

# Основные принципы лечения хронической обструктивной болезни легких\*

И.В. Лещенко

В данной статье нашли отражение сведения по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) второй версии Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2003 [1] и Canadian Thoracic Society COPD Guidelines: Summary of highlights for family doctors, 2003 [2], а также подготовленной к изданию новой федеральной программой по ХОБЛ.

Основные направления лечения ХОБЛ с позиций доказательной медицины<sup>1</sup>, включают:

- I. Снижение влияния факторов риска.
- II. Лечение при стабильном состоянии.
- III. Лечение обострения заболевания.

Стратегическими направлениями в лечении ХОБЛ являются [1, 3]:

1. Профилактика прогрессирования болезни.
2. Смягчение симптоматики.
3. Повышение толерантности к физической нагрузке.
4. Улучшение качества жизни.
5. Профилактика и лечение осложнений.
6. Профилактика обострений.
7. Уменьшение смертности.

Указанные стратегические направления в лечении ХОБЛ являются основным ориентиром для индивидуальной работы с больным. Реализация стратегических целей осуществляется путем проведения ряда индивидуальных организационных и лечебных мероприятий.

## I. Снижение влияния факторов риска

### Курение. Прекращение и профилактика

Прекращение курения - первый обязательный шаг в программе лечения ХОБЛ. Прекра-

И.В. Лещенко - д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург

**Примечания.** \* - статья подготовлена на основании материалов, опубликованных в Клинических рекомендациях. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Чучалина А.Г. - М.: Издательство "Атмосфера", 2003. - 168 с., ил.

<sup>1</sup> - Уровень доказательности А - доказательства, полученные из результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных в крупных популяциях больных. Уровень доказательности В - доказательства, полученные из результатов небольших РКИ. Уровень доказательности С - доказательства, полученные из результатов не рандомизированных клинических исследований. Уровень доказательности D - доказательства, вытекающие из мнения специалистов.

щение курения является единственным наиболее эффективным и экономически обоснованным способом, позволяющим сократить риск развития ХОБЛ и предотвратить прогрессирование заболевания (уровень доказательности А).

Значимой эффективностью воздействия обладают только два метода - никотин замещающая терапия и беседы врачей и медперсонала.

Общими принципами антитабачных программ являются беседы врача, стратегия поведения пациента, никотин замещающая терапия, выявление и лечение ХОБЛ и профилактика его обострения, вызываемого прекращением курения сигарет [4]. Фармакотерапия рекомендуется, когда одних бесед недостаточно, чтобы помочь пациенту бросить курить.

### Производственные вредности. Атмосферные и домашние поллютанты

Снижение риска неблагоприятного влияния атмосферных и домашних поллютантов требует как индивидуальных мер профилактики, так и общественных и гигиенических мероприятий. Первично профилактические мероприятия заключаются в элиминации или сокращении влияния различных патогенных субстанций на рабочем месте. Не менее важным является вторичная профилактика - эпидемиологический контроль и ранее выявление ХОБЛ.

Необходимо контролировать и учитывать восприимчивость и характерные для каждого больного индивидуальные особенности в семейном анамнезе, влияние промышленных и домашних поллютантов [5]. Больные ХОБЛ и из группы высокого риска должны избегать интенсивных нагрузок во время эпизодов повы-

шенного загрязнения воздуха. При использовании твердого топлива необходима адекватная вентиляция. Применение очистителей воздуха и воздушных фильтров, направленных на защиту от поллютантов из домашних источников или поступающего атмосферного воздуха, не обладает доказанным положительным влиянием на состояния здоровья.

## II. Лечение ХОБЛ при стабильном состоянии

### Основные принципы ведения больных при стабильном течении ХОБЛ:

- ступенчатое увеличение объема терапии в зависимости от тяжести течения;

- обучение пациентов, исключение факторов риска (уровень доказательности А);

- ни одно из имеющихся лекарственных средств (ЛС) для лечения ХОБЛ не влияет на долгосрочное снижение легочной функции, являющейся отличительным признаком этого заболевания (уровень доказательности А);

- медикаментозная терапия используется для профилактики и контроля симптомов, сокращения частоты обострения и повышения толерантности к физической нагрузке;

- бронходилататоры занимают центральное место в симптоматической терапии ХОБЛ (уровень доказательности А);

- предпочтительной является ингаляционная терапия (уровень доказательности А);

- М-холинолитики являются ЛС первого ряда в лечении ХОБЛ и их назначение обязательно или в качестве монотерапии, или в составе комплексной бронхолитической терапии при всех степенях тяжести заболевания (уровень доказательности В);

- М-холинолитики короткого действия обладают более продолжительным бронхолитическим эффектом по сравнению с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия (уровень доказательности А);

- комбинированные бронхолитики (фиксированный состав  $\beta_2$ -агониста короткого действия и М-холинолитика) усиливают бронхолитический эффект и снижают риск побочных эффектов в сравнении с повышением дозы одного из препаратов (уровень доказательности А);

- регулярное лечение бронхолитиками длительного действия более эффективно и безопасно, чем лечение бронхолитиками короткого действия, но более дорогостоящее (уровень доказательности А);

- М-холинолитик длительного действия, титотропиум бромид, вызывает наибольший по продолжительности бронходилатирующий эф-

фект – более 24 часов (уровень доказательности А);

- теофиллины длительного действия могут быть эффективны при ХОБЛ, но с учетом их потенциальной токсичности, являются ЛС "второй линии" (уровень доказательности В). Теофиллины могут быть добавлены к регулярной ингаляционной бронхолитической терапии при более тяжелом течении болезни;

- ингаляционные кортикостероиды (иГКС) всегда дополняются к бронхолитической терапии (уровень доказательности А) [6-9]

- у пациентов с объемом форсированного выдоха за 1-ую сек. (ОФВ1) < 50% от должной (стадия III: тяжелая ХОБЛ и стадия IV: очень тяжелая ХОБЛ) и повторяющимися обострениями (3 и более раз за последние три года). Эффективность лечения иГКС или ингаляционными комбинированными препаратами (фиксированная комбинация иГКС+ $\beta_2$ -агонист длительного действия) оценивается через 6-12 недель их применения. Критерии эффективности см. ниже.

- длительная терапия иГКС не влияет на долгосрочное прогрессирующее снижение ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ;

- короткий курс системных кортикостероидов (СКС) не является точным прогностическим признаком долговременного ответа на лечение иГКС;

- длительное лечение СКС не рекомендуется, в связи с неблагоприятным соотношением эффективность/риск (уровень доказательности А);

- для предотвращения инфекционных обострений ХОБЛ целесообразна ежегодная вакцинопрофилактика против гриппа (уровень доказательности А) [10] и вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции раз в три-пять лет;

- при тяжелой дыхательной недостаточности показана длительная кислородотерапия (более 15 часов в сутки) (уровень доказательности А);

- хирургическое лечение: буллэктомия приводит к снижению одышки и улучшению легочной функции легких у больных ХОБЛ [11] (уровень доказательности С). Оперативная коррекция легочного объема остается паллиативной хирургической процедурой с неподтвержденной эффективностью и в настоящее время не может быть широко рекомендована;

- для пациентов с ХОБЛ на всех стадиях течения процесса высокой эффективностью обладают физические тренирующие программы, повышающие толерантность к физической нагрузке и уменьшающие одышку и усталость (уровень доказательности А).

### Критерии эффективности лечения иГКС или комбинированными препаратами (фиксированная комбинация иГКС+пролонгированные $\beta_2$ -агонисты)

Оценка эффективности лечения иГКС или ингаляционными комбинированными препаратами (фиксированная комбинация иГКС+ $\beta_2$ -агонист длительного действия) заключается в пробной терапии либо иГКС (беклометазона дипропионат (БДП) 1000-1500 мкг/сут и более или его эквивалента), назначенным в дополнении к принимаемым большим бронхолитическим препаратам, либо комбинированными препаратами (сальметерол/флутиказон 50/250 мкг или 50/500 мкг: 1 доза 2 раза в день; или сальметерол/флутиказон 25/250 мкг, или формотерол/будесонид 4,5/160 мкг: 2 дозы 2 раза в день) в течение 6-12 недель. Эффективность оценивается в постбронходилататорной пробе на основании прироста ОФВ<sub>1</sub> более 12% и более 200 мл к исходной величине, что является основанием для продолжения, назначенного лечения. Бронходилататорную пробу можно проводить и с помощью пикфлоуметрии. Проба считается положительной при увеличении пиковой скорости выдоха (ПС выд) на 60 мл или на 20% от исходной величины. Если проба отрицательная, то иГКС или комбинированные препараты (иГКС+ $\beta_2$ -агонист длительного действия) необходимо отменить.

Эффект иГКС терапии должен дополнять эффекты постоянной бронхолитической терапии. В отличие от бронхиальной астмы (БА) монотерапия иГКС у больных ХОБЛ неприемлема и эти ЛС назначаются только совместно с бронхолитической терапией [1, 3]. ГКС предпочтительнее назначать в виде дозированных аэрозолей, однако, выраженная бронхиальная обструкция у больных с тяжелым течением ХОБЛ может препятствовать доставке препарата ингаляционным путем в нижние отделы респираторного тракта. В таких случаях рекомендуется начать лечение СКС внутрь или инфузионным методом (менее предпочтительно) с последующим переходом (при достижении бронходилатации) на ингаляционный способ введения. Наряду с множеством хорошо известных побочных эффектов при лечении СКС, важное место принадлежит стероидной миопатии, усугубляющей синдром утомления дыхательной мускулатуры и ведущей к нарастанию дыхательной недостаточности (ДН).

Схема лечения больных ХОБЛ на различных стадиях отображена в табл. 1.

### Основные принципы ведения больных при обострении ХОБЛ:

- ингаляционные бронходилататоры (особенно  $\beta_2$ -агонисты и/или М-холинолитики), те-

офиллин и ГКС при системном, преимущественно пероральном приеме, эффективны при лечении обострения ХОБЛ (уровень доказательности А);

- при тяжелом обострении ХОБЛ, предпочтительней терапия небулизированными растворами бронхолитиков (уровень доказательности В);

- комбинация бронходилататоров могут быть более эффективны и иметь меньше побочных эффектов (уровень доказательности А);

- при обострениях ХОБЛ с клиническими признаками бронхиальной инфекции (повышение количества и изменение цвета мокроты и/или лихорадка) пациентам показана антибактериальная терапия. Выбор антибиотика зависит от чувствительности к антибиотикам типичных при обострении ХОБЛ микроорганизмов *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. catarrhalis*; при тяжелом обострении антибиотик должен быть активен не только к типичным возбудителям, но и к *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*;

- при обострении ХОБЛ, со снижением ОФВ<sub>1</sub> менее 50% от должной, СКС назначаются параллельно с бронхолитической терапией в средней суточной дозе 30-40 мг преднизолона или его эквивалента в течение 10-14 дней (уровень доказательности D);

- короткий курс СКС не является точным прогностическим признаком долговременного ответа на иГКС;

- у части больных ХОБЛ, отвечающих на пробный курс СКС показано применение комбинации иГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия;

- длительное лечение СКС не приводит к повышению эффективности и повышает риск развития побочных эффектов;

- неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) с интермиттирующим положительным давлением улучшает газовый состав крови и рН, снижает госпитальную смертность, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и продолжительность госпитального лечения (уровень доказательности А).

Схема лечения больных с ХОБЛ при стабильном течении приведена в таблице.

### Тактика ведения больных с обострением ХОБЛ

При легком обострении заболевания возникает необходимость в изменении (увеличение дозы и/или кратности приема) привычной бронхолитической терапии, нередко пациент за медицинской помощью не обращается. Если обострение ХОБЛ имеет бактериальную природу, показано назначение амоксициллина или макролидов (азитромицина, кларитромицина).

При среднетяжелом обострении наряду с усилением терапии, требуется врачебная оценка клинической ситуации. В случае бактериальной природы обострения назначаются амоксицилина/клавуланат или цефалоспорины II и III генераций (цефуроксима аксетил, цефотаксим, цефтриаксон), или респираторные фторхинолоны (*левофлоксацин*, таваник, моксифлоксацин). Длительность лечения антибактериальными препаратами должна быть не менее 10 дней.

В случае тяжелого обострения ХОБЛ необходима госпитализация больного.

Одним из основных принципов лечения обострения ХОБЛ является интенсификация бронхолитической терапии (*уровень доказательности А*). Усиление бронхолитической терапии достигается увеличением доз и модификацией способов доставки ЛС. Бронходилататоры занимают центральное место в симптоматической терапии при обострении ХОБЛ (*уровень доказательности А*).

В качестве бронхолитической терапии при обострении тяжелой ХОБЛ рекомендуется назначение небулизированных растворов  $\beta_2$ -агонистов короткого действия или их комбинации с М-холинолитиками (*уровень доказательности А*).

При тяжелом обострении ХОБЛ установлены преимущества ингаляций растворов ЛС через небулайзер по сравнению с ингаляциями дозированных аэрозолей. Режим больших доз бронхолитиков способен принести существенный положительный эффект при острой дыхательной недостаточности (ОДН). Для уточнения необходимости небулайзерной терапии необходим мониторинг пикфлоуметрии на протяжении 2-х недель лечения. При значительном улучшении ПС выд может быть рекомендовано продолжение небулайзерной терапии [12].

При лечении тяжелых больных с наличием полиорганной патологии, тахикардии, гипоксемии возрастает роль антихолинергических препаратов. Ипратропиум бромид назначается как в качестве монотерапии, так и в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами. Более выраженное и быстрое субъективное улучшение достигается при применении небулизированного раствора фиксированного состава фенотерола и ипратропиума бромида (беродуала).

Назначению теофиллина должно предшествовать применение максимальных доз бронхолитиков, назначаемых через небулайзер или спейсер. Ввиду многообразия нежелательных реакций лекарственных средств (НЛР) применение теофиллина требует определенной осторожности. В то же время, при невозможности, по разным причинам, использования ингаляционных форм ЛС, возможно назначение препа-

ратов теофиллина. При назначении теофиллина следует иметь ввиду, что в контролируемых исследованиях эффективность данного ЛС у больных с обострением ХОБЛ оказалась недостаточно высокой, а в ряде случаев лечение сопровождалось НЛР, такими как гипоксемия.

Назначению теофиллина должно предшествовать применение максимальных доз бронхолитиков, назначаемых через небулайзер или спейсер. Ввиду многообразия НЛР применение теофиллина требует определенной осторожности. В то же время, при невозможности, по разным причинам, использования ингаляционных форм ЛС, возможно назначение препаратов теофиллина. При назначении теофиллина следует иметь ввиду, что в контролируемых исследованиях эффективность данного ЛС у больных с обострением ХОБЛ оказалась недостаточно высокой, а в ряде случаев лечение сопровождалось НЛР, такими как гипоксемия.

Учитывая гетерогенность больных, переносящих обострение ХОБЛ, целесообразно выделять отдельные группы пациентов, для каждой из которых наиболее прогнозируем перечень вероятных возбудителей и распространенность антибиотикоустойчивых штаммов.

Всем больным с тяжелой и крайне тяжелой стадиями ХОБЛ, при обострении заболевания с развитием ОДН, должно быть назначено антибактериальное лечение. Респираторные фторхинолоны, ципрофлоксацин, амоксициллина/клавуланат или цефалоспорины III генераций в т.ч. с антисинегнойной активностью рекомендуются, как терапия первой линии у этой категории пациентов.

Выбор антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ представлен в табл 2.

#### **Показания для госпитализации больных с обострением ХОБЛ:**

- усиление клинических симптомов, например, внезапное развитие одышки в покое;
- исходно тяжелое течение ХОБЛ, в т.ч. у больных длительно принимающих ГКС;
- появление новых симптомов, характеризующих степень выраженности ДН и сердечной недостаточности (СН) (цианоз, периферические отеки);
- отсутствие положительной динамики от амбулаторного лечения или ухудшение состояния на фоне лечения;
- тяжелые сопутствующие заболевания;
- впервые возникшее нарушение сердечного ритма;
- диагностические сложности;
- пожилой возраст;
- невозможность лечения в домашних условиях.

**Показания для госпитализации больных с обострением ХОБЛ в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ):**

1. Тахипноэ - частота дыхания (ЧД)  $\geq 30$ /мин или брадипноэ (ЧД  $< 12$ / мин).
2. Тахипноэ (ЧД 23-25/ мин) в сочетании с одним из ниже перечисленных симптомов, параметров:
  - а) ослабленное ("ватное") дыхание,
  - б) признаки утомления дыхательных мышц (абдоминальный парадокс, альтернирующее дыхание, участие вспомогательных мышц в акте дыхания),
  - в) гиперкапния ( $\text{PaCO}_2 > 45$  мм рт.ст.) и/или гипоксемия ( $\text{PaO}_2 < 55$  мм рт.ст.), респираторный ацидоз ( $\text{pH} < 7,3$ ),
  - г)  $\text{PaO}_2 < 6,7$  кПа ( $< 50$  мм.рт.ст.),  $\text{PaCO}_2 > 9,3$  кПа ( $> 70$  мм.рт.ст.), и  $\text{pH} < 7,30$  говорит об угрожающем жизни эпизоде требующем постоянного мониторинга и лечения,
  - д) полицитемия,
  - е) застойная сердечная недостаточность.
3. Нарушение сознания.

**Стандарт лабораторного контроля и инструментального мониторинга:**

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мокроты.
3. Бактериоскопическое исследование мокроты.
4. Бактериологическое исследование мокроты (по показаниям).
5. Электрокардиография (ЭКГ).
6. Рентгенография органов грудной клетки.
7. Мониторирование водно-солевого баланса.

8. Общий белок.
9. Газы артериальной крови и кислотно-щелочное равновесие (КЩС).
10. Пульсоксиметрия.
11. Спирометрия.

**Критерии возможной выписки из стационара при обострении ХОБЛ**

- потребность в ингаляционных  $\beta_2$ -агонистах короткого действия не более, чем через 4-6 часов;
- стабильное состояние больного в последние 24 часа;
- стабильные показатели газов крови или насыщение крови кислородом ( $\text{SatO}_2$ ) в последние 24 часа;
- пациент способен передвигаться в пределах палаты, самостоятельно принимать пищу и спать без частых приступов одышки;
- пациент и члены семьи полностью понимают необходимые режимы терапии;
- обеспечены необходимые условия домашнего наблюдения и ухода.

Перед выпиской обсуждаются меры по профилактике обострения заболевания, уделяя особенное внимание вакцинации против гриппа, знанию и пониманию назначенной терапии, включая технику ингаляций, умение оценить симптомы, свидетельствующие об обострении. Необходимо продолжать лечение, снижающее частоту обострений. При сохраняющейся нетрудоспособности обсуждаются социальные проблемы. Лечение после выписки из стационара включает отказ от курения, мониторинг спирометрических показателей и эффективности лечения.

Таблица 1. Схема лечения больных на различных стадиях ХОБЛ вне обострения, GOLD, 2003 [1] с дополнениями

Стадия I: легкая	Стадия II: среднетяжелая	Стадия III: тяжелая	Стадия IV: крайне тяжелая
Исключение факторов риска. Вакцинация противогриппозной вакциной. Ингаляционные бронходилататоры короткого действия по необходимости			
Не показано	<ul style="list-style-type: none"> <li>• регулярный прием М-холинолитиков короткого или длительного действия <math>\pm</math> ингаляционные <math>\beta_2</math>-аг. длительного действия <math>\pm</math> теofilлины длительного действия</li> <li>• фиксированная комбинация М-холинолитика + <math>\beta_2</math>-аг. короткого действия <math>\pm</math> теofilлины длительного действия</li> <li>• ингаляционные <math>\beta_2</math>-аг. длительного действия <math>\pm</math> теofilлины длительного действия</li> <li>• реабилитационные мероприятия</li> </ul>		
Не показано	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИКС – при ежегодных или более частых обострениях за последние три года;</li> <li>• комбинированные препараты (ИКС+<math>\beta_2</math>-аг. длительного действия) – показания те же, что и для ИКС;</li> <li>• реабилитационные мероприятия.</li> </ul>		
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• длительная <math>\text{O}_2</math> терапия при хронической ДН (более 15 часов в сутки)</li> <li>• определение показаний для хирургического лечения буллезной эмфиземы.</li> </ul>

Таблица 2. Антибактериальная терапия обострения ХОБЛ

Определение	Основные возбудители	Антибактериальная терапия	
		ЛС выбора (один из перечисленных препаратов)	Альтернативные ЛС (один из перечисленных препаратов)
<b>Простое (неосложненное) обострение ХОБЛ</b>			
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты	<i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> Возможна резистентность к $\beta$ -лактамам	Внутри 7–14 сут: амоксициллин 0,5–1,0 г 3 р/сут	Внутри 3 сут азитромицин по 500 мг 1 р/сут. Внутри 7–14 сут: амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут. цефуроксима аксетил 750 мг 2 р/сут Внутри 7–10 сут: кларитромицин СР по 500 мг 1 р/сут, кларитромицин по 500 мг 2 р/сут, левофлоксацин («Таваник») по 500 мг 1 р/сут, моксифлоксацин по 400 мг 1 р/сут.
<b>Осложненное обострение ХОБЛ</b>			
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты. Частые обострения > 4/год Возраст >65 лет ОФВ <sub>1</sub> <50%	<i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> Вероятна резистентность к $\beta$ -лактамам	В/венно 3–4 сут амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3р/сут затем внутри 7–10 сут: амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут или 7–14 сут: левофлоксацин («Таваник») по 500 мг 1 р/сут; моксифлоксацин по 400 мг 1 р/сут. В/в 3–4 сут: цефотаксим по 1,0 г 3 р/сут; цефтриаксон по 2,0 г 1 р/сут, затем внутри 7–10 сут: цефуроксима аксетил 750 мг 2 р/сут; цефиксим 400 мг 1 р/сут; ципрофлоксацин по 400 мг 2–3 р/сут.	

## Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD website (www.goldcopd.com). Date update: 1 June 2003.
- Canadian Thoracic Society COPD Guidelines: Summary of highlights for family doctors, 2003. Can. Respir. J. 2003; 10 (4): 183–185.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Workshop Report. 2001 (National Institutes of Health Publ. № 2701, April 2001). Bethesda 2001: 1–96.
- Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика ХОБЛ, вызванной курением табака. Методические рекомендации. М.; 2002.
- Samet J., Utell M.J. Ambient air pollution. In: Rosenstock L., Cullen M. eds. Textbook of occupational and environmental medicine. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994: 53–60.
- Mahler D.A., Wire P., Horstman D., Chang C.N., Yates J., Fischer T. 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): 1084–1094.
- Jones P.W., Willits L.R., Burge P.S., Calverley P.M. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Eur. Respir. J. 2003; 21: 68–73.
- Calverley P., Pauwels R., Vestbo J., Pride N., Gulsvik A. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 449–456.
- Szafranski W., Cukier A., Ramirez A., Menga G., Sansores R., Nahabedian S. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 74–81.
- Nichol K.L., Margolis K.L., Wuorenma J., Von Stenberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 778–784.
- Geddes D., Davies M., Koyama H. et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 239–245.
- Tashkin D.P., Bleecker E., Braun S. et al. Results of multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. Am. J. Med. 1996; 100: 62–69.