

## Современные положения по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких

Лещенко И.В.

ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Росздрава,  
МО "Новая больница", Екатеринбург

В докладах рабочей группы экспертов Всемирной организации здравоохранения и Национального Института Сердце, Легкие и Кровь "Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких" (Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease - GOLD) [1, 2], опубликованных в 2001 и 2003 гг, и практического руководства для врачей Российского респираторного общества "Хроническая обструктивная болезнь легких" [3] указано, что отличительной особенностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является прогрессирующее течение заболевания с частично обратимой бронхиальной обструкцией, возникающая под воздействием различных факторов риска, главным из которых является курение, протекающее с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы. "Золотым стандартом" в диагностике ХОБЛ является спирометрическое исследование, в котором ведущая роль принадлежит отношению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (ОФV<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) [1-3]. Авторы многочисленных международных и отечественных публикаций справедливо считают бронходилататоры препаратами первой линии для лечения больных с ХОБЛ [1-4]. Во время ремиссии ХОБЛ предпочтение отдается пролонгированным бронхолитикам, которые назначаются больным, начиная со II стадии заболевания (среднетяжелое течение). При обострении ХОБЛ рекомендуются применение бронходилататоров короткого действия независимо от стадии болезни. Что же касается

применения ингаляционных глюкокортико-стероидов (иГКС) у больных ХОБЛ, то до настоящего времени на страницах различных клинических рекомендаций посвященных ХОБЛ, нет единого мнения по поводу показаний к назначению иГКС и оценки их эффективности [1-4].

В 2004 году опубликованы руководство Британского торакального общества по ХОБЛ [4] и совместные рекомендации Европейского респираторного общества (European Respiratory Society - ERS) и Американского торакального общества (American Thoracic Society - ATS) под названием "Стандарты для диагностики и лечения ХОБЛ" [5, 6]. В настоящее время готовится к изданию новые национальные клинические рекомендации по ХОБЛ.

### Вопросы эпидемиологии ХОБЛ

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

*Лещенко Игорь Викторович - д.м.н., профессор кафедры туберкулеза с курсом пульмонологии Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург*

Уровень смертности при ХОБЛ очень низкий у людей младше 45 лет и существенно увеличивается с возрастом. Смертность при ХОБЛ занимает 4-е место в мире, к 2020 году ожидается, что она будет находиться на 3-м месте [11]. Существенные изменения произошли в уровне смертности за последние 20 лет среди женщин: смертность увеличилась с 20,1 на 100 тыс. населения в 1980 году до 56,7 на 100 тыс. в 2000 году. За эти же годы уровень смертности среди мужчин увеличился с 73,0 на 100 тыс. населения до 82,6 на 100 тыс. [8]. В экономически развитых странах материальные расходы на ХОБЛ превышают затраты на бронхиальную астму (БА), 75% из которых приходится на расходы, связанные с госпитализацией при обострении ХОБЛ [12].

### Диагностика и классификация ХОБЛ

Клинико-анамнестическими признаками ХОБЛ являются следующие симптомы:

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

Наиболее важным диагностическим признаком ХОБЛ является не полностью обратимое ограничение воздушного потока. У больных старше 35 лет с выше перечисленными симптомами необходимо проведение спирометрии с бронхолитическим тестом, где отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  менее 70% после применения бронхолитика короткого действия свидетельствует о наличии у больного ХОБЛ [6-8]. Эксперты рекомендаций ERS/ATS приводят спирометрическую классификацию ХОБЛ [5], которая дает четкие понятия о тяжести болезни. Авторы цитируемого документа полагают, что в дополнение к контролю за показателем  $ОФВ_1$ , необходимо контролировать индекс массы тела (ИМТ) и характер одышки. ИМТ рассчитывается делением массы тела в кг на рост в м<sup>2</sup>. ИМТ менее 21 кг/м<sup>2</sup> повышает риск смертности.

В таблице 1 приведена классификация степени тяжести ХОБЛ по данным спирометрии. Обращает внимание, что эксперты рекомендаций ERS/ATS по ХОБЛ справедливо считают характерным для ХОБЛ только постбронходилатационное снижение соотношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  менее 70%.

Наиболее важным вопросом дифференциальной диагностики у больных с ХОБЛ является дифференциальная диагностика ХОБЛ с бронхиальной астмой (БА), которые подробно освещались в руководствах по ХОБЛ [1-6]. Одним из ведущих дифференциально-диагно-

Таблица 1. Шкала одышки (Medical Research Council Dyspnea Scale) [13]:

- |   |   |
|---|---|
| 0 | - одышка возникает только при чрезмерных физических нагрузках;  |
| 1 | - отмечаются короткие эпизоды одышки при подъеме на гору или при быстрой ходьбе;  |
| 2 | - одышка заставляет идти медленнее других людей одного возраста или заставляет делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной местности; |
| 3 | - одышка заставляет остановиться при ходьбе на 100 м или через несколько минут подъема;   |
| 4 | - одышка возникает при одевании и раздевании и делает невозможным выход из дома   |

стических признаков ХОБЛ и БА является обратимость бронхиальной обструкции. Известно, что у больных ХОБЛ после приема бронхолитика прирост  $КФВ_1$  составляет  $\leq 12\%$  и  $\leq 200$  мл от исходного, а у пациентов с бронхиальной астмой он, как правило, превышает 15% и 200 мл [1-3]. Помощь в сомнительных случаях диагностики ХОБЛ и БА могут оказать следующие признаки, идентифицирующие БА [4]:

- увеличение  $ОФВ_1$  больше, чем на 400 мл в ответ на ингаляцию бронходилататором короткого действия, или
- увеличение  $ОФВ_1$  больше, чем на 400 мл через 2 недели лечения преднизолоном 30 мг в сутки в течение 2-х недель.

У больных с ХОБЛ показатели  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , в результате лечения не достигают нормальных величин.

### Лечение больных ХОБЛ вне обострения

В рекомендациях экспертов ERS/ATS подчеркивается, что развитие ХОБЛ можно предупредить и в результате лечения, возможно, добиться снижения темпов прогрессирования заболевания [5, 6].

#### Бронхолитические средства

В декларативных документах по ХОБЛ подтверждается ведущее значение бронхорасширяющих препаратов в лечении больных ХОБЛ, назначаемых по потребности или регулярно, для профилактики или уменьшения симптомов заболевания. Эксперты рекомендаций ERS/ATS подчеркивают, что, несмотря на различия в механизме действия бронходилататоров, самым важным является их способность вызывать расслабление мускулатуры

бронхов и способствовать прохождению воздуха в легкие [5, 6]. Увеличение значения  $ОФВ_1$  может быть незначительным, но это сопровождается увеличением объема легких с уменьшением остаточного объема легких, что приводит к отсутствию развития приступа во время физической нагрузки. Разница в значениях ЖЕЛ может существенно влиять на повышение переносимости физических нагрузок [14, 15]. Этот эффект наблюдается, когда спирометрические показатели больше средних значений.

Во всех опубликованных руководствах, посвященных ХОБЛ, антихолинергические препараты (АХП) признаны средствами выбора для лечения данного заболевания [1-5], так как единственным обратимым компонентом бронхиальной обструкции при ХОБЛ является холинергический тонус. Напомним, что в норме бронхи находятся под влиянием определенного парасимпатического тонуса, что выражается в их небольшом сужении, при этом проходимость бронхов не нарушается. При ХОБЛ бронхи изначально анатомически сужены, поэтому, за счет изменения геометрии дыхательных путей, холинергический тонус, имеет важное значение для их проходимости. У больных ХОБЛ холинергический тонус увеличивает обструкцию изначально суженных бронхов, поэтому, назначение АХП оказывает более выраженное воздействие на анатомически измененные бронхи, чем на нормальные. Ингаляционные АХП: ипратропиум бромид (ИБ) и тиотропиум бромид (ТБ), воздействуя на три типа мускариновых рецепторов, вызывают блокаду  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторов и бронходилатацию, напротив же блокада  $M_2$ -рецепторов, сопровождающаяся усилением высвобождения ацетилхолина, вызывает противоположный эффект. Неодинаковые периоды полудиссоциации (время, за которое половина препарата отделяется от рецептора) ТБ и ИБ от различных типов мускариновых рецепторов свидетельствуют о кинетической селективности тиотропия [16]. Авторами показано, что ТБ примерно в 100 раз медленнее отделяется от  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторов, чем ИБ [16, 17]. Отделение как ТБ, так и ИБ от  $M_2$ -рецепторов происходит быстрее, чем от  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторов. Для обоих препаратов периоды полудиссоциации распределяются следующим образом:  $M_3$   $M_1$   $M_2$ . Более длительное действие ТБ по сравнению с ИБ связано с его более медленным отделением от  $M_3$ -рецепторов. Благодаря этому ТБ обладает бронхорасширяющим действием до 36 часов, что делает его идеальным препаратом для применения один раз в сутки [18]. Мускариновые рецепторы могут быть вовлечены в воспалительный от-

вет ХОБЛ. АХП предотвращают влияние ацетилхолина на высвобождение лейкотриена  $B_4$  и могут уменьшать активность нейтрофилов при ХОБЛ [19]. Преимущественное влияние ТБ на  $M_3$ -рецепторы, возможно, обеспечивает его дополнительное небронхорасширяющее действие и является одним из механизмов снижения числа обострений ХОБЛ при длительном его применении. Помимо бронхолитического действия у больных ХОБЛ, доказано, что длительное и регулярное лечение ТБ приводит к стабильному сокращению феномена легочной гиперинфляции и поэтому, уменьшению одышки и повышению физической работоспособности [20, 21]. Исследования последних лет, посвященные изучению ТБ при ХОБЛ позволили установить ряд новых свойств препарата, обеспечивающих его дополнительные преимущества по сравнению с другими лекарственными средствами, применяющимися для лечения больных ХОБЛ. Показано, что длительная терапия ТБ приводит к достоверно большему уменьшению числа, тяжести и длительности обострений у больных ХОБЛ по сравнению с длительной терапией иГКС и позволяет продлить время до первого обострения. Сокращение числа, тяжести и длительности обострений у больных ХОБЛ, лечившихся ТБ, приводит к достоверному уменьшению потребности в антибиотиках и системных глюкокортикостероидов (ГКС) по сравнению с группой пациентов ХОБЛ, пользующихся иГКС [22, 23].

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

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

К другим незначительным побочным эффектам относятся:

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

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

Известно четыре 1-годичных и два 6-месячных двойных слепых, контролируемых исследования. ТБ 18 мкг один раз в день (через сухой порошок капсульный ингалятор "ХандиХалер®") сравнивали с плацебо [17] (обычное лечение, кроме других холинолитиков), ИБ 40 мкг 4 раза в день [24] и сальметеролом 50 мкг 2 раза в день [25, 26]. В

Таблица 1. Классификация степени тяжести ХОБЛ по данным спирометрии

Степень тяжести	Постбронходилатационное соотношение ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub> в %
В группе риска находятся пациенты, кто курит или курил когда-то, у кого имеется кашлевой синдром, отделяется мокрота и есть одышка или имеющие факторы риска болезни в анамнезе	> 0,7	≥ 80%
Легкая степень тяжести	≤ 0,7	≥ 80%
Средняя степень тяжести	≤ 0,7	От 50 до 80 %
Тяжелая	≤ 0,7	От 30 до 50%
Крайне тяжелая	≤ 0,7	< 30 %

ходе этих исследований, которые цитировались ранее в отечественной литературе [27, 28], доказано превосходство ТБ по сравнению с плацебо, ИБ и сальметеролом во влиянии на клинические симптомы, показатели спирометрии и качества жизни у больных ХОБЛ. Обращается внимание, что АХП могут улучшать дыхательную функцию в течение 3 месячного периода по сравнению с плацебо [29].

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

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

В таблице 2 представлены данные об эффективности бронхолитической лекарственной терапии и иГКС при ХОБЛ: b<sub>2</sub>-агонистов короткого действия (b<sub>2</sub>-аг. кд), ИБ, b<sub>2</sub>-агонистов длительного действия (b<sub>2</sub>-аг. д.д.), ТБ, теофиллинов (Т). Эффективность оценивалась по уровням доказательности (по GxLK): А, В, С, К [1]. Из таблицы 2 следует, что у больных ХОБЛ бронходилататоры длительного действия по сравнению бронходилататорами короткого действия и иГКС оказывают более доказанное позитивное влияние на одышку и ЖЕЛ, что подчеркивает исключительно важное значение пролонгированных бронхолитиков, как препаратов первой линии, для лечения больных со стабильным течением ХОБЛ.

В случаях недостаточного контроля над течением болезни рекомендуется комбини-

рованное лечение бронхолитиками, которое может назначаться больным со стабильным течением ХОБЛ, начиная со средней степени тяжести (II стадия) [1-6]. Обосновано, что комбинация b<sub>2</sub>-аг. д.д. и ИБ ведет к уменьшению количества обострений по сравнению с монотерапией [32]. Наиболее оптимальной представляется комбинация ТБ и формотерола. В настоящее время пока имеются единичные исследования, которые свидетельствуют о преимуществе комбинированного применения ТБ и формотерола, по сравнению монотерапией каждым из этих препаратов [33]. Заслуживает внимания форма доставки формотерола при помощи ингаляционного устройства "Аэролайзер" - ингалятор низкого сопротивления, обеспечивающего достоверный бронхолитический эффект при минимальной мощности вдоха 10-25 л/мин, особенно актуального у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ. В работе Zuwallack R.L. с соавт. [34] установлено, что комбинация b<sub>2</sub>-аг. д.д. и теофиллина приводит к значительным позитивным изменениям в спирографии по сравнению с каждым из них в отдельности. Добавление бронходилататоров длительного действия с одним механизмом действия к регулярной терапии бронходилататором длительного действия с другим механизмом действия способствует улучшению течения ХОБЛ.

Бронхолитическая терапия через небулайзер на дому проводится при необходимости назначения высоких доз бронхолитиков (тяжелое состояние больного), при отсутствии необходимого сотрудничества с больным, невозможности применения дозированных аэрозолей, при субъективном предпочтении больным небулайзера. При стабильном состоянии больного не доказано преимущества между бронхолитической терапией небулизированными растворами и дозированными аэрозолями. Для уточнения необходимости ингаляционной небулайзерной терапии необходим

Таблица 2. Эффективность бронхолитической терапии и иГКС при ХОБЛ

	ОФВ <sub>1</sub>	ЖЕЛ	Одышка	Качество жизни	Обострение	Способность выполнять физическую нагрузку	Прогрессирующее снижение ОФВ <sub>1</sub>	Смертность	Побочные эффекты
$\beta_2$ -аг. кд.	Да (А*)	Да (В)	Да (А)	Данных нет	Данных нет	Да (В)	Данных нет	Данных нет	Иногда
ИБ	Да (А)	Да (В)	Да (А)	Нет (В)	ДА (В)	ДА (В)	Нет	Данных нет	Иногда
$\beta_2$ -аг. дд.	ДА (А)	Да (А)	Да (А)	ДА (А)	Да (А)	ДА (В)	Нет	Данных нет	Редко
ТБ	Да (А)	Да (А)	Да (А)	Да (А)	Да (А)	ДА (В)	Данных нет	Данных нет	Редко
иГКС	Да (А)	Данных нет	Да (В)	ДА (А)	Да (А)	Данных нет	Нет	Данных нет	Иногда
Т	Да (А)	Да (В)	Да (А)	Да (В)	Данных нет	Да (В)	Данных нет	Данных нет	Выражены

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

мониторинг пикфлоуметрии в течение 2 недель с продолжением небулайзерной терапии при наличии значительного улучшения показателей [35].

#### Ингаляционные глюкокортикостероиды

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

По мнению экспертов документа ERS/ATS ингаляционная терапия ГКС рассматривается в качестве дополнения к применяемым регулярно бронхолитическим препаратам длительного действия и показана больным с ОФВ<sub>1</sub> менее 50% от должного (тяжелое/ крайне тяжелое течение ХОБЛ), повторными обострениями заболеваниями, требующие приема хотя бы 1 раз в год антибиотиков и оральных ГКС и ухудшением самочувствия [39]. При назначении иГКС, необходимо убедиться, что пациент способен правильно пользоваться ингаляторами. По возможности необходимо рекомендовать комбинированную ингаляционную терапию.

Эффективность комбинированной терапии иГКС и бронходилататорами длительного действия установлена неоднократно в виде уменьшения симптомов заболевания и улучшение функции легких. Наилучший эффект развивался у больных с ОФВ<sub>1</sub> менее 50% и поэтому были сделаны выводы, что комбинированная терапия в данном случае наиболее лучший и оптимальный способ лечения, в сравнении с монотерапией [40-43].

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

Комментируя схемы лекарственной терапии ХОБЛ, обращает внимание, что ингаляционные длительно действующие бронхолитики, в частности, ТБ составляют основу лечения больных ХОБЛ со среднетяжелым и

тяжелым течением. Среди короткодействующих бронхолитиков, рекомендуемых к применению "по требованию", фиксированная комбинация  $b_2$ -аг. к.д. и ИБ (беродуал), обладая потенцирующим бронхолитическим действием, может применяться чаще других ситуационных бронхолитиков. Высокая клиническая и фармакоэкономическая эффективность применения комбинации  $b_2$ -аг. к.д. и ИБ доказана ранее в собственных исследованиях, в работах отечественных и зарубежных авторов [44-48].

Оценка эффективности терапии и качества жизни пациента:

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

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

**Некоторые другие лекарственные средства**  
Муколитическая/антиоксидантная терапия занимает более скромное место в лечении больных ХОБЛ, по сравнению с бронхолитическими и кортикостероидными препаратами. Регулярное использование этих препаратов существенно не влияет на легочную функцию. В Сокрановской библиотеке имеется статья о роли данных лекарственных средств (ЛС) в уменьшении количества обострений ХОБЛ [49]. В большом проспективном исследовании установлено, что применение N-ацетилцистеина способствует снижению числа обострений ХОБЛ [50].

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

### Лечение больных с обострением ХОБЛ

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

Не существует общепринятой классификации обострения ХОБЛ. В рекомендациях

экспертов ERS/ATS предлагается классификация обострения ХОБЛ, основанная на клинических проявлениях эпизодов обострения и их исходах [5, 6]:

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

Факторы риска развития обострения ХОБЛ [5, 6]:

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

Рецидивы обострения ХОБЛ возникают в 21-40% случаев

Факторы риска рецидивирующих обострений ХОБЛ включают [56-61]:

- низкие показатели ОФВ<sub>1</sub>,
- увеличение потребности в бронхолитиках и ГКС,
- предыдущие обострения ХОБЛ (более 3-х в течение последних 2-х лет),
- ранее проводимая антибактериальная терапия (преимущественно ампициллином),
- наличие сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, коронарная недостаточность, почечная или/ и печеночная недостаточность).

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

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

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

Лечение больных с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях (степень 1) [1-6].

1. Образование больных. Необходимо

Таблица 4. Медикаментозные схемы лечения больных ХОБЛ вне обострения заболевания [5, 6] с дополнениями

Степень тяжести	Лекарственные средства
Легкое течение	$\beta_2$ -аг. к.д. или ИБ, или фиксированная комбинация $\beta_2$ -аг. к.д. и ИБ («по требованию»)
Средне-тяжелое течение	ТБ + $\beta_2$ -аг. к.д. («по требованию») или $\beta_2$ -аг. д.д. + ИБ. или фиксированная комбинация $\beta_2$ -аг. к.д. и ИБ («по требованию») или ТБ + $\beta_2$ -аг. д.д. + фиксированная комбинация $\beta_2$ -аг. к.д. и ИБ («по требованию»). ТБ + $\beta_2$ -аг. д.д. + Т + фиксированная комбинация $\beta_2$ -аг. к.д. и ИБ («по требованию»).
Тяжелое и крайне тяжелое течение	ТБ + $\beta_2$ -аг. д.д. ± Т + иГКС + фиксированная комбинация $\beta_2$ -аг. к.д. и ИБ («по требованию») или ТБ ± Т + фиксированная комбинация иГКС и $\beta_2$ -аг. д.д. + фиксированная комбинация $\beta_2$ -аг. к.д. + ИБ («по требованию»).

проверить технику применения ингаляторов и спейсера.

2. Применение  $\beta_2$ -аг. к.д. и/или ИБ, и/или фиксированная комбинация  $\beta_2$ -аг. к.д. и ИБ при помощи спейсера 2-4 дозы или небулайзера 2 мл "по требованию";

· если больной не получал ранее, обсудить вопрос о назначении  $\beta_2$ -аг. д.д. (предпочтение отдается формотеролу - прим. автора) [62, 63].

3. Кортикостероиды (доза может изменяться):

· преднизолон 30-40 мг/сут внутрь в течение 10-14 дней [64, 65];

· обсудить возможность назначения иГКС [66] (в зависимости от тяжести течения ХОБЛ - прим. автора).

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

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

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

Существует всего несколько клинических исследований, в которых авторы пытались объективно оценить критерии госпитализации больных с обострением ХОБЛ. Основными

показаниями к госпитализации являются тяжелая гипоксемия и гиперкапния. К группе высокого риска для госпитализации относятся предыдущие вызовы СМП в течение 7 дней, количество доз небулизированных бронхолитиков, использование дома ингаляций кислорода, прием аминофиллина, ГКС, антибиотиков [73, 74].

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

· больные с высоким риском и тяжелыми сопутствующими заболеваниями (пневмония, аритмия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная и/или печеночная недостаточность);

· резистентность к ранее проводимой амбулаторной терапии:

· усиление одышки;

· нарушение сна из-за усиления симптомов;

· гипоксемия;

· гиперкапния;

· нарушение сознания;

· невозможность пациентом обслуживать себя;

· неуточненный диагноз.

Лечение госпитализированных больных с обострением ХОБЛ (ступень 2) [1-6]:

1. Бронходилататоры:  $\beta_2$ -аг. к.д. и/или ИБ, и/или фиксированная комбинация  $\beta_2$ -аг. к.д. и ИБ при помощи спейсера 2-4 дозы или небулайзера 2 мл "по требованию" [62, 63].

2. Ингаляции кислорода, если насыщение крови кислородом (Satk2) менее 90%.

3. Кортикостероиды:

· преднизолон 30-40 мг/сут внутрь в течение 10-14 дней [64, 65];

· при невозможности приема ГКС внутрь, назначается эквивалентная доза ГКС внутривенно до 14 дней;

· возможно назначение иГКС через

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

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

Примечание: +: маловероятно; ++: вероятно; +++: очень вероятно; #: сопутствующие заболевания, которые усугубляют обострение ХОБЛ (ИБС, сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная или (и) печеночная недостаточность); : анализы крови включают клинический анализ, определение электролитов, почечные и печеночные пробы; \*: определяется, если больной принимает теобифиллины, варфарин, карбамазепим, дигоксин; §: определяется, если больной принимает антибиотики.

дозированный ингалятор или небулайзер [66].

4. Антибиотики могут быть использованы у больных при появлении гнойной мокроты и/или увеличении ее количества. [54, 56, 67, 68]. Рекомендуется выбор антибиотиков основывать на результатах локальных бактериологических данных.

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

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

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

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

· прогрессирующее снижение  $PaO_2$  (менее 55 мм рт.ст.), повышение  $Pa-CO_2$  (более 45 мм рт.ст.), несмотря на оксигенотерапию.

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

1. Оксигенотерапия.
2. Вентиляционная поддержка (инвазивная или неинвазивная).
3. Бронходилататоры:  $b_2$ -аг. кд. и/или ИБ, и/или фиксированная комбинация  $b_2$ -аг. кд. и ИБ при помощи спейсера 2-4 дозы или через небулайзер 2 мл каждые 2-4 часа.
4. Возможно применение  $b_2$ -аг. дд. (предпочтение отдается формотеролу - прим. автора).
5. Кортикостероиды:
  - преднизолон 30-40 мг/сут внутрь в течение 10-14 дней [64, 65];
  - при невозможности приема ГКС внутрь, назначается эквивалентная доза ГКС внутривенно до 14 дней;
  - возможно назначение иГКС через дозированный ингалятор или небулайзер [66].
6. Антибиотики. Рекомендуется выбор антибиотиков основывать на результатах локальных бактериологических данных.

Применяются амоксициллина/клавуланат

[70], респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) [71, 72].

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

Обращает внимание, что в отличие от Федеральной программы по ХОБЛ [3], в схемах антибактериальной терапии больных с обострением ХОБЛ госпитализированных в стационар и в ОРИТ, отсутствуют цефалоспорины II-III генераций, за исключением цефалоспоринов с антисинегнойной активностью [5, 6]. По нашему мнению, основанием для исключения цефалоспоринов II-III генераций из протокола лечения больных с обострением ХОБЛ в стационаре и ОРИТ послужили следующие обстоятельства: *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы, являются одними из наиболее частых причин бактериального воспаления у больных с ХОБЛ. Клавулановая кислота (клавуланат), входящая в состав амоксициллина/клавуланата, в отличие от цефалоспоринов, инактивирует  $\beta$ -лактамазы, восстанавливает природную активность пенициллинов против большинства стафилококков, грамотрицательных бактерий, неспорообразующих анаэробов, а также расширяет их антимикробный спектр за счет антибактериального действия на грамотрицательные бактерии, которые обладают природной устойчивостью к пенициллинам.

#### Вентиляционная поддержка:

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

Показания для неинвазивной искусственной вентиляции легких [1-6]:

1. Тяжелая одышка с участием вспомогательных мышц и парадоксальными движениями передней грудной стенки.

2. Частота дыхания 25/мин.

3. Ацидоз (рН 7,3-7,35) и гиперкапния ( $\text{PaCO}_2$  45-60 мм рт.ст.).

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

1. Неэффективность НИВЛ или отказ больного от НИВЛ.

2. Остановка дыхания, нарушение сознания.

3. Тяжелая одышка с участием вспомо-

гательных мышц и парадоксальными движениями передней грудной стенки.

4. Частота дыхания 35/мин.

5. Тяжелая гипоксемия ( $\text{PaO}_2 < 40$  мм рт.ст.).

6. Тяжелый ацидоз (рН < 7,25) и гиперкапния ( $\text{PaCO}_2$  60 мм рт.ст.).

7. Гипотония, нарушения сердечного ритма.

8. Наличие осложнений (тяжелая пневмония, обширный пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии).

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

- возвращение симптомов заболевания к исходным симптомам вне обострения (включая нормальный образ жизни);

- стабильные показатели гемодинамики;

- нормализация оксигенации крови;

- минимальная суточная потребность в короткодействующих бронхолитиках "по требованию";

- способность пациентов долечиваться амбулаторно;

- пациенты способны спать и принимать пищу без одышки;

- прекращенная парентеральная терапия в течение 12-24 часов;

- пациент понимает и может самостоятельно продолжать лечение;

- у пациента имеются условия для дальнейшего наблюдения и лечения дома.

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

- оценка изменения симптомов заболевания;

- оценка необходимости в кислородотерапии;

- дополнительное обследование, если в предыдущий раз были выявлены какие-то нарушения или отклонения;

- дополнительное разъяснение различных методов лечения.

#### Профилактика обострения ХОБЛ

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

## Литература

1. Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; NIH Publication No. 2701: 1-100.
2. Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, update 2003 ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. (Федеральная программа). Практическое руководство для врачей. Издание 2-е переработанное и дополненное/ Под ред. А.Г. Чучалина М.; 2004.
4. NICE Guideline №12. Chronic obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Thorax 2004; 59 (Suppl 1): 1-232.
5. Chronic obstructive Pulmonary Disease. Guideline ATS, ERS 2004. [www.thoracic.org/СкПК](http://www.thoracic.org/СкПК).
6. Celli B.R., MacNee W., and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with СкПК: a summary of the ATS/ERS-position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23 (6): 932-46.
7. Mannino K.M., Gagnon R.C., Petty T.L., Lydick E. obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2000; 160: 1683-9.
8. Mannino K.M., Homa K.M., Akinbami L.J., Ford E.S., Redd S.C. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance - United States, 1971-2000. MMWR 2002; 51: 1-16.
9. Vestbo J., Prescott E., Lange P., and the Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and СкПК morbidity. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1530-5.
10. Prescott E., Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54: 737-41.
11. Murray C.J.L., Lopez A.K. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498-4.
12. Sullivan S.K., Ramsey S.K., Lee T.A. The economic burden of СкПК Chest 2000; 117: 5S-9S.
13. Mahler K.A., Rosiello R.A., Harver A., Lentine T., McGovern J.F., Kaubenspeck J.A. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements on respiratory sensation in obstructive airway disease. Am. Respir. Crit. Care Med. 1987; 135: 1229-3.
14. K'Connell K.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 542-49.
15. Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 967-75.
16. Kisse B., Speck G., Rominger K., et al. Tiotropium (Spiriva™): Mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci. 1999; 64: 457-64.
17. Casaburi R., Mahler K.A., Jones P.W., et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2002; 19: 217-24.
18. Kim L.S., Boonyongsunchai P., Webb S., Kavies L., Calverley P.M.A., Costello R.W. Function of pulmonary neuronal m<sup>2</sup> muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1320-1325.
19. Profita M., Giorgi R., Sala A. et al. Muscarinic receptors, leukotriene B<sub>4</sub> production and neutrophilic inflammation in СкПК patients [abstract 264] Eur. Respir. J. 2004; 24 (Suppl. 48): 20s.
20. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in СкПК patients with increased static lung volumes. Chest 2003; 124: 1743-8.
21. K'Connell K.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in СкПК. Eur. Respir. J. 2004; 23: 832-40.
22. Kusser K., Bravo M-L., Iacono P., on Behalf of the MISTRAL Study Group. Tiotropium reduces СкПК exacerbations: the MISTRAL study [abstract 3203]. Eur. Respir. J. 2004; 24 (Suppl. 48): 513s.
23. Kusser K., Bravo M-L., Iacono P., on Behalf of the MISTRAL Study Group. Tiotropium reduces health resource utilization associated with СкПК exacerbations [abstract 3204]. Eur. Respir. J. 2004; 24 (Suppl. 48): 513s.
24. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with СкПК during 1 year's treatment with tiotropium. Eur. Respir. J. 2002; 19: 209-16.
25. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M., et al. Health outcomes following six months' treatment with once-daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with СкПК. Thorax. 2003; 58: 399-404. Konohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.K., et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in СкПК patients treated with tiotropium and salmeterol. Chest 2002; 122: 47-55.
27. Синопальников А.И. Тiotропия бромид - новый антихолинергический препарат длительного действия. Русский медицинский журнал 2003; 22 (194): 1256-1.
28. Фисенко В.П. Тiotропия бромид (Спирива) - новый M-холиноблокатор для лечения хронического обструктивного заболевания легких. Русский медицинский журнал 2003; 22 (194): 1256-1.

- ческих обструктивных болезней легких. Пульмонология 2003; 4: 100-104.
29. Mahler K.A., Konohue J.F., Barbee R.A. et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of CкPK. Chest 1999; 115: 957-65.
  30. Chodosh S., Flanders J. S., Kesten S. et al. Effective delivery of particles with the HandiHaler<sup>®</sup> dry powder inhalation system over a range of Chronic obstructive Pulmonary Disease Severity. J. Aerosol Med. 2001; 14(3): 309-15.
  31. Kahl R., Backer V., Kllgaard B. et al. Assessment of patient performance of the HandiHaler<sup>®</sup> compared with the metered dose inhaler four weeks after instruction. Respir. Med. 2003; 97: 1126-3.
  32. van Noord J.A., de Munck K.R., Bantje T.A., Hop W.C., Akveld M.L., Bommer A.M. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. Eur. Respir. J. 2000; 15: 878-85.
  33. Van Noord J.A., Aumann J., Janssens E. et al. Comparison of once-daily tiotropium, twice-daily formoterol and the free combination once-daily, in patients with CкPK. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: A320.
  34. Zuwallack R.L., Mahler K.A., Reilly K. et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of CкPK. Chest 2001; 119: 1661-70.
  35. Boy J., Kennis J.H., K<sup>®</sup>Kriscoll B.R., Bauer T.T. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. Eur. Respir. J. 2001; 18 (1): 228-42.
  36. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W., Spencer S., Anderson J.A., Maslen T.K. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the IS<sup>®</sup>LKE trial. BMJ 2000; 320: 1297-1303.
  37. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. New Engl. J. Med. 1999; 340: 1948-3.
  38. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. Ibid 2000; 343: 1902-9.
  39. 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 randomized controlled trial. Lancet 1999; 353: 1819-3.
  40. Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 449-56.
  41. Mahler K.A., Wire P., Horstman K. 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): 1084-1.
  42. Lyseng-Williamson K.A., Keating G. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Med. 2002; 1 (4): 273-83.
  43. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 74-81.
  44. Лещенко И.В., Лившиц В. Р., Романовских А.Г., Спиридонова К.М., Патрик А.А. Вопросы фармакоэкономики при лечении хронического обструктивного бронхита. Тер. архив 2002; 3: 38-40.
  45. Лещенко И.В. Значение бронхорасширяющей терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum 2004; 6 (10): 738-742.
  46. Шмелев Е.И., Хмелькова Н.Г., Абубекиров А.Ф. Применение небулайзера при лечении бродуалом больных с обострением хронического обструктивного бронхита. Тер. архив 2000; 3: 26-28.
  47. Cochrane G.M. Compliance with nebulized therapy. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (51): 383-384.
  48. Smaildone G.C. Current performance of nebulizers. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (51): 380-382.
  49. Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Katabase Syst. Rev. 2000; 2: CK001287.
  50. Poole P., Black P. Kral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. BMJ 2001; 322: 1271.
  51. Nichol K.L., Baken L., Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. Ann. Intern. Med. 1999; 130: 397-403.
  52. Nichol K.L., Mendelman P.M., Mallon K.P. et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 282: 137-144.
  53. Nichol K.L., Baken L., Wuorenma J., Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccinations of elderly persons with chronic lung disease. Arch. Int. Med. 1999; 159: 2437-2447.
  54. Adams S.G., Anzueto A. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. In: Antibiotics in Respiratory Infections. A. Anzueto, ed. Seminar Respir. Infect. 2000; 15: 234-247.
  55. Fagon J.Y., Chastre J. Severe exacerbations of CкPK patients; the role of pulmonary infections. Seminar Respir. Infect. 1996; 11: 109-118.
  56. Miravittles M., Guerrero T., Mayordomo C., Sanchez-Agudo L., Nicolu J., Ek<sup>®</sup> study group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory CкPK patients: a multiple logistics regression analysis. Respiration 2000; 67: 495-501.
  57. Adams S.G., Melo J., Luther M., Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of CкPK. Chest 2000; 117: 1345-1352.
  58. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. for the KAFNE Study Group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic

- bronchitis and CkPK. *Chest* 2002; 121: 1449-1455.
59. Aaron S.K., Vandermeheen K.L., Clinch J.J. et al. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease specific quality of life following an acute CkPK exacerbation. *Chest* 2002; 121: 688-696.
  60. Janson K.I. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002; 122: 1633-1637.
  61. Grossman R., Mukherjee J., Vaughan K. et al. The Canadian Ciprofloxacin health economic study group. A 1-year community based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 131-141.
  62. Emerman C.L., Cydulka R.K. Effect of difficult albuterol dosing regimens in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive disease. *Ann. Emerg. Med.* 1997; 29: 474-478.
  63. Turner M.K., Patel A., Ginsburg S. et al. Bronchodilator delivery in acute air-flow obstruction. A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1736-1744.
  64. Kavies L., Angus R.M., Calverley P.M. et al. Corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 345: 456-460.
  65. Thompson W.H., Nielson C.P., Carvalho P. et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute CkPK exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 407-412.
  66. Maltais F., Kristinelli J., Bourbeau J., Tonnel A., Jacquemet N., Haddon J. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698-703.
  67. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
  68. Saint S.K., Bent S., Vittinghoff E. et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-960.
  69. Swanson R.N., Lainez-Ventosilla A., Ke Salvo M.C. et al. Three-day azithromycin 500 mg q.i.d. vs 10-day clarithromycin 500 mg b.i.d. for acute exacerbation of chronic bronchitis in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: A269.
  70. Anzueto A., Fisher C.L., Busman T. et al. Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin/clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2001; 23: 72-86.
  71. Gotfried M.H., Ke Abate A., Fogarty C. et al. Comparison of 5-day, short course gatifloxacin therapy with 7-day gatifloxacin therapy and 10-day clarithromycin therapy for acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2001; 23: 97-107.
  72. Wilson R., Kubin R., Ballin I. et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrobial Chemother.* 1999; 44: 501-513.
  73. Kessler R., Faller M., Fourgaut G., Nennevier B., Weitsenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Crit. Care Med.* 1999; 159: 158-164.
  74. Garcia-Aymerich J., Monso E., Marrales R. et al. Risk factors for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1002-1007.
  75. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 283-291.
  76. BTS Guideline. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Standards of Care Committee. *Thorax* 2002; 57: 192-211.
  77. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliot M., Ram S.F. Non invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185-189.