

# Хроническое обструктивное заболевание легких: современный взгляд на фармакотерапию (часть I)

М.Н. Кочуева<sup>1</sup>, М.В. Савохина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

В настоящее время хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) остается одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения в медицинском, социальном и экономическом аспектах. Вследствие старения населения и повышения распространенности факторов риска ХОЗЛ, прежде всего курения, наблюдается неуклонный рост количества больных с этой патологией.

В первой части статьи представлена фармакотерапия стабильного течения ХОЗЛ. Прогноз этого тяжелого хронического заболевания во многом зависит от своевременности его выявления и адекватного лечения. В статье представлены современные тенденции фармакотерапии ХОЗЛ, все группы современных лекарственных средств, рекомендованных сегодня для базисной терапии ХОЗЛ. При условии своевременного и рационального использования имеющегося арсенала можно добиться положительных результатов лечения у значительного количества пациентов с ХОЗЛ.

Современные рекомендации по выбору медикаментозной терапии ХОЗЛ при обострении будут представлены во второй части статьи.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, фармакотерапия.

Согласно современным представлениям хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – это болезнь, которую можно предупредить и эффективно лечить. Она характеризуется не полностью обратимым, зачастую прогрессирующим, ограничением проходимости дыхательных путей и ассоциируется с необычным воспалительным ответом легких на вредные частички или газы, главным образом табакокурение. Наряду с поражением легких ХОЗЛ приводит к значительным внелегочным системным эффектам, а также сопутствующим заболеваниям, которые могут усугублять течение болезни. ХОЗЛ – патология со сложным и до конца не изученным многокомпонентным патогенезом. В ответ на длительное воздействие факторов риска, в первую очередь курения, развивается хроническое диффузное неаллергическое персистирующее воспаление бронхов, паренхимы и сосудов легких. Такой патологический воспалительный процесс является причиной их структурных изменений, мукоцилиарной недостаточности, ограничения воздушного потока, бактериальной колонизации дыхательных путей и разнообразных системных проявлений. В свою очередь все эти компоненты усиливают хронический воспалительный ответ – и порочный круг замыкается. Установлено, что морфологические изменения при ХОЗЛ наблюдаются в центральных и периферических бронхах, легочной паренхиме и сосудах [10, 11]. Это объясняет использование термина «хроническое обструктивное

заболевание легких» вместо привычного «хронического обструктивного бронхита», подразумевающего преимущественное поражение бронхов.

Заболеваемость и смертность пациентов с ХОЗЛ продолжают расти во всем мире. Этим заболеванием страдают 4–6% мужчин и 1–3% женщин старше 40 лет [10, 13]. В европейских странах оно ежегодно является причиной смерти 200–300 тыс. человек [12, 13]. Высокое медико-социальное значение ХОЗЛ стало причиной издания по инициативе ВОЗ международного согласительного документа, основанного на принципах доказательной медицины и посвященного его диагностике, лечению и профилактике [10]. На основе этого документа издан приказ Министерства здравоохранения Украины (МЗУ) от 19.03.2007 г. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» [1, 8].

Задачами в лечении ХОЗЛ являются предупреждение прогрессирования болезни, уменьшение выраженности клинических симптомов, достижение лучшей переносимости физических нагрузок, улучшения качества жизни больных, предупреждение осложнений и обострений, снижение смертности [10, 11].

Основными направлениями лечения ХОЗЛ являются уменьшение воздействия неблагоприятных факторов внешней среды (в том числе отказ от курения), обучение больных, использование лекарственных средств и немедикаментозная терапия (оксигенотерапия, реабилитация и др.). Различные комбинации этих методов используют у пациентов с ХОЗЛ в фазе ремиссии и обострения.

Уменьшение влияния на больных факторов риска является неотъемлемой частью лечения ХОЗЛ, позволяющей предупредить развитие и прогрессирование этого заболевания. Установлено, что отказ от курения позволяет замедлить нарастание бронхиальной обструкции. Поэтому лечение табачной зависимости актуально для всех пациентов, страдающих ХОЗЛ. Наиболее эффективны в этом случае беседы медицинского персонала (индивидуальные и групповые) и фармакотерапия. Назначать лекарственные препараты рекомендуется больным, с которыми беседы врача оказались недостаточно эффективными. Следует взвешенно подходить к их применению у людей, выкуривающих менее 10 сигарет в день, подростков и беременных. Противопоказанием к назначению никотинзамещающей терапии являются нестабильная стенокардия, не подвергавшаяся лечению пептическая язва двенадцатиперстной кишки, недавно перенесенные острый инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения.

Повышение информированности пациентов формирует умение справляться с болезнью, что повышает эффек-

Характеристика ингаляционных бронхолитиков для лечения ХОЗЛ стабильного течения

МНН	Торговое название	Форма выпуска	Режим дозирования
<b><math>\beta_2</math>-агонисты короткого действия</b>			
Сальбутамол	Сальбутамол Сальбутамол-нео Вентолин эвохалер™ Саламол эко, Саламол эко легкое дыхание	Дозированный ингалятор (100 мкг/доза) – в баллонах (200 доз)	100–200 мкг 3–4 раза в день
Фенотерол	Беротек® Н Беровент-Мф	Дозированный ингалятор (100 мкг/ доза) – в баллонах (200 доз, 300 доз)	1-2 дозы на ингаляцию, не более 8 доз в день
<b><math>\beta_2</math>-агонисты длительного действия</b>			
Сальметерол	Серевент™ Евохалер™	Дозированный ингалятор (25 мкг/доза) – 120 доз	1–2 вдоха 2 раза в день
Формотерол	Фортикс	Порошок для ингаляций, твердые капсулы по 12 мкг № 60	По 1 капсуле для ингаляций 2 раза в день
	Зафирон	Капсулы с порошком для ингаляций, по 12 мкг № 60, № 120	1–2 капсулы для ингаляций 2 раза в день
Ипратропия бромид	Иправент®	Дозированный ингалятор 40 мкг/ дозу по 200 доз	40 мкг 3–4 раза в день
<b>Холинолитики длительного действия</b>			
Тиотропия бромид	Спирива	Порошок для ингаляций, твердые капсулы по 18 мкг № 30	1 капсула в день, в одно и то же время
<b>Комбинированные препараты (бронходилататоры)</b>			
Ипратропия бромид + сальбутамол	Дуолин	Дозированный ингалятор, 100 мкг/20 мкг/дозу по 200 доз; 1 доза – 100 мкг сальбутамола + 20 мкг ипратропия бромида	По 2 ингаляции 4 раза в день
Ипратропия бромид+ фенотерол	Беродуал®	Раствор для ингаляций по 20 мл (40 мл) с капельницей, 250 мкг ипратропия бромида + фенотерола гидробромида 500 мкг в 1 мл	По 1–2 дозы аэрозоля 3 раза в день
<b>Комбинированные препараты (бронходилататор + ИГКС)</b>			
Будесонит+ формотерол	Симбикорт турбухалер	Порошок для ингаляций, дозированный по 80 мкг/4,5 мкг/ дозу (60 доз), 160 мкг/4,5 мкг/дозу (60 доз), по 320 мкг/9,0 мкг/дозу по 60 доз	1 ингаляция 2 раза в день, макс. доза – 2 вдоха 2 раза в день
Сальметерол + флутиказон пропионат	Серетид™ Евохалер™	Дозированный ингалятор, 25 мкг/250 мкг/дозу (120 доз); 1 доза: 25 мкг сальметерола + 250 мкг флутиказона пропионата	1–2 ингаляции 2 раза в день
	Серетид™ Дискус™	Порошок для ингаляций, дозированный по 50 мкг/100 мкг/ дозу (60 доз), 50 мкг/250 мкг/дозу (60 доз), 50 мкг/500 мкг/дозу (60 доз)	1 ингаляция 2 раза в сутки

тивность лечения обострений [10]. Формы обучения больных различны – от распространения печатных материалов до проведения семинаров и конференций. Наиболее эффективно интерактивное обучение, которое проводится в рамках семинаров.

*Принципы лечения ХОЗЛ стабильного течения [7, 10]*

- Объем лечения увеличивают по мере нарастания тяжести болезни. Его уменьшение при ХОЗЛ, в отличие от бронхиальной астмы, как правило, невозможно.

- Медикаментозную терапию используют для предупреждения осложнений и уменьшения выраженности

симптомов, частоты и тяжести обострений, повышения толерантности к физической нагрузке и улучшения качества жизни больных.

- Следует иметь в виду, что ни одно из имеющихся лекарственных средств не влияет на темпы снижения бронхиальной проходимости, которое является отличительной чертой ХОЗЛ.

- Бронхолитики занимают основное место в лечении ХОЗЛ. Они уменьшают выраженность обратимого компонента обструкции бронхов. Эти средства используют в режиме «по требованию» или регулярно.

Влияние лекарственных средств на течение ХОЗЛ

Препарат	$\beta_2$ -агонисты короткого действия	Ипратропия бромид	$\beta_2$ -агонисты длительного действия	Тиотропия бромид	ИГКС	Теofilлин
ОФВ <sub>1</sub>	+(A)	+(A)	+(A)	+(A)	+(A)	+(A)
Легочный объем	+(B)	+(B)	+(A)	+(A)	н/д	+(B)
Одышка	+(A)	+(A)	+(A)	+(A)	+(B)	+(A)
КЖ	н/д	+(B)	+(A)	+(A)	+(A)	+(B)
Обострения ХОЗЛ	н/д	+(B)	+(A)	+(A)	+(A)	н/д
Переносимость ФН	+(B)	+(B)	+(B)	+(B)	н/д	+(B)
Темп снижения ОФВ	н/д	—	—	н/д	—	н/д
Смертность	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
ПЭ	Возможны	Минимальные	Минимальные	Минимальные	Возможные	Возможны тяжелые ПЭ

Примечание: КЖ – качество жизни; ФН – физическая нагрузка; ПЭ – побочные эффекты; + – положительное влияние; – отсутствие влияния; н/д – нет данных.

В скобках приводятся уровни доказательности: А – рандомизированные контролируемые исследования, большой объем данных; В – рандомизированные контролируемые исследования, ограниченный объем данных [8, 9].

- Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) показаны при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОЗЛ – при объеме форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) менее 50% от должного и частых обострениях (более трех за последние три года или одном-двух за год, для лечения которых используют пероральные стероиды и антибиотики).

- Комбинированная терапия ИГКС и  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия оказывает более существенный положительный эффект на функции легких и клинические симптомы ХОЗЛ по сравнению с монотерапией каждым из препаратов. Эти препараты предпочтительно назначать в ингаляционной форме, содержащей их фиксированные комбинации (салметерол/флутиказон пропионат, формотерол/будесонид). Наибольшее влияние на частоту обострений и качество жизни наблюдают у больных с ХОЗЛ с ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должного.

- Длительное использование таблетированных глюкокортикоидов не рекомендуют в связи с риском развития системных побочных эффектов.

- На всех стадиях ХОЗЛ высокой эффективностью обладают физические тренирующие программы, повышающие толерантность к физической нагрузке и уменьшающие выраженность одышки и утомляемость.

- Длительное назначение кислорода (более 15 ч/сут) больным с дыхательной недостаточностью повышает их выживаемость.

**Медикаментозное лечение ХОЗЛ стабильного течения**  
**Бронхолитики.** К их числу относят  $\beta_2$ -адреномиметики, холинолитики, а также теofilлин. Характеристика этих препаратов и их влияние на течение ХОЗЛ приведены в табл. 1, 2.

**Принципы бронхолитической терапии ХОЗЛ [7, 8, 10]**

- Предпочтительным путем введения бронхолитиков является ингаляционный.

- Изменение легочной функции после кратковременного назначения бронхорасширяющих препаратов не является показателем их длительной эффективности. Отно-

сительно небольшой прирост ОФВ<sub>1</sub> может сочетаться со значительными изменениями легочных объемов, в том числе с уменьшением остаточного объема легких, что способствует уменьшению выраженности у больных одышки.

- Выбор между  $\beta_2$ -адреномиметиками, холинолитиками, теofilлином зависит от их доступности, индивидуальной чувствительности больных к их действию и наличия или отсутствия побочных эффектов. У пожилых пациентов, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия и др.), в качестве препаратов первого ряда предпочтительны холинолитики.

- Ксантины эффективны при ХОЗЛ, но в связи с возможностью развития побочных эффектов их относят к препаратам второго ряда. При их назначении рекомендуется измерять концентрацию теofilлина в крови. Следует подчеркнуть, что положительным влиянием на течение ХОЗЛ обладают только теofilлины длительного действия (но не эуфиллин и теофедрин!).

- Ингаляционные бронхолитики длительного действия более удобны.

- Регулярное лечение бронхорасширяющими средствами длительного действия (тиотропия бромидом, салметеролом и формотеролом) показано при ХОЗЛ средней тяжести, тяжелого и крайне тяжелого течения.

- Комбинация нескольких бронхорасширяющих средств (например, холинолитиков и  $\beta_2$ -адреномиметиков, холинолитиков и теofilлинов,  $\beta_2$ -адреномиметиков и теofilлинов) может повысить эффективность и снизить вероятность развития побочных эффектов по сравнению с монотерапией одним препаратом.

- Для доставки  $\beta_2$ -адреномиметиков и холинолитиков используют дозированные аэрозоли, порошковые ингаляторы и небулайзеры. Последние рекомендуют при лечении обострений ХОЗЛ, а также у пациентов с тяжелым течением болезни, которые испытывают трудности при применении других систем доставки. При стабильном течении ХОЗЛ предпочтительны дозированные и порошковые ингаляторы.

*Глюкокортикостероиды* обладают весьма значительной противовоспалительной активностью (у больных с ХОЗЛ она выражена существенно меньше, чем у пациентов с бронхиальной астмой). Короткие (10–14 дней) курсы системных стероидов используют для лечения обострений ХОЗЛ. Длительное применение этих препаратов не рекомендуется из-за опасности развития побочных эффектов (миопатия, остеопороз и др.).

Данные о влиянии ингаляционных глюкокортикостероидов на течение ХОЗЛ суммированы в табл. 2. Показано, что они не оказывают влияния на прогрессирующее снижение бронхиальной проходимости у больных с ХОЗЛ. Их высокие дозы (например, 1000 мкг/сут флутиказона пропionato) могут улучшать качество жизни пациентов и снижать частоту обострений ХОЗЛ тяжелого и крайне тяжелого течения [14].

Опыт последних лет показывает, что достойное место в лечении пациентов с ХОЗЛ тяжелого и крайне тяжелого течения занимают комбинированные препараты, в состав которых входят агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия и ИГКС. Показано, что их длительное (12 мес) назначение улучшает бронхиальную проходимость, снижает выраженность симптомов, потребность в бронхолитиках, частоту средней тяжести и тяжелых обострений, а также улучшает качество жизни пациентов по сравнению с монотерапией ИГКС,  $\beta_2$ -адреномimetиками длительного действия и плацебо [6].

При оценке отдаленного прогноза ни одно из лекарственных средств, применяемых в лечении ХОЗЛ, не позволяет предупредить снижение функции легких.

*Ингибиторы фосфодиэстеразы-4.* Согласно современным представлениям ключевую роль в патогенезе ХОЗЛ играет воспалительный процесс, в реализации которого участвует фосфодиэстераза 4-го типа (ФДЭ-4). Это фермент, регулирующий метаболизм циклического аденозинмонофосфата. Уменьшение провоспалительной активности клеток, наблюдаемое при подавлении ФДЭ-4, определило особый интерес к возможностям фармакологического ингибирования фермента как к способу влияния на выраженность хронического воспаления при ХОЗЛ [12].

Рофлумиласт, используемый 1 раз в сутки, является первым представителем нового класса противовоспалительных препаратов – селективных ингибиторов ФДЭ-4, целенаправленно воздействующих на лечение системных и легочных воспалительных процессов, связанных с ХОЗЛ, и рекомендован GOLD с 2010 г. Препарат не обладает непосредственной бронхолитической активностью, хотя выявлено, что он вызывает увеличение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов, употребляющих салметерол или тиотропий [9]. Рофлумиласт позволяет снизить частоту требующих применения ИГКС среднетяжелых и тяжелых обострений на 15–20% у пациентов с хроническим бронхитом, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ и наличием обострений в анамнезе (уровень доказательности А) [5]. Влияние рофлумиласта на функцию легких было исследовано также при добавлении его к терапии длительно действующими бронхолитиками (уровень доказательности А) [5].

*Вакцины.* Вакцинация против гриппа снижает тяжесть обострений и смертность больных с ХОЗЛ примерно на 50%. Вакцины, содержащие убитые или инактивированные живые вирусы гриппа, обычно назначают однократно в октябре – первой половине ноября.

Данных об эффективности пневмококковой вакцины, содержащей 23 вирулентных серотипа этого микроорганизма, у больных с ХОЗЛ недостаточно [10,11]. Вместе с тем некоторые эксперты рекомендуют ее применение при этом заболевании для профилактики пневмонии [7].

*Антибиотики.* В настоящее время не получено убедительных данных об эффективности антибактериальных средств для уменьшения частоты и тяжести неинфекционных обострений ХОЗЛ. Антибиотики показаны для лечения инфекционных обострений болезни, непосредственно влияют на длительность ликвидации симптомов ХОЗЛ и способствуют удлинению межрецидивного интервала.

*Муколитики (мукокинетики, мукорегуляторы).* Муколитики (амброксол, карбоцистеин, препараты йода и др.) можно применять у небольшой части больных, имеющих вязкую мокроту. Широкое использование этих средств у пациентов с ХОЗЛ не рекомендуется.

*Антиоксиданты.* N-ацетилцистеин, обладающий антиоксидантной и муколитической активностью, способен снижать продолжительность и частоту обострений ХОЗЛ. Этот препарат можно использовать у больных в течение длительного времени (3–6 мес) в дозе 600 мг/сут.

*Иммунорегуляторы (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы).* Регулярное использование этих препаратов не рекомендуется из-за отсутствия убедительных доказательств эффективности. Больные с генетически детерминированным дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина, у которых ХОЗЛ развивается в молодом возрасте (до 40 лет), являются возможными кандидатами для заместительной терапии. Вместе с тем стоимость такого лечения очень высока, и оно доступно не во всех странах.

*Немедикаментозное лечение* ХОЗЛ стабильного течения включает в себя оксигенотерапию, реабилитацию и хирургическое лечение.

Известно, что дыхательная недостаточность – это основная причина смерти больных с ХОЗЛ. Коррекция гипоксемии с помощью подачи кислорода является патогенетически обоснованным методом лечения. Различают кратковременную и длительную оксигенотерапию [4]. Первую используют при обострениях ХОЗЛ. Вторую применяют при крайне тяжелом течении ХОЗЛ (при ОФВ<sub>1</sub> < 30% от должного) постоянно или ситуационно (при физической нагрузке и во время сна). Целью оксигенотерапии является увеличение парциального напряжения кислорода (PaO<sub>2</sub>) в артериальной крови не ниже 60 мм рт.ст. или сатурации (SaO<sub>2</sub>) не менее чем до 90% в покое, при физической нагрузке и во время сна.

При стабильном течении ХОЗЛ предпочтительна постоянная длительная оксигенотерапия [11]. Доказано, что она увеличивает выживаемость больных с ХОЗЛ, уменьшает выраженность одышки, прогрессирование легочной гипертензии, снижает вторичный эритроцитоз, частоту эпизодов гипоксемии во время сна, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни и нейropsychический статус пациентов [3, 4]. Длительное лечение кислородом следует проводить не менее 15 ч в день. Скорость потока газа обычно составляет 1–2 л/мин, при необходимости она может быть увеличена до 4 л/мин. Оксигенотерапию никогда нельзя назначать больным, которые продолжают курить или страдают алкоголизмом.

Реабилитация – это мультидисциплинарная программа индивидуальной помощи больным с ХОЗЛ, разработанная для улучшения их физической и социальной адаптации и автономии. Ее компонентами являются физические тренировки, обучение больных, психотерапия и рациональное питание [8]. В нашей стране к ней традиционно относят санаторно-курортное лечение. Легочную реабилитацию назначают при ХОЗЛ средней тяжести, с тяжелым и крайне тяжелым течением. Показано, что она улучшает работоспособность, качество жизни и выживаемость больных, уменьшает одышку, частоту госпитализаций и их продолжительность, подавляет тревогу и депрессию.

Роль хирургического лечения у больных с ХОЗЛ в настоящее время остается предметом исследований. Сейчас обсуждаются возможности проведения буллэктоми, операций по уменьшению легочного объема и трансплантации легких. Показанием для буллэктоми при ХОЗЛ является наличие у пациентов буллезной эмфиземы легких с буллами большого размера, вызывающими развитие одышки, легочных инфекций, боли в грудной клетке и кровохарканья. Эта операция приводит к уменьшению одышки и улучшению функции легких.

Значение операции по уменьшению легочного объема при лечении ХОЗЛ изучено пока недостаточно. Результаты завершившегося недавно исследования (National Emphysema Therapy Trial) свидетельствуют о положительном влиянии этого хирургического вмешательства по сравнению с медикаментозной терапией на способность выполнять физическую нагрузку, качество жизни и на снижение летальности больных с ХОЗЛ, имеющих преимущественно тяжелую верхнедолевую эмфизему легких и исходно низкий уровень работоспособности [15]. Тем не менее эта операция остается пока экспериментальной паллиативной процедурой, не рекомендуемой для широкого применения [11].

**Хронічне обструктивне захворювання легень: сучасний погляд на фармакотерапію (частина I) М.М. Кочуєва, М.В. Савохіна**

На сьогодні хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найбільш серйозних проблем охорони здоров'я в медичному, соціальному і економічному аспектах. Унаслідок старіння населення і збільшення поширеності факторів ризику ХОЗЛ, насамперед куріння, спос-

терігається неухильне зростання кількості хворих з цією патологією.

У першій частині статті представлена фармакотерапія стабільного перебігу ХОЗЛ. Прогноз цього важкого хронічного захворювання багато в чому залежить від своєчасності його виявлення і адекватного лікування. У статті представлені сучасні тенденції фармакотерапії ХОЗЛ, представлені всі групи сучасних лікарських засобів, рекомендованих сьогодні для базисної терапії ХОЗЛ. За умови своєчасного і раціонального використання наявного арсеналу можна домогтися гарних результатів лікування у значної кількості пацієнтів з ХОЗЛ.

Сучасні рекомендації з вибору медикаментозної терапії ХОЗЛ при загостренні будуть представлені в другій частині статті.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, фармакотерапія.

**Chronic obstructive pulmonary disease: a contemporary look to pharmacotherapy (Part I) M.V. Savokhina**

Currently, chronic obstructive pulmonary disease COPD is one of the most serious public health problems in the medical, social and economic aspect. Due to the aging population and the increasing prevalence of risk factors for COPD, especially smoking, there is a steady increase in the number of patients with this disease.

Pharmacotherapy of stable COPD course is presented in the first part of the article. The forecast of this serious chronic disease is largely dependent on the timeliness of its detection and adequate treatment. The paper presents the current trends of pharmacotherapy of COPD are all groups of modern medicines, recommended today for the basic treatment of COPD. Subject to the timely and efficient use of the available arsenal can achieve good results in a significant number of patients with COPD.

Current recommendations for the choice of drug therapy for COPD exacerbation will be presented in the second part of the article.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, pharmacotherapy.

**Сведения об авторах**

**Кочуєва Марина Николаевна** – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (050) 303-07-11. E-mail: kochuevamarina@mail.ru

**Савохина Марина Владимировна** – Национальный фармацевтический университет, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53; тел.: (067) 916-42-93. E-mail: marinadoc10@gmail.com

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Приказ Министерства здравоохранения (МЗ) Украины от 19.03.2007 г. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulьмонологія».
2. Проверь свои легкие: специалисты Национального института физиотри и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины провели выездное тестирование // Здоров'я України № 13–14, 2012 г. – С. 04.
3. Barnes P. Chronic obstructive pulmonary disease//New Engl J Med. – 2000 – Vol. 343. – N 4. – P. 269–280.
4. Barnes P. Management of chronic obstructive pulmonary disease. – Science Press Ltd, 1999. – 80 p.
5. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374: 685–94.
6. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial// Lancet. – 2003. – Vol. 361. – N 9356. – P. 449–456.
7. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care// Thorax. – 2004. – Vol. 59, suppl 1. – P. 1–232.
8. Celli B.R. MacNee W and committee members. Standards for diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of ATS/ERS position paper// Eur Respir J. – 2004. – Vol. 23. – N 6. – P. 932–946.
9. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate- to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374:695–703.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. – National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication number 2701, 2001. – 100 p.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. – National Heart, Lung, and Blood Institute, update 2004// www.goldcopd.com.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, update 2013// www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\_Report\_2013\_Feb20.pdf.
13. Lodenkemper R., Gibson G.J., Sibille et al. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe, 2003. – P. 34–43.
14. Maltais F., Ostineli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases: a randomized controlled trial// Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 698–703.
15. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema// N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348. – N 21. – P. 2059–2073.

Статья поступила в редакцию 6.05.2013