Баранова И.И.

Клинико-функциональная и лабораторная оценка эффективности базисной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких

Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург

Baranova I.I.

Clinico-functional and laboratory evaluation of the effectiveness of the basic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Резюме

Мужчинам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) среднетяжелого (n=38, средний возраст 60,6±10,2 лет) и тяжелого течения (n=42, средний возраст 61,2±7,2 лет) в течение 24 недель (1-й этап) проводилось лечение тремя препаратами: тиотропия бромид (ТБ), формотерол (ФОРМ), беклометазон дипропионат (БДП), затем в течение 12 недель (2-й этап) - монотерапия ТБ, и в последующие 12 недель (3-й этап) - комбинированная терапия длительнодействующими бронходилататорами (ДДБД) - ТБ и ФОРМ. После каждого этапа лечения у пациентов изучались симптомы ХОБЛ (по опроснику госпиталя Святого Георгия для больных ХОБЛ), потребность в β2-агонистах короткого действия (БАКД) в сутки, частота сердечных сокращений (ЧСС), объем форсированного выдоха в 1-ю сек (ОФВ1) до и после пробы с БАКД, насыщения гемоглобина в артериальной крови кислородом при пульсоксиметрии (SpO2), до и после 6-минутной шаговой пробы (6-МШП), определение сурфактантного протеина-D плазмы крови (SP-D). Группу контроля составили 34 здоровых мужчины (средний возраст 62,3±5,8 лет). У пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения во время 2-го этапа лечения наблюдалось нарастание симптомов ХОБЛ (p<0,001), потребность в БАКД (p<0,001) , повышение ЧСС (p=0,01), снижение ОФВ1 после пробы с бронходилататором (p<0,05), увеличение SP-D в плазме крови (p=0,01) по сравнению с 1-м этапом лечения. На 3-м этапе лечения установлена положительная динамика изучаемых показателей по сравнению со 2-м этапом лечения, кроме симптомов ХОБЛ и ЧСС. У пациентов с ХОБЛ тяжелого течения при изменении объема базисной терапии динамики клинических и лабораторных показателей не выявлено. Полученные результаты исследования свидетельствуют о необходимости назначения комбинированной терапии ДДБД или «тройной» базисной терапии больным со среднетяжелым течением ХОБЛ и возможности применения монотерапии или двух ДДБД с различной точкой приложения у пациентов со стабильным течением ХОБЛ тяжелой степени тяжести.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, базисная терапия

Summary

Males with moderate (n=38, mean age 60,6±10,2 yrs) and severe (n=42, mean age 61,2±7,2 yrs) chronic obstructive pulmonary disease (COPD) initially received combination of formoterol (FORM), beclomethasone dipropionate (BDP) and tiotropium bromide (TB) for 24 weeks (1 stage), after this time they were treated with TB (monotherapy) for 12 weeks (2 stage) and then with combination of TB and FORM for 12 weeks (3 stage). After every stage of treatment the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) was used to assess COPD symptoms, activity and impact scales, the patients reported daily requirement in short-acting inhaled b2-agonists; heart rate was measured, pre and postbronchodilator spirometry results (forced vital capacity - FVC; forced expiratory volume in one second - FEV1), pre and post 6-minute walk test, blood oxygen saturation (StO2), surfactant protein D, were investigated. 34 healthy men were included in control group (mean age 62,3±5,8 yrs). In the patients with moderate COPD we observed an increase in using short-acting inhaled b2-agonists (p<0,001), spread of symptoms (p<0,001), elevation of heart rate (p=0,01), postbronchodilator FEV1 reduction (p<0,05), SP-D increase in blood plasma (p=0,01) during the 2 stage versus the 1 stage. In the 3 treatment stage investigated data improved in compare with 2 treatment stage beside COPD symptoms and heart rate. There were no variations in clinical and laboratory data in severe COPD patients under the change of basic therapy. Investigation findings give evidence that combination of long-acting inhaled bronchodilators or 3-component basic therapy (TB, FORM, BDP) should be prescribed in moderate COPD patients and monotherapy with TB or combination of long-acting inhaled bronchodilators could be prescribed in stable severe COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, basic therapy

Введение

Согласно общепринятым положениям о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), считалось, что показатели функции внешнего дыхании (ФВД) и, в частности, объем форсированного выдоха в 1-ю сек (ОФВ1) отражают тяжесть ХОБЛ, а постепенное изменение ОФВ1, определяемое в течение длительного времени (в течение года) было общепринятым показателем прогрессирования заболевания [1]. Хотя спирометрия и является доступным, объективным и наиболее воспроизводимым методом [2], как показатель тяжести заболевания, ОФВ1 имеет слабую корреляцию с клиническими симптомами (например, одышка, показатели качества жизни (КЖ), результатами лучевой диагностики (выраженность эмфиземы, изменение калибра мелких бронхов) и стоимостью лечения [2, 3].

Очевидно, что необходимы более чувствительные показатели для оценки тяжести и прогрессирования ХОБЛ. Эти показатели должны более точно отражать несколько компонентов, например, выраженность воспаления, прогрессирование ХОБЛ, структурные изменения, активность заболевания, влияние на КЖ и прогноз болезни.

Воспаление дыхательных путей является основным компонентом в патогенезе ХОБЛ [3, 4]. Необходимость определения маркеров воспаления, позволяющих в количественном выражении в более короткий срок оценить регресс местного и системного воспаления, подтверждается при рассмотрении ХОБЛ, как системного заболевания [5]. Нужно отметить, что в настоящее время исследуется много препаратов для создания противовоспалительной терапии при ХОБЛ, но пока эффективных методов лечения не найдено. Остается не ясным, в какой степени и как быстро клинические параметры могут изменяться у пациентов с ХОБЛ. В этой ситуации очень важно определение биомаркеров, которые можно использовать для оценки воспаления [6] и влияния противовоспалительной терапии на течение ХОБЛ.

Цель настоящего исследования - изучить влияние различной по объему базисной терапии ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК) и β2-агонистами длительного действия (БАДД) в сочетании с длительнодействующими антихолинергическими (ДДАХ) препаратами на изменение показателей ФВД, КЖ и системное воспаление у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести.

Материалы и методы

Исследование включало 2 периода: скрининговый (вводный) в течение 2-х недель и основной (лечебный), продолжительностью 48 недель и состоящий из 3-х этапов. Для каждого периода исследования разработаны критерии включения.

На скрининговом периоде обследовано 237 больных с ХОБЛ. Критериям включения в основной период наблюдения соответствовало 109 человек мужского пола (46,0%). Контрольную группу составили 34 здоровых мужчин.

Критерии включения на скрининговом периоде:

- диагноз ХОБЛ (по GOLD, 2010) установлен не менее, чем за 12 месяцев до начала исследования,
- индекс курящего человека 20 пачко-лет и более.

Критерии включения больных в основной (лечебный) период наблюдения:

- тяжесть ХОБЛ соответствующая средне-тяжелому и тяжелому течению (II и III стадии по GOLD 2010).
- отсутствие обострений заболевания в течение 12 месяцев.

Критерии исключения:

- другие заболевания легких, кроме ХОБЛ;
- тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы,
- другие сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- постоянный прием системных глюкокортикоидов (СГК);
- злоупотребление алкоголем, прием наркотиков;
- отказ от участия в исследовании.

Основной (лечебный) период включал 3 этапа. Во время 1-го этапа (24 недели) всем больным ХОБЛ назначалась «тройная» базисная терапия: тиотропия бромид (ТБ) - порошковый ингалятор ХандиХалер® (ПИ) 18 мкг/сут, формотерол (ФОРМ) - дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) с технологий Модулит® 12 мкг два раза в сутки и беклометазон дипропионат (БДП) ДАИ 1000 мкг/сут. В течение 2-го этапа (12 недель наблюдения), больным ХОБЛ в качестве базисной терапии оставлен только ТБ. Во время 3-го этапа продолжительностью 12 недель, все пациенты получали лечение одновременно двумя длительнодействующими бронхолитическими препаратами (ТБ 18 мкг/сут и ФОРМ 12 мкг два раза в сутки). В течение всего времени основного (лечебного) периода больные пользовались ингаляционными β2-агонистами короткого действия (БАКД) «по потребности».

Количество включенных и выбывших пациентов из исследования отражено в таблице 1. Из исследования исключались пациенты, у которых начиналось обострение заболевания на любом из 3-х этапов лечения (5 человек).

Демографическая характеристика лиц основного этапа представлена в таблице 2.

Лекарственные средства базисной терапии ХОБЛ у наблюдаемых больных отражены в таблице 3.

Исследование проведено в амбулаторных условиях в ООО «Медицинское объединение "Новая больница" г. Екатеринбурга и одобрено на заседании локального этического комитета при ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России.

Оценку клинических симптомов, потребность в БАКД, физическую активность пациентов и влияние заболевания на качество жизни проводили с помощью опросника госпиталя Святого Георгия для больных ХОБЛ (St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients - SGRQ-C), версии 1.1 от 11 декабря 2008г., основанной на взвешенной балльной оценке данных показателей [7-9]. Количественную оценку одышки у больных ХОБЛ проводили по шкале Medical Research Council

Таблица 1. Количество включенных и выбывших пациентов

Количество человек	ХОБЛ II стадия	ХОБЛ III стадия	Контрольная группа	Всего
Скрининговый период	96	98	43	237
Больные и здоровые лица, выбывшие во время скрининга	58	56	9	123
Больные и здоровые лица, включенные в основной, лечебный период	38	42	34	114
Больные, выбывшие в течение основного периода на 2-м этапе лечения	2	3	0	5
Больные и здоровые лица, оставшиеся на 3-м этапе основного периода лечения	36	39	34	109

Таблица 2. Демографическая характеристика лиц основного этапа, M±σ

Показатель	ХОБЛ, средне-тяжелое течение (II стадия)	ХОБЛ, тяжелое течение (III стадия)	Контрольная группа
n	38	42	34
Возраст, годы	60,6±10,2	61,2±7,2	62,3±5,8
ИКЧ, пачко-лет	41,3±10,5	42,4±10,3	0

Таблица 3. Лекарственные средства базисной терапии ХОБЛ у наблюдаемых больных

	Этапы основного периода лечения		
	1-й	2-й	3-й
Лекарственные средства	ТБ+ФОРМ+БДП*	ТБ	ТБ+ФОРМ
Продолжительность лечения	24 недели	12недель	12недель

**ТБ - тиотропия бромид, ФОРМ - формотерол, БДП - беклометазон дипропионат*

Dyspnea Scale (MRC), в которой 0 баллов – одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки; 4 балла – одышка при минимальной физической нагрузке. Респираторная функция оценивалась у всех больных по показателям ОФВ1, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и ОФВ1/ФЖЕЛ, проводился анализ кривой "поток-объем" на спироанализаторе "Microlab" фирмы "Micro Medical Ltd" (Великобритания). Исследование осуществлялось в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного общества [10]. Спирометрические показатели оценивались в % и абсолютном выражении до и после ингаляции сальбутамола в дозе 400 мкг (проба с БАКД).

Всем пациентам проводился тест с 6-минутной шаговой пробой (6-МШП). Измерение насыщения гемоглобина в артериальной крови кислородом при пульсоксиметрии (SpO2) осуществлялось с помощью пульсоксиметра "ONYX 9500" фирмы NONIN (США) до 6-МШП и после пробы.

Для определения одного из биомаркеров системного воспаления у больных ХОБЛ – сурфактантного протеина-D (SP-D) всем обследуемым больным 3-х кратно осуществлялся забор крови и однократно у лиц контрольной группы.

Исследование SP-D в плазме крови проводилось по окончании каждого периода наблюдения основного этапа и у контрольной группы лиц планшетным методом при помощи набора моноклональных антител «Hycult biotech Human SP-D ELISA» (Нидерланды). Всего проведено 269 исследований SP-D (112 определений у больных со средне-тяжелым течением ХОБЛ, 123 – у больных с тяжелым течением ХОБЛ и 34 у лиц контрольной группы).

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ программы «Microsoft Office 2007». Для сравнения количественных показателей использовался двусторонний критерий Стьюдента. Статистически значимые различия определялись при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-функциональная и лабораторная характеристика больных ХОБЛ средне-тяжелого течения (II стадия) в зависимости от объема базисной терапии представлена в таблице 4.

Таблица 4. Клинико-функциональная и лабораторная характеристика больных ХОБЛ средне-тяжелого течения (II стадия) в зависимости от объема базисной терапии (M±σ)*

Показатели	Этапы лечения			p^{1-2}	p^{2-3}	p^{1-3}
	1-й	2-й	3-й			
n	38	36	36			
С-мы ХОБЛ (по опроснику SGRQ-C), баллы	45,0± 13,5	55,5± 20,3	48,1± 16,4	<0,001	-	-
Потребность в БАКД в сутки	2,0± 0,9	3,9± 1,0	2,4± 0,8	<0,001	<0,001	-
ЧСС[1] уд/мин	76,2± 15,4	87,6± 11,2	86,3± 10,4	=0,01	-	-
$ОФВ_1$ (после пробы с БАКД), л	1,8± 0,4	1,5± 0,4	1,8± 0,5	<0,05	<0,04	-
$ОФВ_1$ (после пробы с БАКД), % от должной величины	58,0± 6,3	49,5± 7,0	59,1± 7,6	<0,001	<0,001	-
SpO_2, до 6-МШП, %	92,7± 2,0	91,5± 1,1	93,0± 2,8	=0,02	=0,03	-
SpO_2, после 6-МШП, %	94,8± 2,0	91,8± 2,2	94,5± 2,0	<0,001	<0,001	-
SP-D плазмы крови, нг/мл	590,5± 250,7	860,0± 396,8	766,8± 502,8	=0,01	-	-

**в таблице 4 приведены только статистически достоверные различия;*
1ЧСС – частота сердечных сокращений

При сравнительной оценке изучаемых показателей у больных ХОБЛ средней степени тяжести (II стадия), получающих различный объем базисной терапии, выявлены следующие особенности. В данной группе у больных, получающих монотерапию ТБ (2-й этап лечения), по сравнению с больными этой же группы, получающих тройную базисную терапию (1-й этап лечения), наблюдается достоверное увеличение симптомов заболевания (по анкете SGRQ-C, **p** <0,001). Согласно опросника SGRQ-C в нашем исследовании у больных ХОБЛ средней степени тяжести (II стадия) при уменьшении объема базисной терапии отмечена тенденция к снижению физической активности и некоторое ухудшение качества жизни из-за болезни, без статистически значимых различий. Во время 2-го лечебного этапа пациенты чаще пользовались БАКД в сутки (**p** <0,001), что сопровождалось умеренной тахикардией (**p**=0,01). Выявлено достоверное снижение SpO2 после нагрузки (6-МШП) у пациентов на 2-м этапе лечения, свидетельствующее о дыхательной недостаточности (ДН) I степени (<0,001). На 2-м этапе лечения (монотерапия ТБ) уменьшение переносимости физической нагрузки с развитием ДН I степени сопровождалось падением постбронходилататорного показателя ОФВ1 (p=0,044).

На 3-м этапе во время комбинированной терапии ТБ и ФОРМ произошли следующие позитивные изменения по сравнению со 2-м этапом лечения: уменьшилась потребность в БАКД (p<0,001), увеличилась величина ОФВ1 в абсолютных и относительных показателях (p<0,04 и p<0,001 соответственно), SpO2 в покое и при физической нагрузке (p=0,03 и p<0,001 соответственно),. Выраженность симптомов ХОБЛ и уровень SD-D в плазме крови достоверно не изменились.

Сравнительная оценка клинико-функциональных показателей 1-го и 3-го этапов лечения не выявила достоверных различий. Так, во время комбинированной терапией длительнодействующими бронходилататорами (ДДБД) симптомы ХОБЛ, суточная потребность в БАКД, величина ОФВ1, SpO2 и уровень SD-D в плазме крови статистически не отличались от показателей больных ХОБЛ среднетяжелого течения во время лечения «тройной» базисной терапией.

Заслуживает внимания, что при уменьшении объема базисной терапии до монотерапии ТБ (2-й этап) произошло увеличение уровня SP-D в плазме крови у больных со средне-тяжелым течением ХОБЛ (p=0,01) и его тенденция к снижению при комбинированной терапии ДДБД (3-й этап) без достоверного различия по сравнению с 1-м и 2-м этапами лечения.

D.Sin с соавторами показали значимое влияние флутиказона пропионата и комбинации флутиказона пропионата с сальметеролом на снижение уровня SP-D плазмы крови при ХОБЛ у пациентов с ОФВ1 < 65% [11], что предполагало возможность использования SP-D для рутинной диагностики системного воспаления при ХОБЛ и оценки терапевтического эффекта базисной терапии, однако, в дальнейших исследованиях эти данные не были подтверждены [12]. В нашей работе у больных ХОБЛ среднетяжелого течения (II стадия) отмена ИГК и ДДБА привела к повышению уровня SP-D в плазме крови, что могло косвенно свидетельствовать об активации воспаления в дыхательных путях.

В соответствии с рекомендациями GOLD 2011 [2], наблюдаемые в нашем исследовании больные ХОБЛ среднетяжелого течения (II стадия) относятся к категории B. Известно, согласно GOLD 2011, что данной категории пациентов рекомендуется применения в качестве базис-

Таблица 5. Клинико-функциональная и лабораторная характеристика больных ХОБЛ тяжелого течения (III стадия) в зависимости от объема базисной терапии.

Показатели	Этапы лечения		
	1-й	2-й	3-й
n	42	39	39
С-мы ХОБЛ, баллы	61,1±27,1	73,3±26,8	70,2±23,8
Потребность в БАКД в сутки	3,5±1,6	4,1±1,3	3,7±1,4
ЧСС[1] уд/мин	98,7±16,7	96,8±16,1	97,5±14,5
$ОФВ_1$ (после пробы с БАКД), л	1,1±0,2	1,1±0,1	1,1±0,2
$ОФВ_1$ (после пробы с БАКД), % от должной величины	36,5±6,1	34,4±6,8	37,3±8,1
SpO_2, до 6-МШП, %	92,3±2,2	91,3±3,2	92,0±2,3
SpO_2, после 6-МШП, %	90,2±4,0	87,6±5,3	90,4±6,0
SP-D плазмы крови, нг/мл	474,9±187,4	666,2±172,4	639,1±164,4

ной терапии монотерапии ДДБД или их комбинация. Результаты нашего исследования подтверждают необходимость применения комбинации ТБ и ФОРМ у больных ХОБЛ, относящихся к категории В.

Клинико-функциональная и лабораторная характеристика больных ХОБЛ тяжелого течения (III стадия) в зависимости от объема базисной терапии представлена в таблице 5.

В данной группе при изучении клинических, функциональных и показателей и уровня SP-D в плазме крови выявлено, что у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения при разных объемах базисной терапии не получены достоверные статистические различия изучаемых показателей.

Представляла интерес сравнительная оценка показателя SP-D в плазме крови у больных ХОБЛ, получающих различную по объему базисную терапию с контрольной группой (здоровые лица).

В таблице 6 приведены сравнительные данные показателя SP-D в плазме крови на различных этапах лечения у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением ХОБЛ (II и III стадии) с контрольной группой.

При исследовании SP-D в плазме крови пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения после каждого периода лечения выявлено, что средний уровень SP-D у пациентов, принимающих «тройную» базисную терапию, не имеет статистически значимых различий с этим же показателем в контрольной группе. После отмены ИГК и БАДД у больных с ХОБЛ средней тяжести (II стадии) на фоне приема ТБ (2-й лечебный этап) через 3 месяца уровень SP-D в плазме крови увеличился и достиг достоверной разницы с контрольной группой (<0,001).

На 3-м этапе снижение уровня SP-D в плазме крови у этих же пациентов не имело достоверных различий по сравнению со 2-м этапом лечения, его значение также не имело достоверного различия с показателем SP-D после 1-го этапа лечения, но значимо отличалось от среднего уровня SP-D в контрольной группе (табл.6). Этот факт является интересным, но недостаточным для назначения биомаркер-ориентированного лечения.

Значение SP-D в плазме крови у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени на фоне трехкомпонентной базисной терапии ниже, чем на двух последующих этапах лечения, однако, значимых различий данного показателя между этапами лечения не получено. Следовательно, базисная терапия существенным образом не повлияла на уровень SP-D плазмы крови у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения.

Таблица 6. Сравнение показателя SP-D в плазме крови на различных этапах лечения у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением ХОБЛ (II и III стадии) с контрольной группой (здоровые лица), (M±σ)*

		Этапы лечения			Контроль, n=34	p^{2-4}	p^{3-4}
		1-й	2-й	3-й			
		1	2	3	4	5	6
SP-D плазмы крови, нг/мл нг/мл	ХОБЛ II, n=36	590,5 ± 250,7	860,9 ± 396,8	766,8 ± 502,8	419,1 ± 336,2	<0,001	<0,05
	ХОБЛ III, n=39	474,9 ± 187,4	666,2 ± 172,4	639,1 ± 164,4		<0,01	<0,01

**в таблице 6 приведены только статистически достоверные различия*

Эту группу пациентов можно отнести к категории D модели комбинированного учета симптомов ХОБЛ [2], но с редкими обострениями, т.к. по классификации степени тяжести ограничения скорости воздушного потока они соответствуют GOLD 3, с частыми симптомами заболевания, которые оценивались по анкете SGRQ-C. По результатам нашего исследования у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения (III стадия) и редкими обострениями изучаемые показатели не имели значимых различий во время 3-х этапной базисной терапии. В настоящее время активно изучается влияние ИГК-терапии на частоту обострений ХОБЛ [14, 15], смертность [16-18], степень падения ОФВ1 [19, 20], динамику клинических симптомов, на течение сопутствующих заболеваний, в частности, сердечнососудистой патологии [21-23] у пациентов, страдающих ХОБЛ разной степени тяжести, но данные противоречивы, приводятся аргументы "за" и "против" назначения ИГК при ХОБЛ. В нашем исследовании у пациентов с ХОБЛ II стадии и ХОБЛ III стадии уровень SP-D в плазме крови повышается при исключении из базисной терапии ИГК, но у больных со средне-тяжелым течением (ХОБЛ II стадия) изменения уровня SP-D более значимы. Независимо от объема базисной терапии, у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ не выявлено ухудшения показателей ФВД и качества жизни по анкете SGRQ-C, т.е. этой категории пациентов возможно назначение монотерапии ТБ или двухкомпонентной схемы (ТБ и БАДД) с последующим наблюдением.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании показано, что у больных со средне-тяжелым течением ХОБЛ (II стадия) наибольший клинико-функциональный и противовоспалительный эффект установлен при назначении комбинированной терапии ДДБД или при использовании «тройной» базисной терапии в отличии от монотерапии ТБ. Интересным является факт повышения SpO2 у больных ХОБЛ II стадии после 6-МШП в сравнении с SpO2 до 6-МШП (соответственно с 92,7±2,0% до 94,8±2,0%) при применении «тройной» базисной терапии, который достигает практически нормальных величин, что может косвенно свидетельствовать о необходимости проведения этим пациентам кинезистерапии. У пациентов с ХОБЛ при тяжелом течении (III стадия) и редкими обострениями на всех этапах лечения не зависимо от объема базисной терапии в течение 48 недель не наблюдается изменения клинических симптомов, показатель ОФВ1 не изменялся и свидетельствовал о тяжелом течении ХОБЛ. У этой категории больных ХОБЛ возможно применение монотерапии ТБ или комбинации ТБ и БАДД с последующим наблюдением.■

***Баранова И.И.**, Медицинское объединение «Новая больница», 620109, г. Екатеринбург*

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. 2010. Accessed at www.goldcopd.org
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2011.
3. Barnes P.J., Ito K., Adcock I.M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. Lancet 2004; 363: 731–33.
4. Celli B.R., MacNee W., Agusti A., Anzueto A., Berg B., Buist A.S. et all ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23: 932–46.
5. Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary pharmacology and therapeutics. 2006; 19: 189-99.
6. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 6-4.
7. Ferrer M., Villasante C., Alonso J., Sobradillo V.,Gabriel R.,Vilagut G.et al. Interpretation of quality of life scores from the St George9s Respiratory Questionnaire. Eur. Respir. J. 2002; 19: 405–13.
8. Meguro M., Barley E.A., Spencer S., Jones P.W. Development and validation of an improved COPD-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire. Chest 2006; 132: 456-64.
9. Jones P.W. St George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C) manual, version1.1, 11dec, 2008.
10. Miller M.R., Hankinson J. , Brusasco V.,Burgos F., Casaburi R., Coates A. et al. Standardization of spirometer. Eur. Respir. J. 2005; 26: 319–38.
11. Sin D.D., Man S.F., Marciniuk D.D. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 1207-14.
12. Williamson P.A., Menzies D., Clearie K.L.,Vaidyanathan S., Lipworth B.J. Dose - response for inhaled fluticasone on airway and systemic inflammation in COPD. Eur. Respir.J. 2010; 37: 206-09.
13. Lomas D.A., Silverman E.K., Edwards L.D., Locantore N.W., Miller B.E., Horstman D.H. et al. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. Eur. Respir. J. 2009; 34: 95-02.
14. Ferguson G.T., Anzueto A., Fei R. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 μg) or salmeterol (50 μg) on COPD exacerbations. Respir. Med. 2008; 102: 1099–08.
15. Wouters E.F., Postma D.S., Fokkens B. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomized controlled trial. Thorax 2005; 60: 480–87.

16. Kiri V.A., Pride N.B., Soriano J.B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal time bias. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 460-64.
17. Soriano J.B., Vestbo J., Pride N.B., Kiri V., Maden C., Maier V.C. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. Eur. Respir. J. 2002; 20: 819-25.
18. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 775-89.
19. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1902-09.
20. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. 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.
21. Huiart L., Ernst P., Ranouil X., Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. Eur. Respir. J. 2005; 25: 634–39.
22. Macie C., Wooldrage K., Manfreda J. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. Chest 2006; 130: 640–46.
23. Loke Y.K., Kwok C.S., Singh S. Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. Eur. Respir. J. 2010; 35: 1003–12.