением фармакологических методов)	Физическая активность	Вакцинация против гриппа Вакцинация против пневмококковой инфекции
B–D	Отказ от курения (с возможным применением фармакологических методов) Легочная реабилитация	Физическая активность	Вакцинация против гриппа Вакцинация против пневмококковой инфекции

## Отказ от курения

Для всех пациентов с ХОБЛ независимо от степени тяжести отказ от курения является наиболее важным шагом в лечении заболевания.

## Физическая активность

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется поддерживать физическую активность. Для обоснования этой точки зрения используются в основном данные исследований легочной реабилитации (где считается, что основная эффективность обеспечивается физической нагрузкой). Однако, учитывая общую эффективность физической активности в популяции и ее роль в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, вероятнее всего, всем пациентам следует рекомендовать ежедневную физическую активность.

## Реабилитация

Хотя для определения критериев отбора больных для легочной реабилитации нужно больше информации, установлено, что у больных ХОБЛ на всех стадиях отмечаются положительные сдвиги в результате выполнения программ физической тренировки, что выражается как в улучшении переносимости физической нагрузки, так и в уменьшении одышки и слабости [383] (**уровень доказательности А**). В нескольких исследованиях была продемонстрирована эффективность легочной реабилитации у пациентов с одышкой, обычно с mMRC >1, и обострениями. Исследования показывают, что данные изменения могут сохраняться даже после одного курса реабилитации [341, 384, 385]. Улучшение не исчезает после окончания программы, однако если физическая тренировка продолжается дома, статус больного поддерживается на уровне, превышающем тот, который отмечался до реабилитации (**уровень доказательности В**).

## Вакцинация

Решение о проведении вакцинации у пациентов с ХОБЛ основывается на местных правилах, наличии и доступности.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лекарственное лечение применяется для снижения симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья и повышения переносимости физической нагрузки. Как было установлено, ни одно из лекарств от ХОБЛ в долговременной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, что является отличительной чертой этой болезни [126, 159, 175, 176].

Классы препаратов, обычно применяемых при лечении ХОБЛ, представлены в **табл. 3.3**, а детальное описание их эффективности содержится в главе 3. Выбор пре-

парата внутри каждого класса зависит от наличия медикамента и ответа больного на лечение. Предложенная модель для начала лекарственного лечения ХОБЛ согласно индивидуализированной оценке симптомов и риска осложнений представлена в **табл. 4.2**.

**У пациентов группы А** отмечается скудная симптоматика заболевания и низкий риск обострений. Специальные данные в отношении эффективности фармакотерапии для пациентов с ОФВ<sub>1</sub> >80% от должного (GOLD 1) отсутствуют. Однако для всех пациентов группы А короткодействующие бронхолитики, применяемые по потребности, рекомендованы в качестве препаратов выбора первой линии благодаря их воздействию на функцию легких и одышку [565]. Альтернативным выбором является применение комбинации короткодействующих бронхолитиков или введение длительнодействующих бронхолитиков. Обоснований эффективности такого усиления лечения недостаточно, так как существует мало исследований комбинированной терапии [191, 386], а большинство исследований эффективности длительнодействующих бронхолитиков проводилось при более выраженном ограничении воздушного потока [212, 387].

**У пациентов группы В** наблюдается более развернутая клиническая картина заболевания, но риск обострений по-прежнему остается низким. Рекомендуется применение длительнодействующих бронхолитиков, так как их эффективность в данном случае выше, чем у короткодействующих (при применении по потребности) [212, 387]. Отсутствуют данные, которые позволили бы отдать предпочтение для начала лечения какому-то одному классу длительнодействующих бронхолитиков. У конкретного пациента выбор препарата зависит от восприятия им степени облегчения симптомов. Для пациентов с выраженной одышкой следующим этапом в лечении должна быть комбинация длительнодействующих бронхолитиков [237, 238]. Другая возможная терапия включает применение комбинации короткодействующего бронхолитика и теофиллина, последний следует использовать в ситуациях, когда ингаляционные бронхолитики недоступны или их стоимость превышает возможности пациента.

**У пациентов группы С** отмечается скудная симптоматика заболевания, но высокий риск обострений. В качестве первой линии терапии рекомендуется комбинация ингаляционных ГКС/длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов или длительнодействующих антихолинергических препаратов [195, 212, 214, 240, 244, 251, 388]. К сожалению, только в одном исследовании проводилось прямое сравнение указанных комбинаций, что усложняет их сопоставление [389]. К альтернативной терапии относится комбинация двух длительнодействующих бронхолитиков или комбинация ингаляционного ГКС/длительнодействующего антихолинергического препарата. Как длительнодействующие антихолинергические препараты, так и длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты уменьшают риск обострений [212, 387], и, хотя по данному вопросу не проводилось достоверных длительных клини-

**Таблица 4.2. Начальная тактика лекарственного лечения при ХОБЛ\***

Группа пациентов	Рекомендуемая терапия первой линии	Альтернативная терапия	Другая возможная терапия**
A	Короткодействующий антихолинергический препарат по потребности или короткодействующий $\beta_2$ -агонист по потребности	Длительнодействующий антихолинергический препарат или длительнодействующий $\beta_2$ -агонист или короткодействующий антихолинергический препарат и короткодействующий $\beta_2$ -агонист	Теofilлин
B	Длительнодействующий антихолинергический препарат или длительнодействующий $\beta_2$ -агонист	Длительнодействующий антихолинергический препарат и длительнодействующий $\beta_2$ -агонист	Короткодействующий $\beta_2$ -агонист и/или короткодействующий антихолинергический препарат Теofilлин
C	Ингаляционный ГКС + + длительнодействующий $\beta_2$ -агонист или длительнодействующий антихолинергический препарат	Длительнодействующий антихолинергический препарат и длительнодействующий $\beta_2$ -агонист или длительнодействующий антихолинергический препарат и ингибитор фосфодиэстеразы-4 или длительнодействующий $\beta_2$ -агонист и ингибитор фосфодиэстеразы-4	Короткодействующий $\beta_2$ -агонист и/или короткодействующий антихолинергический препарат Теofilлин
D	Ингаляционный ГКС + + длительнодействующий $\beta_2$ -агонист и/или длительнодействующий антихолинергический препарат	Ингаляционный ГКС + длительнодействующий $\beta_2$ -агонист и длительнодействующий антихолинергический препарат или ингаляционный ГКС + длительнодействующий $\beta_2$ -агонист и ингибитор фосфодиэстеразы-4 или длительнодействующий антихолинергический препарат и длительнодействующий $\beta_2$ -агонист или длительнодействующий антихолинергический препарат и ингибитор фосфодиэстеразы-4	Карбоцистеин Короткодействующий $\beta_2$ -агонист и/или короткодействующий антихолинергический препарат Теofilлин

\* Препараты в каждой ячейке перечислены в алфавитном порядке, а не в порядке значимости, поэтому не требуют упорядочивания по предпочтительности.

\*\* Препараты в данном столбце могут быть использованы сами по себе или в комбинации с другими препаратами из первого и второго столбцов.

ческих исследований, принцип комбинированной терапии кажется разумным (хотя во многих странах он значительно повышает затраты на лечение). Эффективность комбинации ингаляционных ГКС/длительнодействующих антихолинергических препаратов не подтверждена данными клинических исследований, но отсутствие данных обусловлено недостатком интереса со стороны фармацевтической индустрии, а не сомнениями в рациональности такого подхода. У пациентов с хроническим бронхитом может рассматриваться вопрос о назначении ингибитора фосфодиэстеразы-4 в комбинации по крайней мере с одним бронхолитиком длительного действия [264, 266]. В ситуации, когда длительнодействующие ингаляционные бронхолитики отсутствуют или чрезмерно дороги, другой возможной терапией является применение короткодействующих бронхолитиков и теofilлина.

**У пациентов группы D** наблюдается развернутая клиническая картина заболевания и высокий риск обострений. Терапия первой линии – ингаляционные ГКС + + длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты или длительнодействующие антихолинергические препараты, хотя относительно подобной тактики имеются противоречивые сведения [257]; рекомендация базируется в основном на данных краткосрочных исследований [257, 538, 539] (**уровень доказательности B**). В качестве терапии второй линии рекомендуется комбинация трех классов пре-

паратов (ингаляционных ГКС/длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов/длительнодействующих антихолинергических препаратов) [256]. Также возможно добавить к терапии первой линии ингибитор фосфодиэстеразы-4 у пациентов с хроническим бронхитом [266]. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 эффективны в сочетании с длительнодействующим бронхолитиком [264], их эффективность в сочетании с ингаляционным ГКС базируется на менее достоверных данных вторичных анализов. В ситуации, когда длительнодействующие ингаляционные бронхолитики отсутствуют или чрезмерно дороги, другой возможной терапией является применение короткодействующих бронхолитиков и теofilлина или карбоцистеина [296].

#### Рекомендации по применению бронхолитиков

- Как для  $\beta_2$ -агонистов, так и для антихолинергических препаратов предпочтительно использование длительнодействующих препаратов (**уровень доказательности A**).
- При отсутствии улучшения при применении монотерапии следует назначить комбинацию короткодействующего и длительнодействующего  $\beta_2$ -агониста и антихолинергического препарата (**уровень доказательности B**).



- Ингаляционные бронхолитики превосходят по эффективности таблетированные формы и оказывают меньше побочных эффектов (**уровень доказательности А**).
- Теофиллин обладает сравнительно низкой эффективностью и вызывает развитие побочных эффектов, в связи с чем его следует применять только в ситуации, когда другие длительнодействующие ингаляционные бронхолитики отсутствуют или чрезмерно дороги (**уровень доказательности В**).

## Рекомендации по применению ГКС и ингибиторов фосфодиэстеразы-4

- Отсутствуют данные, которые позволили бы рекомендовать краткий курс пероральных ГКС для выявления пациентов с ХОБЛ, положительно отвечающих на применение ингаляционных ГКС или других препаратов.
- Длительное лечение ингаляционными ГКС рекомендуется пациентам с тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ и частыми обострениями, не контролируемые применением длительнодействующих бронхолитиков (**уровень доказательности А**).
- При ХОБЛ не рекомендуется длительная монотерапия пероральными ГКС (**уровень доказательности А**).
- При ХОБЛ не рекомендуется длительная монотерапия ингаляционными ГКС, поскольку она менее эффективна, чем комбинация ингаляционных ГКС и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов (**уровень доказательности А**).
- Длительное лечение ингаляционными ГКС следует назначать только по показаниям, потому что длительное применение ингаляционных ГКС приводит к повышению риска пневмонии и, возможно, к увеличению риска переломов [540].
- Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт может использоваться для снижения частоты обострений у пациентов с хроническим бронхитом, тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ и частыми обострениями, не поддающимися адекватному контролю путем применения длительнодействующих бронхолитиков (**уровень доказательности В**).

## ОЦЕНКА И МОНИТОРИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При ХОБЛ необходимо наблюдение за пациентом. Следует ожидать постепенного ухудшения функции легких даже на фоне оптимального лечения. Пациент нуждается в мониторинге симптомов и объективных характеристик выраженности ограничения скорости воздушного потока, чтобы своевременно корректировать терапию и выявлять возможные осложнения. Для проведения первичной оценки состояния пациента следует обсудить симптоматику заболевания, особенно вновь появившиеся симптомы или ухудшение имевшихся симптомов, и провести физикальное обследова-

ние. Если оценивать долгосрочные преимущества тщательного самоведения или рутинного мониторингирования в терминах качества жизни или самоэффективности, то таковых преимуществ по сравнению с обычным лечением пациентов с ХОБЛ в общей практике не выявлено [566].

## Мониторирование прогрессирования заболевания и развития осложнений

**Методы измерения.** Ухудшение функции легких лучше всего определяется с помощью периодического проведения спирометрии, по меньшей мере один раз в год, для выявления пациентов с быстро прогрессирующим снижением легочной функции. Тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) [124] следует проводить каждые 2–3 мес; оценка динамики и изменений более информативна, чем однократное измерение.

**Симптомы.** При каждом посещении врача следует уточнить, есть ли изменения в таких симптомах, как кашель, продукция мокроты, одышка, утомляемость, ограничение активности и нарушение сна, со времени последнего осмотра.

**Курение.** При каждом осмотре следует уточнить, курит ли пациент и подвергается ли он воздействию сигаретного дыма; нужно активно побуждать пациента к участию в программах по снижению и устранению воздействия факторов риска ХОБЛ.

## Мониторирование фармакотерапии и других методов лечения

С целью изменения терапии по мере прогрессирования болезни во время каждого осмотра необходимо обсуждение текущего медикаментозного режима. Оценке подлежат дозировка различных лекарств, следование медикаментозному режиму, техника ингаляции, эффективность лечения в плане влияния на симптомы болезни, а также побочные действия лекарств. При необходимости следует рекомендовать изменение лечебной тактики, избегая ненужной полипрагмазии.

У каждого конкретного пациента необходимо оценить ОФВ<sub>1</sub> и провести тест оценки ХОБЛ (CAT), но на полученные данные нельзя слепо полагаться, так как вариабельность результатов оценки превосходит клинически значимый ответ. По этой причине для определения ответа пациента на лечение в виде уменьшения выраженности симптомов полезно задать следующие вопросы:

- Отмечаете ли вы изменение состояния с момента начала данного лечения?
- Стало ли вам лучше:
  - Уменьшилась ли одышка?
  - Увеличилась ли ваша активность?
  - Улучшился ли сон?
  - Опишите изменения в вашем состоянии с момента начала лечения.
- Значимы ли для вас изменения в вашем состоянии?

## Мониторирование обострений

Оценивается частота, тяжесть и вероятные причины обострений [391]. Следует отмечать увеличение продукции мокроты, острое нарастание одышки и появление гнойной мокроты. Важно собрать сведения о незапланированном обращении за медицинской помощью, телефонных консультациях и скорой медицинской помощи. Тяжесть обострений оценивается по возрастанию потребности в бронхолитиках или ГКС и необходимости применения антибиотиков. Каждая госпитализация должна быть специально отмечена с указанием места, продолжительности и применения интенсивной терапии и дыхательной поддержки.

## Мониторирование сопутствующих заболеваний

ХОБЛ часто сопровождается сопутствующими заболеваниями, что может затруднять подбор терапии. До появления руководства по лечению при наличии определенных сопутствующих заболеваний следует проводить их выявление и лечение согласно принятым руководствам (см. также главу 6).

## Хирургические вмешательства при ХОБЛ

Послеоперационные легочные осложнения имеют не меньшую важность и встречаются не менее часто, чем сердечно-сосудистые осложнения; таким образом, легочные осложнения вносят наиболее значимый вклад в увеличение риска, обусловленного операцией, у пациентов с ХОБЛ [392]. Ведущими факторами риска являются курение, неудовлетворительное общее состояние здоровья, возраст, ожирение и степень тяжести ХОБЛ. По определению в группу послеоперационных легочных осложнений включаются только тяжелые осложнения со стороны респираторной системы, в частности легочные инфекции, ателектаз и/или утяжеление бронхиальной обструкции – каждое из них может привести к острой дыхательной недостаточности и увеличению степени тяжести имеющейся у пациента ХОБЛ [291, 393–395].

Степень увеличения риска послеоперационных легочных осложнений у больных ХОБЛ зависит от степени

тяжести ХОБЛ, но наиболее важным фактором риска служит место операции: по мере приближения операционного разреза к диафрагме риск увеличивается [394]. По данным большинства исследований, эпидуральная или спинальная анестезия сопровождается меньшим риском осложнений, чем общая анестезия; хотя имеются и иные сведения.

Для выявления факторов риска выполнения резекции легких у конкретного пациента необходимы тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, рентгенография органов грудной клетки и исследование функции легких. Хотя значение спирометрии остается спорным, существует общепринятое мнение о том, что все больные ХОБЛ, которым планируется резекция легкого, должны пройти полное обследование, включающее спирометрию с оценкой форсированных легочных объемов (постбронходилатационные значения), оценку статических легочных объемов, оценку диффузионной способности, анализ газов крови в покое [396, 397]. Больным ХОБЛ с высоким риском осложнений вследствие низкой функции легких следует проводить дополнительные исследования функции легких, например оценку регионарного распределения перфузии и толерантности к физической нагрузке [396, 397].

Риск послеоперационных осложнений при резекции легкого повышается у пациентов с прогнозируемым снижением послеоперационной легочной функции ( $ОФВ_1$  или  $D_{LCO} < 30–40\%$  от должного) или толерантности к физической нагрузке (максимальное потребление кислорода  $V_{O_2} < 10$  мл/кг/мин или  $< 35\%$  от должного). Окончательное решение о выполнении хирургического вмешательства должно приниматься после обсуждения хирургом, пульмонологом, руководителем клинической службы и самим пациентом. Для того чтобы предупредить развитие послеоперационных легочных осложнений у пациентов со стабильным течением ХОБЛ, клинической симптоматикой и/или с ограниченными физическими возможностями, следует перед операцией провести интенсивное лечение, используя при этом все хорошо изученные методы лечения больных стабильной ХОБЛ, не нуждающихся в операции. В случае обострения ХОБЛ необходимо отложить операцию.

**ГЛАВА**

**5**

***ЛЕЧЕНИЕ  
ОБОСТРЕНИЙ***

# Глава 5: ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- *Обострение ХОБЛ – это острое состояние, характеризующееся таким ухудшением респираторных симптомов у пациента, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии.*
- Обострения ХОБЛ могут быть спровоцированы несколькими факторами. Наиболее частыми причинами обострения являются вирусные инфекции верхних дыхательных путей и инфекция трахеобронхиального дерева.
- Диагноз обострения устанавливается исключительно на основании клинических проявлений жалоб пациента на острое ухудшение симптомов (одышки в покое, кашля и/или продукции мокроты), выходящее за рамки ежедневных обычных колебаний.
- Целью лечения обострений ХОБЛ является минимизация воздействия текущего обострения и предотвращение развития обострений в будущем.
- Для лечения обострений ХОБЛ предпочтительными бронхолитиками обычно являются ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия в комбинации с антихолинергическими препаратами короткого действия или без них.
- Применение системных ГКС и антибиотиков может ускорить выздоровление, улучшить функцию легких ( $ОФВ_1$ ), снизить артериальную гипоксемию ( $PaO_2$ ), уменьшить риск ранних рецидивов и неблагоприятных исходов лечения, а также сократить срок пребывания в стационаре.
- Обострения ХОБЛ часто могут быть предотвращены. Лечебные мероприятия, которые уменьшают количество обострений и госпитализаций, таковы: отказ от курения, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, осведомленность о проводимой терапии, в том числе о технике выполнения ингаляций, лечение длительнодействующими ингаляционными бронхолитиками в сочетании с ингаляционными ГКС или без них, а также лечение ингибитором фосфодиэстеразы-4.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*Обострение ХОБЛ – это острое состояние, характеризующееся таким ухудшением респираторных симптомов у пациента, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии [128–130].*

Обострения ХОБЛ являются важными событиями в течении заболевания, так как они:

- негативно влияют на качество жизни пациента [144, 391];
- ухудшают симптомы и функцию легких, причем возвращение к исходному уровню может занять несколько недель [398];
- ускоряют темп снижения функции легких [399, 400];
- ассоциируются со значительной летальностью, особенно у тех, кому необходима госпитализация;
- приводят к значительным социально-экономическим издержкам [401].

Внутрибольничная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением, проявляющимся гиперкапнией с ацидозом, составляет приблизительно 10% [402]. Через 1 год после выписки у пациентов, которым требовалось вентиляционное пособие, летальность достигает 40%, а смертность по всем причинам через 3 года после госпитализации составляет 49% [401–405]. Профилактика, раннее выявление и немедленное начало лечения обострений жизненно важны для уменьшения ущерба от ХОБЛ [406].

Обострения ХОБЛ могут быть спровоцированы несколькими факторами. Наиболее частыми причинами обострения оказываются респираторные инфекции (вирусные или бактериальные). В исследованиях с использованием бронхоскопии выявлено, что не менее чем у 50% больных с обострением можно обнаружить бактерии в нижних дыхательных путях [407–409], но у значительной части этих пациентов бактериальная колонизация нижних дыхательных путей отмечается и в стабильную фазу заболевания. Вместе с тем имеются определенные данные о том, что степень бактериальной колонизации в период обострений ХОБЛ в некоторых случаях возрастает [410–412] и что существует взаимосвязь между восприимчивостью к новым для пациента штаммам бактерий и обострениями ХОБЛ [413]. Загрязнение воздуха также может провоцировать обострения ХОБЛ [414–416]. Однако примерно в 1/3 случаев причина тяжелых обострений ХОБЛ не может быть установлена. Некоторые пациенты особенно подвержены развитию обострений ХОБЛ, а другие не подвержены. Тех, кто сообщает о двух или более обострениях ХОБЛ в год, часто определяют как устойчивый во времени фенотип «пациент с частыми обострениями» [132].

Помимо инфекций и загрязнений обострения респираторных симптомов (особенно одышки) у пациентов с ХОБЛ могут быть обусловлены различными механизмами, которые у одного и того же пациента могут перекрываться. К состояниям, которые могут напоминать обострения и/или утяжелять их течение, относятся пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, застойная сердечная недостаточность, аритмии, пневмоторакс, выпот в плевральной полости. Эти состояния следует диффе-



ренцировать от обострений и при их наличии проводить соответствующее лечение [128, 291, 398, 417]. Доказано, что прерывание поддерживающей терапии также приводит к развитию обострений.

## ДИАГНОСТИКА

В настоящее время диагноз обострения устанавливается исключительно на основании клинических проявлений жалоб пациента на острое ухудшение симптомов (одышки в покое, кашель и/или продукции мокроты), выходящее за рамки ежедневных обычных колебаний. В будущем желательно применение биомаркеров или комплекса биомаркеров, что позволило бы поставить более точный этиологический диагноз.

## ОЦЕНКА

Оценка обострения базируется на анамнезе больного и клинических признаках тяжести (табл. 5.1 и 5.2), а также, при возможности, на данных некоторых лабораторных исследований.

Для оценки тяжести обострений могут применяться следующие методы исследования:

- **Пульсоксиметрия** может использоваться для слежения и/или регулирования дополнительной кислородотерапии. Измерение газов артериальной крови жизненно важно при подозрении на наличие острой или подострой дыхательной недостаточности (при дыхании комнатным воздухом  $\text{PaO}_2 < 8,0$  кПа (60 мм рт. ст.), причем  $\text{PaCO}_2$  может и превышать, и не превышать 6,7 кПа (50 мм рт. ст.)). Оценка кислотно-щелочного баланса необходима перед началом искусственной вентиляции легких [291, 418].
- **Рентгенография грудной клетки** применяется для исключения альтернативных диагнозов.
- **ЭКГ** может помочь диагностировать сопутствующие нарушения работы сердца.
- **Исследование цельной крови** может позволить выявить полицитемию (гематокрит  $> 55\%$ ), анемию или лейкоцитоз.
- Наличие **гнойной мокроты** при обострении является достаточным основанием для начала эмпирической антибактериальной терапии [114]. Наиболее распространенными возбудителями при обострениях ХОБЛ являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [409]. У пациентов со степенью ограничения воздушного потока GOLD 3 и GOLD 4 приобретает значение *Pseudomonas aeruginosa*. Если нет ответа инфекционного обострения на начальное антибактериальное лечение, необходим посев мокроты на флору и исследование чувствительности к антибиотикам [291].
- С обострениями могут быть связаны **нарушения биохимических показателей**, в том числе электролитные нарушения и гипергликемия. Однако эти нарушения могут быть также связаны с сопутствующими заболеваниями.

**Таблица 5.1. Оценка обострений ХОБЛ: анамнез**

- Степень тяжести ХОБЛ, основанная на степени ограничения скорости воздушного потока
- Длительность ухудшения симптомов или появление новых симптомов
- Количество предыдущих эпизодов (всего/потребовавших госпитализации)
- Сопутствующие заболевания
- Текущий режим лечения
- Применение искусственной вентиляции в анамнезе

**Таблица 5.2. Оценка обострений ХОБЛ: признаки тяжести**

- Использование вспомогательных дыхательных мышц
- Парадоксальные движения грудной клетки
- Усугубление или появление центрального цианоза
- Развитие периферических отеков
- Гемодинамическая нестабильность
- Ухудшение психического состояния

**Таблица 5.3. Потенциальные показания к госпитализации для обследования или лечения обострений\***

- Значительное увеличение интенсивности симптомов, таких как внезапное развитие одышки в покое
- Тяжелые формы ХОБЛ
- Возникновение новых клинических проявлений (например, цианоза, периферических отеков)
- Невозможность купировать обострение первоначально используемыми лекарственными средствами
- Серьезные сопутствующие заболевания (например, сердечная недостаточность или недавно развившиеся аритмии)
- Частые обострения
- Пожилой возраст
- Недостаточная помощь дома

\* Должны учитываться местные условия.

Спирометрию не рекомендуется проводить в период обострения, потому что она может быть трудновыполнима и измерения недостаточно точны.

## ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ

### Условия лечения

Целью лечения обострений ХОБЛ является минимизация воздействия текущего обострения и предотвращение развития обострений в будущем [419]. В зависимости от тяжести обострения и/или тяжести заболевания лечение обострения может проводиться амбулаторно или в стационаре. Более чем в 80% случаев лечение обострений может выполняться амбулаторно [132, 143, 214], причем фармакотерапия должна включать бронхолитики, ГКС и антибиотики.

В табл. 5.3 представлены показания к госпитализации для обследования или лечения пациентов с обострением ХОБЛ. При поступлении пациента в отделение неотложной терапии в первую очередь следует обеспечить его дополнительной кислородотерапией и определить, является ли обострение жизнеугрожающим

**Таблица 5.4. Лечение тяжелых, но не жизнеугрожающих обострений\***

- Оцените тяжесть симптомов, газы крови, рентгенограмму грудной клетки
- Назначьте дополнительную кислородотерапию и периодически измеряйте газы артериальной крови
- Бронхолитики:
  - увеличьте дозы и/или частоту приема короткодействующих бронхолитиков
  - комбинируйте короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты
  - используйте спейсеры или компрессорные небулайзеры
- Добавьте пероральные или внутривенные ГКС
- При признаках бактериальной инфекции рассмотрите возможность перорального или внутривенного введения антибиотиков
- Рассмотрите возможность неинвазивной вентиляции легких
- В течение всего периода терапии:
  - мониторьте баланс жидкости и питательных веществ
  - рассматривайте возможность подкожного введения гепарина или низкомолекулярного гепарина
  - выявляйте и лечите сочетанные состояния (например, сердечную недостаточность, аритмии)
  - тщательно мониторьте состояние пациента

\* Должны учитываться местные условия.

**Таблица 5.5. Компоненты терапии в условиях стационара**

#### РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА

- Кислородотерапия
- Вентиляционное пособие
  - неинвазивная вентиляция легких
  - искусственная вентиляция легких

#### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

- Бронхолитики
- ГКС
- Антибиотики
- Дополнительные лечебные мероприятия

(табл. 5.4). Если это так, пациент должен быть немедленно госпитализирован в отделение интенсивной терапии. В противном случае пациенту может быть оказана помощь в отделении неотложной терапии или стационаре: основные компоненты представлены в табл. 5.5. Помимо фармакотерапии лечение обострений в стационаре включает респираторную поддержку (кислородотерапию, вентиляционное пособие), как представлено в табл. 5.5.

### Лекарственная терапия

Для лечения обострений ХОБЛ наиболее часто используют три класса препаратов: бронхолитики, ГКС и антибиотики.

**Короткодействующие бронхолитики.** Хотя контролируемых исследований не проводилось, наиболее эффективными средствами лечения обострений ХОБЛ являются ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия в комбинации с короткодействующими антихолинергическими препаратами или без них [290, 291] (**уровень доказательности С**). Отсутствуют клинические

исследования, в которых изучали бы применение при обострении ХОБЛ длительнодействующих бронхолитиков ( $\beta_2$ -агонистов или антихолинергических препаратов) в комбинации с ингаляционными ГКС или без них. В результате систематического обзора путей доставки короткодействующих бронхолитиков не было выявлено различий в клиническом ответе при использовании ДАИ (со спейсером или без него) или небулайзера [420], хотя последний более удобен для применения у тяжелых пациентов. Внутривенное введение метилксантинов (теофиллин или аминофиллин) считается терапией второй линии и используется в отдельных случаях при недостаточном ответе на применение короткодействующих бронхолитиков [421–425] (**уровень доказательности В**). Метилксантины оказывают значительные побочные эффекты, а их благоприятное воздействие на функцию легких и клинические исходы умеренно выражено и непостоянно [426, 427].

**Глюкокортикостероиды.** По данным стационарного звена, системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких ( $\text{ОФВ}_1$ ) и корректируют гипоксемию ( $\text{PaO}_2$ ) [428–431] (**уровень доказательности А**), а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения [541], снизить длительность пребывания в больнице [428, 430, 432]. Рекомендуется преднизолон в дозе 40 мг/сут в течение 5 дней (**уровень доказательности В**) [567], хотя для строгих выводов относительно оптимальной длительности терапии ГКС обострений ХОБЛ данных недостаточно [542]. Предпочтительна таблетированная форма преднизолона [433]. При лечении обострений небулайзерная терапия будесонидом может быть альтернативой (хотя и более дорогостоящей) таблетированным ГКС [429, 434, 435]. При начале обострения ХОБЛ небулайзерная терапия магния сульфатом в качестве дополнения к лечению салбутамолом не оказывает влияния на  $\text{ОФВ}_1$  [568].

**Антибиотики.** Хотя при обострениях ХОБЛ определенную роль играют вирусные или бактериальные инфекции [273, 436], вопрос применения антибиотиков для лечения обострений по-прежнему неоднозначен [569]. Источником неопределенностей являются клинические исследования, в которых нет дифференциации между обострениями бронхита (острого или хронического) и обострениями ХОБЛ, исследования без плацебоконтроля и/или исследования, в которых из-за отсутствия рентгенографии грудной клетки невозможно исключить наличие у пациентов пневмонии. Имеются данные, свидетельствующие о необходимости применения антибиотиков при обострениях ХОБЛ с клиническими симптомами бактериальной инфекции, например повышенным выделением гнойной мокроты [114]. Систематический обзор очень малого числа плацебоконтролируемых исследований показал, что применение антибиотиков снижает риск смертности в краткосрочной перспективе на 77%, риск неуспеха лечения – на 53% и риск выделения гнойной мокроты – на 44%. В этом обзоре рекомендуется применение антибиотиков при обостре-

ниях ХОБЛ только у среднетяжелых и тяжелых пациентов с выраженным кашлем и гнойной мокротой [437, 438]. У амбулаторных пациентов микробиологическое исследование мокроты обычно не проводится, потому что оно занимает длительное время (как минимум 2 дня) и результат часто недостоверен по техническим причинам, например из-за превышающего 4 ч интервала от получения мокроты до анализа. Прокальцитонин III, маркер, специфичный для бактериальной инфекции, может привлекать внимание для принятия решения о назначении антибиотиков [439], но тест на прокальцитонин III является дорогим и поэтому не распространен повсеместно. В исследовании, включавшем больных ХОБЛ с обострениями, потребовавшими вспомогательной вентиляции (инвазивной или неинвазивной), отказ от применения антибиотиков сопровождался повышением смертности и более высокой заболеваемостью вторичной внутрибольничной пневмонией [440].

Таким образом, антибиотики следует назначать пациентам с обострением ХОБЛ, у которых имеются три главных симптома – усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойного характера мокроты (**уровень доказательности В**); либо имеются два главных симптома обострения, причем один из этих двух симптомов – усиление гнойного характера мокроты (**уровень доказательности С**); либо есть необходимость во вспомогательной вентиляции (инвазивной или неинвазивной) (**уровень доказательности В**) [273, 351]. Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии обычно составляет 5–10 дней (**уровень доказательности D**).

Выбор антибиотика должен базироваться на картине бактериальной антибиотикорезистентности в определенной местности. Обычно вначале проводится эмпирическая антибактериальная терапия: аминопенициллины (с добавлением клавулановой кислоты или без нее), макролиды или тетрациклины. У пациентов с частыми обострениями, значительным ограничением скорости воздушного потока [417, 441] и/или обострениями, требующими вспомогательной вентиляции [412], следует проводить бактериологическое исследование мокроты или других материалов, полученных из легких, так как могут быть обнаружены грамотрицательные бактерии (например, *Pseudomonas species*) или устойчивые возбудители, нечувствительные к вышеперечисленным антибактериальным препаратам. Путь введения (пероральный или внутривенный) зависит от способности пациента принимать пищу и от фармакокинетики антибиотика. Предпочтителен пероральный прием препаратов. Клинический эффект определяется по уменьшению одышки и гнойного характера мокроты.

**Другие лечебные мероприятия.** В зависимости от состояния пациента следует предусматривать: поддержание должного водного баланса с уделением особого внимания введению диуретиков; применение антикоагулянтов; лечение сопутствующих заболеваний и коррекцию питания. На протяжении всего лечения медицинские работники должны максимально усилить ограничи-

**Таблица 5.6. Показания для направления в ОИТ\***

- Тяжелая одышка с неадекватным ответом на начальную экстренную терапию
- Изменения ментального статуса (спутанное сознание, заторможенность, кома)
- Персистирующая или усугубляющаяся гипоксемия ( $\text{PaO}_2 < 5,3$  кПа, или 40 мм рт. ст.) и/или тяжелый/ухудшающийся респираторный ацидоз ( $\text{pH} < 7,25$ ), несмотря на кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию легких
- Необходимость в искусственной вентиляции легких
- Гемодинамическая нестабильность – потребность в вазопрессорах

\* Должны учитываться местные условия.

тельные меры против активного курения табака. Учитывая, что пациенты, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ, подвержены повышенному риску тромбоза глубоких вен и тромбозамболии легочной артерии [570, 571], должны быть усилены меры профилактики тромбообразования [572–574].

## Дыхательная поддержка

**Кислородотерапия** является краеугольным камнем в стационарном лечении больных с обострением ХОБЛ. Дополнительное поступление кислорода следует титровать для коррекции у пациента гипоксемии с целевым уровнем сатурации 88–92% [442]. Газы артериальной крови должны быть измерены через 30–60 мин после начала кислородотерапии, для того чтобы убедиться в адекватной оксигенации без накопления  $\text{CO}_2$  (без респираторного ацидоза). Маски Вентури (высокопоточные устройства) являются более приемлемыми устройствами для контролируемой подачи кислорода по сравнению с назальными канюлями, однако они чаще плохо переносятся больными [291].

**Вентиляционное пособие.** Некоторые пациенты нуждаются в немедленной госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) (табл. 5.6). Госпитализация пациентов с тяжелыми обострениями в отделение неотложной помощи или специализированное респираторное отделение целесообразна при наличии персонала, навыков и оборудования для успешного выявления и ведения острой дыхательной недостаточности.

Вентиляционное пособие при обострении может осуществляться либо методом неинвазивной (с помощью носовой или лицевой маски) вентиляции, либо методом искусственной вентиляции легких (с помощью оротрахеальной трубки или через трахеостому). Применение дыхательных стимуляторов при острой дыхательной недостаточности не рекомендуется [290].

**Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ).** В последнее время применение НВЛ для лечения пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, существенно расширилось. НВЛ изучалась в контролируемых рандомизированных исследованиях, в 80–85% случаев применение НВЛ было успешным [443–446, 543]. Эти исследования доказывают, что НВЛ корректирует острый респираторный ацидоз (повышает pH и



**Таблица 5.7. Показания к неинвазивной вентиляции легких [291, 445, 451, 452]**

- НВЛ показана при наличии хотя бы одного из следующих состояний:
- респираторный ацидоз ( $pH < 7,35$  и/или  $PaCO_2 > 6,0$  кПа, или 45 мм рт. ст.)
  - тяжелая одышка с клиническими признаками усталости дыхательных мышц и/или повышенной нагрузки на дыхательные мышцы (использование вспомогательных дыхательных мышц, парадоксальное движение живота или втяжение межреберных промежутков)

**Таблица 5.8. Показания к искусственной вентиляции легких**

- Непереносимость НВЛ или неэффективность НВЛ
- Остановка дыхания или сердечной деятельности
- Дыхательные паузы с потерей сознания или ощущением удушья
- Нарушение сознания, психомоторное возбуждение, неадекватно контролируемое при воздействии седативных средств
- Массивная аспирация
- Персистирующая неспособность к эвакуации бронхиального секрета
- Частота сердечных сокращений  $< 50 \text{ мин}^{-1}$  с потерей активности
- Тяжелая гемодинамическая нестабильность с отсутствием ответа на инфузию и вазоактивные препараты
- Тяжелые желудочковые аритмии
- Жизнеугрожающая гипоксемия у пациентов, которым невозможно провести НВЛ

уменьшает  $PaCO_2$ ), снижает частоту дыхательных движений, работу дыхательных мышц, интенсивность одышки, количество таких осложнений, как обусловленная вспомогательной вентиляцией пневмония, а также сокращает срок госпитализации (**уровень доказательности А**). Более важным является то, что с помощью этого метода лечения снижается летальность и частота интубации [444, 447–449] (**уровень доказательности А**). В табл. 5.7 приведены показания для применения НВЛ [443].

**Искусственная вентиляция легких.** Показания для начала искусственной вентиляции легких во время обострения представлены в табл. 5.8; в частности, одним из показаний является неудача попытки вначале провести НВЛ [450]. По мере того как накапливается опыт повсеместного клинического применения НВЛ при ХОБЛ, ряд клинических состояний с показаниями к искусственной вентиляции легких успешно корректируются с помощью НВЛ, причем всегда, за исключением редких ситуаций, никаких потерь при попытке НВЛ не происходит [450].

Применение искусственной вентиляции у больных с крайне тяжелой ХОБЛ зависит от возможной обратимости имеющегося состояния, желаний больного и наличия соответствующего персонала и оборудования интенсивной терапии. Трудные решения о применении искусственной вентиляции могут быть приняты легче, если удастся получить от самого пациента ясные указания по поводу лечения – «предварительные распоряжения», или «завещание о жизни» (завещание, указывающее, какое медицинское обслуживание его составитель хотел бы (или не хотел бы) получать в случае серьезной болезни или недееспособности. – Прим. пер.). Основными опасностями искусственной вентиляции являются при-

соединяющаяся при вентиляции пневмония (особенно если присутствуют мультирезистентные микроорганизмы), баротравма и трудности с переводом на спонтанное дыхание.

В противоположность некоторым мнениям, следует отметить, что внезапная смертность среди больных ХОБЛ с дыхательной недостаточностью ниже, чем смертность среди пациентов, которым проводят искусственную вентиляцию по другим причинам [453].

Несмотря на это существуют доказательства, что пациенты, которые могли бы выжить в результате применения интубации, не госпитализируются для этого в отделение интенсивной терапии из-за необоснованно пессимистического отношения к прогнозу [454]. В исследовании, включавшем большую группу больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью, больничная летальность составила 17–49% [403]. Сообщается о летальных исходах в течение 12 мес после искусственной вентиляции легких, особенно среди тех пациентов, у которых до нее наблюдались плохие показатели функции легких ( $ОФВ_1 < 30\%$  от должного), имелись нереспираторные сопутствующие заболевания и ограничения в передвижении. Больные, которые не имели ранее диагностированных сопутствующих заболеваний, имели дыхательную недостаточность вследствие потенциально обратимого процесса (такого, как инфекция) или были относительно подвижны и не пользовались длительной кислородотерапией, после вентиляционного пособия чувствовали себя на удивление хорошо.

Прекращение искусственной вентиляции легких (отлучение от аппарата) может быть особенно трудной и опасной задачей у больных ХОБЛ. Наиболее значимым обстоятельством, обуславливающим зависимость от вентиляции, является баланс между респираторной нагрузкой и возможностью респираторных мышц справляться с этой нагрузкой [455]. В отличие от этого легочный газообмен сам по себе не является основной проблемой у больных ХОБЛ [456–458]. Прекращение искусственной вентиляции может стать очень трудным и длительным процессом, и выбор метода (поддержка давлением или проба с применением Т-образной трубки) остается предметом споров [459–461]. НВЛ помогает отлучить от аппарата искусственной вентиляции больных ХОБЛ, которым не удается провести экстубацию, предотвращает реинтубацию и снижает смертность таких больных [451, 462]. Раннее начало НВЛ после экстубации позволяет снизить риск дыхательной недостаточности и смертность в течение последующих 90 дней у пациентов с гиперкапнией во время пробы со спонтанным дыханием [457, 462].

## ВЫПИСКА ИЗ СТАЦИОНАРА И ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

По поводу оптимальной длительности госпитализации у конкретных больных с обострением ХОБЛ существует



недостаточно клинических данных [463–465], хотя в учреждениях, где больше консультантов-пульмонологов и лучше организован уход, летальность ниже, а продолжительность пребывания в больнице после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ меньше [466]. Еще в больнице перед выпиской пациент должен начать принимать длительнодействующие бронхолитики ( $\beta_2$ -агонисты и/или антихолинергические препараты) в сочетании с ингаляционными ГКС или без них. Критерии выписки, основанные на мнении специалистов и некотором количестве исследований, приведены в **табл. 5.9**. В **табл. 5.10** перечислены пункты, по которым следует оценивать больного во время выписки, а в **табл. 5.11** – пункты для оценки при последующем наблюдении в течение 4–6 нед после выписки. После этого наблюдение проводится по правилам ведения больных ХОБЛ стабильного течения: контролирование отказа от курения, мониторингирование эффективности каждого лекарства и изменений спирометрических параметров [467]. Установлено, что прогностическими факторами для повторной госпитализации являются предшествующая госпитализация, применение таблетированных ГКС, длительная кислородотерапия, низкое качество жизни, связанное со здоровьем, недостаточная повседневная физическая активность [468].

При условии посещения больных медицинскими сестрами на дому возможна более ранняя выписка после обострения ХОБЛ без риска увеличения частоты повторных госпитализаций [291, 469–472]. Применение письменного плана действий при ХОБЛ увеличивает объем соответствующих терапевтических вмешательств при обострениях ХОБЛ; этот эффект не уменьшает использование ресурсов здравоохранения [473], но позволяет сократить сроки выздоровления [474] (**уровень доказательности В**).

У пациентов с развившейся во время обострения ХОБЛ гипоксемией при выписке из больницы и в последующие 3 мес необходимо исследование газов артериальной крови и/или выполнение пульсоксиметрии. Если гипоксемия сохраняется, требуется назначение длительной дополнительной кислородотерапии в домашних условиях.

## ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

Риск смерти от обострения ХОБЛ тесно связан с развитием респираторного ацидоза, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний и потребностью в вентилиционном пособии [402]. При отсутствии перечисленных факторов риск смерти пациента невысок. В четырех рандомизированных клинических исследованиях было показано, что помощь в домашних условиях, осуществляемая медицинскими сестрами (известная также как «больница на дому»), является эффективной и может быть альтернативой госпитализации у ряда больных при обострении ХОБЛ без дыхательной недо-

**Таблица 5.9. Критерии выписки из стационара**

- Больной способен принимать длительнодействующие бронхолитики ( $\beta_2$ -агонисты и/или антихолинергические препараты) в комбинации с ингаляционными ГКС или без них
- Прием короткодействующих ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов требуется не чаще чем каждые 4 ч
- Способность больного (если ранее он находился на амбулаторном ведении) самостоятельно передвигаться по комнате
- Больной способен принимать пищу и может спать без частых пробуждений из-за одышки
- Клиническая стабильность состояния в течение 12–24 ч
- Стабильные значения газов артериальной крови в течение 12–24 ч
- Пациент (или лицо, оказывающее помощь на дому) полностью понимает правильную схему приема препаратов
- Решены вопросы дальнейшего наблюдения за больным (например, посещения больного медицинской сестрой, снабжение кислородом и продовольствием)
- Пациент, семья и врач уверены, что пациент может успешно управляться в быту

**Таблица 5.10. Список объектов оценки на момент выписки из стационара**

- Уверенность в эффективности соблюдения в домашних условиях режима лекарственного лечения
- Повторная оценка техники ингаляций
- Обучение, касающееся роли режима поддерживающей терапии
- Инструкция по прекращению терапии ГКС и антибиотиками, если это предусмотрено
- Оценка необходимости длительной кислородотерапии
- Назначение повторной консультации через 4–6 нед
- Планирование наблюдения и лечения по поводу сопутствующих заболеваний

**Таблица 5.11. Объекты оценки в ходе последующего наблюдения при визите через 4–6 нед после выписки из стационара**

- Оценка способности жить в привычном окружении
- Величина ОФВ<sub>1</sub>
- Повторная оценка техники ингаляций
- Оценка понимания рекомендованного режима лечения
- Повторная оценка необходимости длительной кислородотерапии и/или домашнего небулайзера
- Способность к поддержанию физической и повседневной активности
- Показатели CAT и mMRC
- Статус сопутствующих заболеваний

статочности, сопровождающейся ацидозом [467–470, 544] (**уровень доказательности А**). Однако точных критериев для выбора указанной помощи или лечения в условиях стационара пока нет; они зависят от условий оказания медицинской помощи [469, 470]. Лечебные рекомендации аналогичны рекомендациям по стационарному лечению. Поддерживаемое самоведение не влияло на время первой повторной госпитализации или смерти из-за ХОБЛ [545]. Накопленные данные многих исследований показывают, что телемедицина в любой из известных в настоящее время форм не приносит пользы больным ХОБЛ; таким образом, телемедицина не рекомендуется для применения у больных ХОБЛ [575–577].

## **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ**

Обострения ХОБЛ часто могут быть предотвращены. Лечебные мероприятия, которые уменьшают количество обострений и госпитализаций, таковы: отказ от курения, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, осведомленность о проводимой терапии, в том числе о технике выполнения ингаляций, лечение длительнодействующими ингаляционными бронхолитиками в сочетании с ингаляционными ГКС или без них; также возможно применение ингибиторов фосфодиэстеразы-4 [133,

134, 195, 214, 264, 266]. Рано начатая амбулаторная легочная реабилитация после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ является безопасной и в течение 3 мес приводит к клинически значимым улучшениям физических возможностей и состояния здоровья [475]. Пациента следует побуждать к сохранению физической активности, необходимо обсуждать вопросы тревожности, депрессии и социальные проблемы. Если у пациента имеется высокая степень стойкой инвалидизации, следует определить основных лиц, которые будут осуществлять уход за пациентом.

**ГЛАВА**

**6**

**ХОБЛ  
И  
СОПУТСТВУЮЩИЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

# Глава 6: ХОБЛ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- ХОБЛ часто сочетается с другими заболеваниями (сопутствующие заболевания), которые могут существенно ухудшить прогноз.
- В общем случае наличие сопутствующих заболеваний не должно влиять на лечение ХОБЛ и сопутствующие заболевания следует лечить так, как если бы пациент не был болен ХОБЛ.
- Сердечно-сосудистая патология является основной патологией, которая сопутствует ХОБЛ, и, вероятно, является как самой частой, так и самой серьезной болезнью, сосуществующей с ХОБЛ.
- Остеопороз и депрессия, которые также являются важными сопутствующими ХОБЛ заболеваниями, часто не диагностируются, ассоциируются с плохим состоянием здоровья и плохим прогнозом.
- Рак легких часто наблюдается у пациентов с ХОБЛ; установлено, что он является наиболее частой причиной смерти пациентов с ХОБЛ легкой степени.

## ВВЕДЕНИЕ

ХОБЛ часто сочетается с другими заболеваниями (сопутствующие заболевания), которые могут существенно ухудшить прогноз [100, 135, 142, 476, 578]. Некоторые заболевания развиваются независимо от ХОБЛ, другие имеют причинную связь с ХОБЛ: либо заболевания имеют общие факторы риска, либо одно заболевание увеличивает риск развития другого. Возможно, некоторые характерные черты ХОБЛ, такие как системное воспаление, встречаются и при других заболеваниях, и в таком случае данный механизм позволяет объяснить связь между ХОБЛ и некоторыми сопутствующими заболеваниями [477]. Риск развития сопутствующих заболеваний повышается за счет последствий ХОБЛ, например снижения физической активности. Вне зависимости от того, связаны ли сопутствующие заболевания с ХОБЛ или нет, план лечения пациента с ХОБЛ должен включать диагностику и лечение сопутствующих заболеваний. Следует отметить, что сопутствующие заболевания, которые протекают с теми же симптомами, что и ХОБЛ, часто не диагностируются, например, сердечная недостаточность и рак легких (одышка), депрессия (усталость и снижение физической активности). В первую очередь следует лечить часто встречаю-

щиеся и поддающиеся лечению сопутствующие заболевания.

Сопутствующие заболевания обычны для ХОБЛ любой степени тяжести [131], и провести дифференциальную диагностику часто бывает трудно. Например, у пациента с ХОБЛ и сердечной недостаточностью обострение ХОБЛ может сопровождаться усугублением сердечной недостаточности.

Ниже представлены краткие рекомендации по лечению ХОБЛ и некоторых сопутствующих заболеваний при стабильном течении. Рекомендации подходят не для всех пациентов и не могут заменить рекомендации по лечению каждого сопутствующего заболевания.

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сердечно-сосудистая патология является основной патологией, которая сопутствует ХОБЛ, и, вероятно, является как самой частой, так и самой серьезной болезнью, сосуществующей с ХОБЛ [135, 477]. Ниже рассмотрены четыре отдельные сердечно-сосудистые нозологические единицы: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия и артериальная гипертензия.

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС)** встречается у пациентов с ХОБЛ чаще, чем в общей популяции. Отчасти это связано с неблагоприятным профилем риска развития ИБС у пациентов с ХОБЛ [478, 479]. Есть данные о том, что повреждение миокарда проходит незамеченным и, следовательно, имеет место гиподиагностика ИБС у пациентов с ХОБЛ [480].

Лечение ИБС у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что ИБС следует лечить иначе при наличии ХОБЛ. Большинству пациентов с ИБС показаны  $\beta$ -адреноблокаторы, как для лечения стабильной стенокардии, так и после инфаркта миокарда. Терапия селективными  $\beta_1$ -адреноблокаторами считается безопасной [481, 546, 579, 580], однако эти сведения основаны на данных относительно небольшого числа краткосрочных исследований. Польза от назначения селективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов при ИБС значительно больше, чем связанный с лечением потенциальный риск, даже у пациентов с тяжелой ХОБЛ.

Лечение ХОБЛ у пациентов с ИБС должно проводиться как обычно, поскольку нет данных о том, что ХОБЛ следует лечить иначе при наличии ИБС. Это утверждение основано на результатах крупных долгосрочных исследований, посвященных только ХОБЛ



[195, 214, 482], однако крупные долгосрочные исследования, которые включали бы пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС, не проводились. Несмотря на отсутствие исследований применения препаратов для лечения ХОБЛ у пациентов с нестабильной стенокардией, по-видимому, целесообразно не использовать особенно высокие дозы  $\beta_2$ -агонистов.

**Сердечная недостаточность (СН)** у пациентов с ХОБЛ встречается довольно часто. Примерно у 30% пациентов со стабильным течением ХОБЛ можно ожидать наличия СН той или иной степени выраженности [483], и усугубление СН следует дифференцировать с обострением ХОБЛ. Примерно у 30% пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу СН, наблюдается ХОБЛ [484], а сопутствующая ХОБЛ часто становится причиной госпитализации пациентов по поводу острой СН [485], причем ХОБЛ существенно влияет на прогноз, поскольку ОФВ<sub>1</sub> является серьезным прогностическим фактором смертности от СН [486]. Поскольку СН, ХОБЛ и БА имеют один и тот же ведущий симптом – одышку, их можно перепутать, поэтому диагностику и лечение этих заболеваний необходимо проводить особенно тщательно.

**Лечение СН у пациентов с ХОБЛ** должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что СН следует лечить иначе при наличии ХОБЛ. Терапия селективными  $\beta_1$ -адреноблокаторами оказывает существенное влияние на выживаемость пациентов с СН, а наличие ХОБЛ является самой важной причиной, по которой данная категория пациентов не получает лечение в полном объеме [487]. Тем не менее, как и в случае с ИБС, терапия селективными  $\beta_1$ -адреноблокаторами считается безопасной у пациентов с СН, которые одновременно больны ХОБЛ [481, 579, 580]. Исследования показали, что применение бисопролола при сочетании СН и ХОБЛ способствовало снижению ОФВ<sub>1</sub>, но без негативного влияния на симптомы и качество жизни [488], а применение селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора при сочетании СН и ХОБЛ действительно предпочтительнее, чем назначение неселективного  $\beta$ -блокатора [489]. Сообщается, что пациенты с ограничением скорости воздушного потока средней тяжести и СН хорошо переносили лечение бисопрололом и карведилолом, причем наблюдалось благотворное увеличение функции легких. Бисопролол влиял на параметры внешнего дыхания лучше карведилола [547]. Польза от назначения селективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов при СН очевидно перевешивает какой-либо потенциальный риск, связанный с лечением, даже у пациентов с тяжелой ХОБЛ.

**Лечение ХОБЛ у пациентов с СН** должно проводиться как обычно, поскольку нет прямых доказательств того, что ХОБЛ следует лечить иначе при наличии СН. Как и в случае с ИБС, это утверждение основано на данных по больным СН с сопутствующей ХОБЛ, полученных в крупных долгосрочных исследованиях [195, 214, 482]. Согласно данным наблюдательного исследования, у пациентов с СН, получающих ингаляционные  $\beta_2$ -агонис-

ты, повышен риск смерти и госпитализации [490], что, вероятно, свидетельствует о необходимости более тщательного наблюдения за пациентами с тяжелой СН, получающими ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты по поводу ХОБЛ.

**Мерцательная аритмия (МА)** является самым распространенным видом нарушения ритма сердца, а у пациентов с ХОБЛ мерцательная аритмия встречается чаще, чем в общей популяции [491]. Сочетание ХОБЛ и МА ставит перед клиницистами сложную проблему, поскольку такое сочетание приводит к появлению одышки и инвалидизации пациентов.

**Лечение МА у пациентов с ХОБЛ** должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что пациентов с ХОБЛ следует лечить иначе, чем всех остальных больных. Если пациенту назначены  $\beta$ -адреноблокаторы, предпочтение следует отдавать селективным  $\beta_1$ -адреноблокаторам (см. выше разделы по лечению ИБС и СН).

**Лечение ХОБЛ у пациентов с МА** должно проводиться как обычно, однако достоверные сведения об использовании препаратов для лечения ХОБЛ у пациентов с МА отсутствуют, и эта категория пациентов часто исключается из клинических исследований. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при использовании высоких доз  $\beta_2$ -агонистов необходимо соблюдать осторожность, поскольку действие этих препаратов может затруднять контроль адекватной частоты сердечных сокращений.

**Артериальная гипертензия**, по всей видимости, является наиболее частой спутницей ХОБЛ и оказывает влияние на прогноз заболевания [477].

**Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ХОБЛ** должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что артериальную гипертензию следует лечить иначе при наличии ХОБЛ. В последних рекомендациях по артериальной гипертензии роль терапии селективными  $\beta$ -адреноблокаторами освещена не очень подробно; если они назначены пациенту с ХОБЛ, необходимо отдавать предпочтение селективным  $\beta_1$ -адреноблокаторам.

**Лечение ХОБЛ у пациентов с артериальной гипертензией** должно проводиться как обычно, поскольку нет прямых доказательств того, что ХОБЛ следует лечить иначе при наличии артериальной гипертензии.

## ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз является одним из основных сопутствующих заболеваний при ХОБЛ [135, 477], часто не диагностируется [492] и ассоциируется с плохим состоянием здоровья и прогнозом. Остеопороз, может быть, более тесно ассоциируется с эмфиземой легких, чем с другими подгруппами в популяции больных ХОБЛ [493]. При остеопорозе часто наблюдается пониженный индекс массы тела [494] и низкая тощая масса тела [495].

**Лечение остеопороза у пациентов с ХОБЛ** должно проводиться в соответствии со стандартными рекомен-

дациями. Нет данных о том, что СН следует лечить иначе при наличии ХОБЛ.

Лечение ХОБЛ у пациентов с остеопорозом должно проводиться как обычно, поскольку нет доказательств того, что ХОБЛ стабильного течения следует лечить иначе при наличии остеопороза. В исследовании Lung Health Study II потерю костной массы связывали с применением ингаляционного триамцинолона [496]. Однако данный эффект не наблюдался ни при использовании ингаляционного будесонида в исследовании EURO-SCOP [175], ни при использовании ингаляционного флутиказона пропионата в исследовании TORCH [250]. В фармакоэпидемиологических исследованиях выявлена связь между ингаляционными ГКС и риском переломов, однако в этих исследованиях не учитывались в полной мере степень тяжести ХОБЛ или обострений и особенности их лечения.

Системные ГКС существенно увеличивают риск развития остеопороза, поэтому при обострениях ХОБЛ по возможности следует избегать повторных курсов системных ГКС.

## ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО И ДЕПРЕССИЯ

Тревожное расстройство и депрессия являются одними из основных сопутствующих заболеваний при ХОБЛ [117, 497–499] и ухудшают прогноз [498, 500]. Оба заболевания ассоциируются с такими факторами, как молодой возраст, женский пол, курение, низкий ОФВ<sub>1</sub>, кашель, более высокие баллы по SGRQ (т.е. более низкое качество жизни, связанное со здоровьем. – Прим. пер.), сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе [117, 499].

Лечение тревожного расстройства и депрессии у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что тревожное расстройство и депрессию следует лечить иначе при наличии ХОБЛ. Поскольку сочетание депрессии и ХОБЛ наблюдается у большого количества пациентов, необходимы новые исследования проблем лечения депрессии у пациентов с ХОБЛ [501].

Лечение ХОБЛ у пациентов с тревожным расстройством и депрессией должно проводиться как обычно, поскольку нет доказательств того, что ХОБЛ стабильного течения следует лечить иначе при наличии тревожного расстройства и депрессии. Необходимо подчеркнуть роль легочной реабилитации, поскольку результаты исследований свидетельствуют о том, что физическая активность вообще уменьшает депрессию [502].

## РАК ЛЕГКИХ

Рак легких часто наблюдается у пациентов с ХОБЛ; установлено, что он является наиболее частой причиной смерти пациентов с ХОБЛ легкой степени [217].

Лечение рака легких у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомен-

дациями, поскольку нет данных о том, что рак легких следует лечить иначе при наличии ХОБЛ. Однако сниженная функция легких у пациентов с ХОБЛ часто ограничивает возможность хирургического вмешательства при раке легких.

Лечение ХОБЛ у пациентов с раком легких должно проводиться как обычно, поскольку нет доказательств того, что ХОБЛ стабильного течения следует лечить иначе при наличии рака легких.

## ИНФЕКЦИИ

У пациентов с ХОБЛ часто встречаются тяжелые инфекции, особенно респираторные инфекции [503].

Лечение инфекций у пациентов с ХОБЛ. Антибиотики макролиды увеличивают концентрацию теофиллина в сыворотке крови. Кроме того, нет данных о том, что инфекции следует лечить иначе при наличии ХОБЛ. Однако повторные курсы антибиотиков по поводу обострений могут увеличить риск появления антибиотикорезистентных штаммов бактерий и более диссеминированных колоний возбудителей тяжелых инфекций.

Лечение ХОБЛ у пациентов с инфекциями должно проводиться как обычно, поскольку нет доказательств того, что ХОБЛ стабильного течения следует лечить иначе при наличии инфекций. У пациентов с рецидивирующими пневмониями, которые получают ингаляционные ГКС, эти препараты следует отменить, чтобы понять, не являются ли они причиной рецидивирующих инфекций.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Согласно данным исследований, метаболический синдром и сахарный диабет чаще встречаются у пациентов с ХОБЛ, и сахарный диабет, вероятно, ухудшает прогноз [142].

Лечение сахарного диабета у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что сахарный диабет следует лечить иначе при наличии ХОБЛ. Однако у пациентов с тяжелой ХОБЛ не рекомендуется стремиться к значительному снижению массы тела: индекс массы тела должен быть не менее 21 кг/м<sup>2</sup>.

Лечение ХОБЛ у пациентов с сахарным диабетом должно проводиться как обычно, поскольку нет доказательств того, что ХОБЛ стабильного течения следует лечить иначе при наличии сахарного диабета.

## БРОНХОЭКТАЗИЯ

Персистирующая обструкция воздушного потока – известная патология у некоторых пациентов с первичным диагнозом бронхоэктазии. Однако благодаря растущему применению компьютерной томографии для исследования пациентов с ХОБЛ ранее не распознанная бронхоэктазия определяется рентгенологически [581]. Она варьи-

рует от умеренной тубулярной бронхоэктазии до более тяжелых варикозных изменений, хотя кистозная бронхоэктазия встречается редко. Оказывают ли эти рентгенологически наблюдаемые изменения такое же влияние, как бронхоэктазия, установленная в качестве первичного диагноза, в настоящее время остается неизвестным, хотя они ассоциируются с большей длительностью обострений [582] и повышенной смертностью [583].

Лечение бронхоэктазии у пациентов с ХОБЛ должно проводиться согласно стандартным рекомендациям с

добавлением обычных стратегий лечения ХОБЛ. Остается неизвестным, что является более важным для профилактики обострений: увеличение длительного применения таблетированных или ингалируемых антибиотиков либо терапия с применением бронходилататоров или ингаляционных ГКС.

Лечение ХОБЛ у пациентов с бронхоэктазией должно проводиться как обычно, хотя для некоторых пациентов может потребоваться более агрессивная и длительная терапия антибиотиками.

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE



**ГЛАВА**

**7**

**СИНДРОМ  
ПЕРЕКРЕСТА  
БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМЫ И ХОБЛ  
(СПБАХ).**

**Предварительное  
резюме**

# Глава 7: СИНДРОМ ПЕРЕКРЕСТА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХОБЛ (СПБАХ). Предварительное резюме

*(Глава о диагностике синдрома перекреста БА и ХОБЛ (СПБАХ) находится в совместной разработке Научного комитета Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA) и Научного комитета Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD). Она будет доступна весной 2014 г. в документе GINA «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2014 г.». Краткое предварительное резюме включено в настоящий пересмотр GOLD 2014 г.; полностью эта глава вместе со списком литературы будет размещена на веб-сайте GOLD, когда она будет готова, и будет также включена целиком в Приложение пересмотра GOLD 2015 г.)\**

Дифференциальный диагноз у больных с респираторными симптомами зависит от возраста. У детей и молодых взрослых, если исключены инфекционное заболевание и нереспираторные патологии (например, врожденный порок сердца, дисфункция голосовых связок), наиболее вероятным хроническим заболеванием дыхательных путей является БА. У взрослых (обычно в возрасте после 40 лет) чаще наблюдается ХОБЛ, и отличить БА с хроническим ограничением скорости воздушного потока от ХОБЛ становится проблематичным.

У значительной доли пациентов с симптомами хронического заболевания дыхательных путей выявляются признаки как БА, так и ХОБЛ. Для описания таких пациентов применялись несколько диагностических формулировок, большинство которых включало слово «перекрест», и эта тема широко обсуждалась. Тем не менее нет общепринятого термина или определения признаков для этой категории заболеваний с хроническим

ограничением скорости воздушного потока, хотя было опубликовано основанное на консенсусе определение для «перекреста» у пациентов с установленной ХОБЛ.

Несмотря на эти неопределенности, в нескольких исследованиях показано, что пациенты с признаками как БА, так и ХОБЛ испытывают частые обострения, имеют низкое качество жизни, более быстрое снижение функции легких и высокую смертность, а также потребляют непропорционально большой объем ресурсов здравоохранения. В этих сообщениях доля пациентов с признаками как БА, так и ХОБЛ изменялась от 15 до 55% в зависимости от использованных критериев включения в исследование. Частота установленных врачом конкурирующих диагнозов БА и ХОБЛ составила 15–20%.

Этот документ о диагностике пациентов с хроническим заболеванием дыхательных путей был разработан Научными комитетами GINA и GOLD на основе подробного обзора имеющейся литературы и консенсуса экспертов. Он обеспечивает подход к разграничению БА, ХОБЛ и состояния, сочетающего в себе симптомы БА и ХОБЛ, для которого предложен термин «синдром перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ (СПБАХ)». Вместо попытки сформулировать определение СПБАХ описаны признаки, которые позволяют идентифицировать и охарактеризовать СПБАХ с помощью синдромального подхода, который приписывает одинаковую важность симптомам БА и ХОБЛ. В документе также представлен простой подход к начальному лечению пациентов с СПБАХ. Основная цель данного подхода состоит в том, чтобы проинформировать практических врачей о накопленных доказательных данных по СПБАХ; вместе с тем признается, что в рамках определения СПБАХ существует ряд фенотипов, которые, в свою очередь, должны быть идентифицированы с помощью подробного описания на основе клинических, патофизиологических и генетических факторов.

\* На момент выхода в свет данного издания документ «Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS)» («Диагностика заболеваний с хроническим ограничением воздушного потока: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром перекреста БА-ХОБЛ (СПБАХ)») в полном объеме и свободном доступе представлен на веб-сайтах GINA и GOLD (<http://www.ginasthma.org/documents/14> и <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>). – Прим. пер.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>; 2000.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
4. Lawrence RS, Mickalide AD, Kamerow DB, Woolf SH. Report of the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 1990;263:436-7.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
6. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
7. Maciewicz RA, Warburton D, Rennard SI. Can increased understanding of the role of lung development and aging drive new advances in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:614-7.
8. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
9. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730-8.
10. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65.
11. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
12. Schirmer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.
13. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370:741-50.
14. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
15. Talamo C, de Oca MM, Halbert R, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007;131:60-7.
16. Jensen HH, Godtfredsen N, Lange R, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD in a Danish population study. *Eur Respir J* 2006;28:781-5.
17. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
18. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009.
19. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
20. Murray CJL, Lopez AD, editors. In: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
21. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
22. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
23. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.
24. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
25. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
26. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
27. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1419-24.
28. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-608.
29. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet* 2010;19:526-34.
30. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Hersh CP, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010;42:200-2.
31. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009;5:e1000421.
32. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010;42:36-44.
33. Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, Walter RE, Nagle MW, Brandler BJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet* 2009;5:e1000429.
34. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
35. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.
36. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2010;36:1034-41.
37. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152-8.
38. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010;65:480-5.
39. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory

- infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.
40. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993;152:55-8.
  41. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
  42. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
  43. Svanes C, Sunyer J, Plana E. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20.
  44. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
  45. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:764-74.
  46. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180:814-20.
  47. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Water Pipe smoking: health effects, research needs, and recommended actions by regulators. World Health Organization Publication. ISBN 92 4 159385. 2005.
  48. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221-8.
  49. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US; 2006.
  50. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
  51. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65:161-71.
  52. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8.
  53. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42:241-9.
  54. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
  55. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.
  56. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-51.
  57. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-35.
  58. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
  59. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
  60. Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J* 2006;27:446-7.
  61. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.
  62. Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14:740-7.
  63. Oroczo-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
  64. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
  65. Smith KR, Mehta S, Maqusezahl-Feuz M. Indoor air-pollution from household solid fuel use. In: Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, M., Murray, C. J., eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004.
  66. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: Indoor air pollution in developing countries. ITDG Publishing, 103-105 Southampton Row, London WC1B 1LD, UK 2004: URL: <http://www.itdgpublishing.org.uk>.
  67. Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:577-90.
  68. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:289-98.
  69. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.
  70. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
  71. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
  72. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
  73. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
  74. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
  75. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:62-8.
  76. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-11.
  77. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8.



78. Vestbo J, Prescott E, Lange P, Group at CCHS. Association between chronic mucus hypersecretion with FEV<sub>1</sub> decline and COPD morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
79. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.
80. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32-9.
81. Crothers K HL, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:388-95.
82. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*;137:593-600.
83. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.
84. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010;15:623-8.
85. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.
86. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.
87. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445-54.
88. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43:167-88.
89. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:592-604.
90. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
91. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.
92. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
93. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007;4:225-36.
94. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009;64:216-23.
95. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106:1902-8.
96. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59:992-6.
97. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
98. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420-8.
99. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-91.
100. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
101. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010;362:217-27.
102. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711-5; discussion 5-6.
103. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009;34:380-6.
104. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;148:529-34.
105. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
106. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV<sub>1</sub>/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008;63:1040-5.
107. Mohamed Hoesein FA, Zanen P, Lammers JW. Lower limit of normal or FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70 in diagnosing COPD: An evidence-based review. *Respir Med* 2011;105:907-15.
108. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1009-14.
109. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:826-32.
110. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders Co; 1991:357-63.
111. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:665-78.
112. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.
113. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:893-8.
114. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
115. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
116. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
117. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.

118. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005-11.
119. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.
120. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:930-4.
121. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003;327:653-4.
122. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
123. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
124. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
125. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011;66:425-9.
126. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
127. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009;6:59-63.
128. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.
129. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46S-53S.
130. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.
131. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
132. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
133. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
134. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
135. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
136. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
137. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-40.
138. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:613-7.
139. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105:503-7.
140. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005;25:618-25.
141. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106:512-8.
142. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
143. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, 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;178:332-8.
144. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
145. Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CATM) scores. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:42.
146. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
147. Kelly AM, McAlpine B, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001;95:336-40.
148. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Memorandum from a WHO Meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1997;75:397-415.
149. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
150. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.
151. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
152. Reville SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:213-22.
153. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-24.
154. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:535-40.
155. Waschki B, Holz O, Muller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140:331-42.
156. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
157. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1189-95.
158. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374:704-11.
159. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
160. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice

- guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;28:3244-54.
161. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321:355-8.
  162. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006;130:334-42.
  163. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
  164. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-9.
  165. 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;357:1571-5.
  166. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
  167. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington DC: American Medical Association; 1994.
  168. Glynn TJ, Manley MW. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1990.
  169. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990;339:11-25.
  170. Baillie AJ, Mattick RP, Hall W, Webster P. Meta-analytic review of the efficacy of smoking cessation interventions. *Drug and Alcohol Review* 1994;13:157-70.
  171. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. «Sick of Smoking»: evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152:518-21.
  172. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988;259:2883-9.
  173. Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R, et al. Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. *J Gen Intern Med* 1991;6:1-8.
  174. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:594-603.
  175. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
  176. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
  177. Al-Shawair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007;101:2395-401.
  178. Ericsson CH, Svartengren K, Svartengren M, et al. Repeatability of airway deposition and tracheobronchial clearance rate over three days in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1995;8:1886-93.
  179. Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:899-905.
  180. Calverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Hall; 1995:419-45.
  181. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
  182. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.
  183. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable «fixed» airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:624-9.
  184. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
  185. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297:1506-10.
  186. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1188-91.
  187. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4:415-20.
  188. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:850-5.
  189. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992;86:317-25.
  190. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91:804-7.
  191. 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;105:1411-9.
  192. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991;46:355-9.
  193. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 2006;19:127-36.
  194. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003;124:844-9.
  195. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
  196. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [published erratum appears in *Eur Respir J* 1997 Jul;10(7):1696]. *Eur Respir J* 1997;10:815-21.



197. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995;89:357-62.
198. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, 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;121:1058-69.
199. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50:750-4.
200. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010;11:149.
201. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
202. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison 2011;37:273-9.
203. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990;98:811-5.
204. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993;14:744-50.
205. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1028-30.
206. Polverino E, Gomez FP, Manrique H, et al. Gas exchange response to short-acting beta2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:350-5.
207. Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995:391-417.
208. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64:457-64.
209. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000;55:289-94.
210. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
211. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
212. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005;CD002876.
213. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-36.
214. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
215. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
216. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010;16:97-105.
217. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
218. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium—the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010;363:1097-9.
219. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
220. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988;9:311-24.
221. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48:227-32.
222. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988;9:325-36.
223. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1521-5.
224. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:747-51.
225. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985;58:1849-58.
226. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;4:CD003902.
227. 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;11:603-10.
228. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-70.
229. Ram FS. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:132-9.
230. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008;102:1511-20.
231. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112:1514-21.
232. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dey Combination Solution Study Group. Respiration* 1998;65:354-62.
233. Bellia V, Foresi A, Bianco S, et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002;96:881-9.
234. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008;134:255-62.



235. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15:878-85.
236. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-8.
237. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.
238. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-22.
239. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2014. Available from <http://www.ginasthma.org>.
240. 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;361:449-56.
241. Calverley PM, Spencer S, Willits L, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003;124:1350-6.
242. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
243. Mahler DA, 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):1084-91.
244. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
245. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
246. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
247. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
248. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
249. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002;19:1058-63.
250. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.
251. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
252. Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
253. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113:263S-8S.
254. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 4. Art. No.: CD003794.
255. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
256. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
257. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
258. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;3:CD008532.
259. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1958-64.
260. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.
261. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:800-2.
262. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109:1156-62.
263. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:174-8.
264. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
265. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:53-67.
266. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
267. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
268. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
269. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongiratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:497-508.
270. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58 (RR08):1-52.
271. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.

272. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
273. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
274. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
275. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (RR-08):1-24 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>.
276. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule. United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-4.
277. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
278. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *BMJ* 1961;2:979-85.
279. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis subcommittee. *BMJ* 1960;1:297-303.
280. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW, et al. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their Working Party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966:1317-22.
281. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969;4:265-9.
282. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-47.
283. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respiratory research* 2010;11:10.
284. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
285. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994:621-33.
286. Siafakas NM, Celli BR. Overall management of stable chronic obstructive Pulmonary disease. In: *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Edited by N.M. Siafakas. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 258-265.
287. Allegra L, Cordaro G, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63:174-80.
288. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92:618-20.
289. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97:75-83.
290. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101>.
291. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
292. Hansen NC, 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;88:531-5.
293. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985;40:832-5.
294. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. 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;64:405-15.
295. Rasmussen JB, 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;1:351-5.
296. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
297. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, 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;365:1552-60.
298. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. 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;156:1719-24.
299. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:828-34.
300. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1713-4.
301. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:133S-81S.
302. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-40.
303. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997;52 Suppl 3:S16-21.
304. Galie N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
305. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
306. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the «pink puffer» syndrome. *Eur Respir J* 1991;4:926-31.

307. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44:387-90.
308. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981;305:1611-6.
309. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987;81:287-92.
310. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1877-80.
311. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:926-34.
312. Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2006;28:330-8.
313. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
314. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
315. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003793.
316. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:869-78.
317. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
318. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9.
319. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005305.
320. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003793.
321. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94:1184-91.
322. Finnerty JP, Keeping I, Bullock I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001;119:1705-10.
323. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:143-5.
324. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:880-8.
325. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD 2010;36:292-300.
326. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
327. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19-38.
328. Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:816-25.
329. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20:12-9.
330. Honeyman P, Barr P, Stubbing DG. Effect of a walking aid on disability, oxygenation, and breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1996;16:63-7.
331. Roomi J, Yohannes AM, Connolly MJ. The effect of walking aids on exercise capacity and oxygenation in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 1998;27:703-6.
332. Yohannes AM, Connolly MJ. Early mobilization with walking aids following hospital admission with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rehabil* 2003;17:465-71.
333. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1034-42.
334. Palange P, Valli G, Onorati P, et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004;97:1637-42.
335. Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:925-9.
336. Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20:570-6.
337. Magadle R, McConnell AK, Beckerman M, Weiner P. Inspiratory muscle training in pulmonary rehabilitation program in COPD patients. *Respir Med* 2007;101:1500-5.
338. O'Brien K, Geddes EL, Reid WD, Brooks D, Crowe J. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:128-41.
339. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:896-901.
340. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998;12:363-9.
341. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999;29:59-65.
342. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980;46:23-7.
343. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991;16:199-202.



344. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J, ed. Pulmonary function testing: guidelines and controversies. New York: Academic Press; 1982.
345. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990;9:237-52.
346. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:861-4.
347. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure for chronic airflow limitation - the St George's Respiratory Questionnaire. *Amer Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.
348. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
349. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001;114:447-9.
350. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, et al. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2008;38:385-96.
351. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
352. Reference deleted.
353. Reference deleted.
354. Reference deleted.
355. Reference deleted.
356. Reference deleted.
357. Reference deleted.
358. Reference deleted.
359. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-87.
360. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, et al. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2011;66:32-7.
361. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992;101:638-41.
362. Gong H, Jr. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992;101:1104-13.
363. Gong H, Jr., Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:980-6.
364. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000;15:635-9.
365. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
366. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
367. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-16.
368. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1578-85.
369. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1984-90.
370. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:715-22.
371. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, Wood DE. Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Chest* 2007;131:823-32.
372. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
373. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83.
374. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
375. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104-18.
376. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789-818.
377. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322:772-4.
378. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
379. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilman A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:649-56.
380. Liu S, Zhou Y, Wang X, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007;62:889-97.
381. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:659-64.
382. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 2003;123:1441-9.
383. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1248-53.
384. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13:125-32.
385. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial [published erratum appears in *Lancet* 2000;355:1280]. *Lancet* 2000;355:362-8.
386. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ, Jr. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115:635-41.



387. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database of systematic reviews 2006;3:CD001104.
388. Niewoehner DE, 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;143:317-26.
389. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
390. Reference deleted.
391. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
392. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:97-113.
393. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23:159-72.
394. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340:937-44.
395. Trayner E, Jr., Celli BR. Postoperative pulmonary complications. *Med Clin North Am* 2001;85:1129-39.
396. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41.
397. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:161S-77S.
398. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
399. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
400. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
401. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-9.
402. Connors AF, Jr., Dawson NV, 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;154:959-67.
403. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:234-41.
404. Kong GK, Belman MJ, Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest* 1997;111:89-94.
405. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-7.
406. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-303.
407. Monso E, Rosell A, Bonet G, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999;13:338-42.
408. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:262-7.
409. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
410. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1004-8.
411. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
412. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-505.
413. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:448-53.
414. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2009;4:233-43.
415. Sint T, Donohue JF, Ghio AJ. Ambient air pollution particles and the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Inhalation toxicology* 2008;20:25-9.
416. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011;66:591-6.
417. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000;117:1345-52.
418. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989;18:523-7.
419. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:101-24.
420. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:1736-44.
421. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1328-33.
422. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990;8:289-92.
423. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, et al. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988;1:536-9.

424. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115:38-48.
425. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311:349-53.
426. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;327:643.
427. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:713-7.
428. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
429. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:698-703.
430. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
431. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:407-12.
432. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-25.
433. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132:1741-7.
434. Gunen H, Hacieviyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007;29:660-7.
435. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. 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.
436. 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;164:1618-23.
437. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004403.
438. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008;133:756-66.
439. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
440. Nouri S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.
441. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116:40-6.
442. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5462.
443. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34.
444. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
445. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003;326:185.
446. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120:760-70.
447. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
448. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
449. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
450. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1701-7.
451. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):283-91.
452. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1450-8.
453. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-55.
454. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ* 2007;335:1132.
455. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1115-23.
456. Beydon L, Cinotti L, Rekik N, et al. Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1991;75:730-8.
457. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due

- to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:721-8.
458. Torres A, Reyes A, Roca J, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1246-50.
  459. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896-903.
  460. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345-50.
  461. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11:1349-53.
  462. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1082-8.
  463. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
  464. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991;266:80-3.
  465. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Jr., Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998;105:366-72.
  466. Price LC, Lowe D, Hosker HS, Anstey K, Pearson MG, Roberts CM. UK National COPD Audit 2003: Impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006;61:837-42.
  467. Gravi JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanagan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351:1853-5.
  468. Bahadori K, Fitzgerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation—systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:241-51.
  469. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000;55:902-6.
  470. Hermiz O, Comino E, Marks G, Daffurn K, Wilson S, Harris M. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2002;325:938.
  471. Hughes SL, Weaver FM, Giobbie-Hurder A, et al. Effectiveness of team-managed home-based primary care: a randomized multicenter trial. *JAMA* 2000;284:2877-85.
  472. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
  473. Wood-Baker R, McGlone S, Venn A, Walters EH. Written action plans in chronic obstructive pulmonary disease increase appropriate treatment for acute exacerbations. *Respirology* 2006;11:619-26.
  474. Bischoff EW, Hamd DH, Sedeno M, et al. Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax* 2011;66:26-31.
  475. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ* 2004;329:1209.
  476. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
  477. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
  478. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008;63:599-605.
  479. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD* 2010;7:5-10.
  480. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;102:1243-7.
  481. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD003566.
  482. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25.
  483. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-94.
  484. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009;11:292-8.
  485. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008;264:361-9.
  486. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:685-91.
  487. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, et al. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2010;12:17-24.
  488. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:684-90.
  489. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780-7.
  490. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest* 2003;123:1964-9.
  491. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012-6.
  492. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010;4:22-9.
  493. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1208-14.



494. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008;102:651-7.
495. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-93.
496. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
497. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205-11.
498. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;167:60-7.
499. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43S-56S.
500. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010;65:229-34.
501. National Institute of Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: full guideline. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG91FullGuideline.pdf>. 2009.
502. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, Kenning C, Knopp J, Garrett C, Hind D, Malpass A, Dickens C. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Apr 5;8(4):e60532.
503. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest* 2008;134:46-53.
504. McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, Kesten S, Liu D, Manuel RC, Niewoehner DE. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations. *Respir Med* 2012 Apr;106(4):515-21.
505. Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, Middleton S, Comino EJ, Hasan I, et al. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust* 2011 Aug 15;195(4):168-71.
506. Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012 Aug;67(8):701-8.
507. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, Ostinelli J. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264-72.
508. Espinosa de los Monteros MJ, Pena C, Soto Hurtado EJ, Jareno J, Miravittles M. Variability of respiratory symptoms in severe COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:3-7.
509. van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Apr 28;1:13.
510. Reda AA, Kotz D, Kocks JW, Wesseling G, van Schayck CP. Reliability and validity of the clinical COPD questionnaire and chronic respiratory questionnaire. *Respir Med* 2010 Nov;104(11):1675-82.
511. Trappenburg JC, Touwen I, de Weert-van Oene GH, Bourbeau J, Monninkhof EM, Verheij TJ, et al. Detecting exacerbations using the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2010 Sep 16;8:102.
512. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax* 2012 Mar;67(3):238-43.
513. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9.
514. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
515. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, Kramer B; INTENSITY study investigators. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011;38:797-803.
516. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDORSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting  $\beta_2$ -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011;140:68-75.
517. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Sep 12;9:CD009157.
518. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jul 11;7:CD009285.
519. Beasley R, Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Call for worldwide withdrawal of tiotropium Respimat mist inhaler. *BMJ* 2012 Nov 9;345:e7390.
520. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jul 11;7:CD002991.
521. Doherty DE, Tashkin DP, Kerwin E, Knorr BA, Shekar T, Banerjee S, Staudinger H. Effects of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination formulation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results from a 52-week Phase III trial in subjects with moderate-to-very severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:57-71.
522. Nannini LJ, Lasserion TJ, 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 Sep 12;9:CD006829.
523. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Aug 15;8:CD001287.
524. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5;(10):CD005305.
525. Au DH, Udris EM, Engelberg RA, Diehr PH, Bryson CL, Reinke LF, Curtis JR. A randomized trial to improve communication about end-of-life care among patients with COPD. *Chest* 2012 Mar;141(3):726-35.
526. Sudore RL, Fried TR. Redefining the «planning» in advance care planning: preparing for end-of-life decision making. *Ann Intern Med* 2010 Aug 17;153(4):256-61.
527. Curtis JR, Engelberg RA, Bensink ME, Ramsey SD. End-of-Life Care in the Intensive Care Unit: Can We Simultaneously Increase Quality and Reduce Costs? *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Oct 1;186(7):587-92.
528. Pinnock H, Kendall M, Murray SA, Worth A, Levack P, Porter M, MacNee W, Sheikh A. Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: multi-perspective longitudinal qualitative study. *BMJ* 2011 Jan 24;342:d142.



529. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011 Sep;66 Suppl 1:i1-30.
530. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ*. 2005;330:1007-11.
531. Eriksen N, Vestbo J. Management and survival of patients admitted with an exacerbation of COPD: comparison of two Danish patient cohorts. *Clin Respir J* 2010 Oct;4(4):208-14.
532. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
533. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, Lindberg E, Brøndum E, Bakke P, Janson C. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:571-6.
534. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *J Palliat Med* 2004;7(5):611-27.
535. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonnell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med* 2006;166(3):326-31.
536. Levy MH, Adolph MD, Back A, Block S, Codada SN, Dalai S, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2012 Oct1;10(10):1284-309.
537. Morrison RS, Maroney-Galin C, Kralovec PD, Meier DE. The growth of palliative care programs in United States hospitals. *J Palliat Med* 2005 Dec; 8(6):1127-34.
538. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012 Jan;106(1):91-101.
539. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Oct 15;180(8):741-50.
540. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011 Aug;66(8):699-708.
541. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011 Nov 28;171(21):1939-46.
542. Walters JA, Wang W, Morley C, Soltani A, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD006897.
543. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Jan 15;185(2):152-9.
544. Jeppesen E, Brurberg KG, Vist GE, Wedzicha JA, Wright JJ, Greenstone M, Walters JA. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 May 16;5:CD003573.
545. Bucknall CE, Miller G, Lloyd SM, Cleland J, McCluskey S, Cotton M, et al. Glasgow supported self-management trial (GSuST) for patients with moderate to severe COPD: randomised controlled trial. *BMJ* 2012 Mar 6;344:e1060.
546. Mainguy V, Girard D, Maltais F, Saey D, Milot J, Sénéchal M, Poirier P, Provencher S. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2012 Jul 15;110(2):258-63.
547. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, Rozman J, von Haehling S. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med* 2011 Oct;105 Suppl 1:S44-9.
548. Jones PW. COPD assessment test—rationale, development, validation and performance. *J COPD* 2013;10(2):269-71.
549. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863-8.
550. D'Urzo A, Ferguson G, van Noord J, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011;12(1):156.
551. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Gil EG, Caracta CF. Efficacy and Safety of a 12-week Treatment with Twice-daily Acridinium Bromide in COPD Patients (ACCORD COPD I). *J COPD*. 2012;9(2):90-101.
552. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily acridinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J*. 2012;40(4):830-6.
553. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VKT, D'Andrea P, Chen H, 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. *The Lancet Respir Med*. 2013;1(1):51-60.
554. Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CATTM) scores. *BMC Pul Med*. 2011;11(1):42.
555. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013;42:647-54.
556. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
557. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study Investigators. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Feb 15;187(4):382-6.
558. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012 Nov;40(5):1106-14.
559. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al for the TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respirimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med* 2013 Oct 17;369(16):1491-1501.
560. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013 Dec;42(6):1484-94.
561. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, 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.
562. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, Loo CK, Chan MH. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HACE study. *Chest* 2013 Jul;144(1):106-18.
  563. Egan C, Deering BM, Blake C, Fullen BM, McCormack NM, Spruit MA, Costello RW. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med* 2012 Dec;106(12):1671-9.
  564. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Dec 12;12:CD000998.
  565. Gagnon P, Saey D, Provencher S, Milot J, Bourbeau J, Tan WC, Martel S, Maltais F. Walking exercise response to bronchodilation in mild COPD: a randomized trial. *Respir Med* 2012 Dec;106(12):1695-705.
  566. Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoulen JH, Schermer TR. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012 Nov 28;345:e7642.
  567. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013 Jun 5;309(21):2223-31.
  568. Edwards L, Shirtcliffe P, Wadsworth K, Healy B, Jefferies S, Weatherall M, Beasley R; Magnesium COPD Study Team. Use of nebulised magnesium sulphate as an adjuvant in the treatment of acute exacerbations of COPD in adults: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013 Apr;68(4):338-43.
  569. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Dec 12;12:CD010257.
  570. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009 Mar;135(3):786-93.
  571. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010;35(6):1243-8.
  572. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011 Nov 1;155(9):625-32.
  573. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S.
  574. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, Sahuquillo JC, Conget F, Pedrajas JM, Martin M, Casado I, Riera-Mestre A, Monreal M; RIETE Investigators. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013 Jul 18;14:75.
  575. Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, Beynon M, Doll H, Bower P, et al; Whole Systems Demonstrator Evaluation Team. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013 Feb 26;346:f653.
  576. Henderson C, Knapp M, Fernández JL, Beecham J, Hirani SP, Cartwright M, et al; Whole System Demonstrator evaluation team. 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. *BMJ* 2013 Mar 20;346:f1035.
  577. Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, Todd A, Krishan A, Lewis S, et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2013 Oct 17;347:f6070.
  578. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, Soriano JB; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest* 2012 Nov;142(5):1126-33.
  579. Mainguy V, Girard D, Maltais F, Saey D, Milot J, Sénéchal M, Poirier P, Provencher S. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2012 Jul 15;110(2):258-63.
  580. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between beta-blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax* 2012 Nov;67(11):977-84.
  581. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000;55:635-642.
  582. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:400-407.
  583. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, Ballester J, Sánchez IV, Selma Ferrer MJ, Dalfo AR, Valdecillos MB. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Apr 15;187(8):823-31.

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

Справочное медицинское издание

**Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики  
хронической обструктивной болезни легких**

Пересмотр 2014 г.

Перевод с английского под редакцией А.С. Белевского

**РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ БЕСПЛАТНО**

Отпечатано в России



COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

Visit the GOLD website at [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)  
© 2014 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease