

Хроническое обструктивное заболевание легких: современный взгляд на фармакотерапию обострений (часть II)

Н.М. Трищук¹, М.Г. Бакуменко³, М.Н. Кочуева², М.В. Савохина¹, О.А. Качанова³

¹Национальный фармацевтический университет, г. Киев

²Харьковская медицинская академия последипломного образования

³КУОЗ «Харьковская городская студенческая больница»

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) остается одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения в медицинском, социальном и экономическом плане.

Во второй части статьи представлена фармакотерапия обострений ХОЗЛ. Профилактика, раннее выявление и немедленное начало лечения обострений жизненно важны для уменьшения ущерба от ХОЗЛ. В статье представлены современные тенденции фармакотерапии обострений ХОЗЛ, представлены все группы современных лекарственных средств, рекомендованных для медикаментозной терапии обострений ХОЗЛ. При условии своевременного и рационального использования имеющегося арсенала средств можно добиться хороших результатов у значительного количества пациентов с ХОЗЛ.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, фармакотерапия.

Обострения ХОЗЛ являются важными событиями в течении заболевания, так как они негативно влияют на качество жизни пациента [19, 37], ухудшают симптомы и функцию легких, причем возвращение к исходному уровню может занять несколько недель. Кроме того, во время обострений ХОЗЛ ускоряется темп снижения функции легких [11, 17], а сами обострения ассоциируются с высокой летальностью, особенно у тех, кому необходима госпитализация, и приводят к значительным «социально-экономическим издержкам» [42].

Внутрибольничная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением, проявляющимся гиперкапнией с ацидозом, составляет приблизительно 10% [10]. Через 1 год после выписки у пациентов, которым требовалось вентиляционное пособие, летальность достигает 40%, а смертность по всем причинам через 3 года после госпитализации составляет 49% [10, 14, 42].

Таким образом, профилактика, раннее выявление и немедленное начало лечения обострений жизненно важны для уменьшения ущерба от ХОЗЛ [40].

Обострение ХОЗЛ – это острое состояние, характеризующееся таким ухудшением респираторных симптомов у пациента, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии [6, 30].

Обострения ХОЗЛ могут быть спровоцированы несколькими факторами, наиболее частыми из которых оказываются респираторные инфекции (вирусные или бактериальные). В исследованиях с использованием бронхоскопии выявлено, что не менее чем у 50% больных с обострением можно обнаружить в нижних дыхательных путях бактерии [32], но у значительной части этих пациентов бактериальная колонизация нижних дыхательных путей отмечается и в стабильную фазу заболевания. Вместе с тем имеются данные о том, что степень

бактериальной колонизации в период обострений ХОЗЛ в некоторых случаях возрастает [35] и что существует взаимосвязь между восприимчивостью к новым для пациента штаммам бактерий и обострениями ХОЗЛ [33]. Загрязнение воздуха также может провоцировать обострения ХОЗЛ [20, 27, 34]. Однако примерно в 1/3 случаев причина тяжелых обострений ХОЗЛ не может быть установлена.

Некоторые пациенты особенно подвержены развитию обострений ХОЗЛ, а другие не подвержены. Тех, кто сообщает о двух или более обострениях ХОЗЛ в год, часто определяют как устойчивый во времени фенотип – «пациент с частыми обострениями» [15].

К состояниям, которые могут напоминать обострения и/или утяжелять их течение, относятся пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, застойная сердечная недостаточность, аритмии, пневмоторакс, выпот в плевральную полость. Эти состояния следует дифференцировать от обострений и при их наличии проводить соответствующее лечение [3, 7, 30, 31]. Доказано, что прерывание поддерживающей терапии также приводит к развитию обострений.

Диагностика

На сегодняшний день диагноз обострения ХОЗЛ основан исключительно на клинических проявлениях: пациент отмечает острое усиление имеющихся симптомов (одышки, кашля и/или выделения мокроты), что выходит за пределы повседневной вариабельности. Обострения могут проявляться различными сочетаниями симптомов и иметь различную тяжесть у разных пациентов. Не существует отдельного симптома, который определяет обострение. В будущем желательнее использовать биомаркер или комплекс биомаркеров, что позволит поставить более точный этиологический диагноз.

Обострение ХОЗЛ может проявляться следующими симптомами: усилением одышки, появлением гнойной мокроты, увеличением количества мокроты, усилением кашля, поражением верхних дыхательных путей (например тонзиллитом), усилением хрипов, ощущением сжатия в груди, снижением физической активности, появлением отеков, повышением усталости. Обострения могут быть умеренными, и пациенты часто лечат их дома самостоятельно. Более тяжелые обострения несут риск смерти и требуют госпитализации [1].

Основными задачами лечения обострений ХОЗЛ являются минимизация симптомов текущего обострения и предупреждение развития осложнений [23].

Более 80% обострений лечат амбулаторно с помощью бронходилататоров, кортикостероидов и антибиотиков [8, 15, 38], а в условиях стационара добавляют контролируемую оксигенотерапию и неинвазивную или инвазивную вентиляцию легких.

Характеристика ингаляционных бронхолитиков для лечения обострений ХОЗЛ

Лекарственное средство	Торговое название	Форма выпуска	Схема применения	
			Дозированный аэрозольный ингалятор	Небулайзер
<i>β₂-агонисты короткого действия</i>				
Сальбутамол	Сальбутамол Сальбутамол-нео Вентолин эвохалер™ Саламол эко, Саламол эко легкое дыхание	Дозированный ингалятор (100 мкг/доза) – в баллонах (200 доз)	2–4 вдоха каждые 20-30 мин в течение первого часа, далее – каждые 1–4 ч "по требованию"	2,5–5 мг каждые 20-30 мин в течение первого часа, далее – 2,5–10 мг каждые 1–4 ч "по требованию"
Фенотерол	Беротек® Н Беровент-Мф	Дозированный ингалятор (100 мкг/доза) – в баллонах (200 доз, 300 доз)	2–4 вдоха каждые 30 мин в течение первого часа, далее – каждые 1–4 ч "по требованию"	0,5–1 мг каждые 20–30 мин в течение первого часа, далее – 0,5–1 мг каждые 1–4 ч "по требованию"
<i>Холинолитики короткого действия</i>				
Ипратропия бромид	Иправент®		2–4 вдоха дополнительно к ингаляциям сальбутамола или фенотерола	0,5 мг дополнительно к ингаляциям сальбутамола или фенотерола
<i>Комбинированные препараты (бронходилататоры)</i>				
Фенотерол/ипратропия бромид	Беродуал®		2–4 ингаляции каждые 30 мин, далее – каждые 1–4 ч "по требованию"	1–2 мл каждые 30 мин в течение первого часа (максимальная разрешенная доза – 1–4 мл), далее – 1,5–2 мл каждые 1–4 ч "по требованию"

**Фармакотерапия обострений ХОЗЛ
Ингаляционные бронходилататоры**

Увеличение степени нарушения дыхания является общей характеристикой обострений ХОЗЛ. Обострение обычно лечат повышением доз бронходилататоров короткого действия или изменением путей введения препаратов (табл. 1)

Несмотря на то что отсутствуют контролируемые исследования, в лечении обострений используют β₂-агонисты короткого действия в комбинации с холинолитиками короткого действия или без них [25]. Клинические исследования по оценке во время обострения ингаляционных бронхолитиков длительного действия (как β₂-агонистов, так и холинолитиков) в комбинации с ИКС или без них отсутствуют.

Систематические обзоры путей введения бронходилататоров короткого действия показали, что нет существенной разницы по влиянию на ОФВ₁ при назначении препаратов через ингалятор (с или без спейсера) или через небулайзер [39], хотя для ослабленных больных лучше применять небулайзеры. Доза препарата при небулайзерной терапии может быть увеличена в сравнении с ингаляционной [1].

Внутривенные метилксантины (теофиллин или аминофиллин) используют как препараты второй линии, когда не достаточно эффективны короткодействующие бронходилататоры [4]. Побочные эффекты метилксантинов более значимы, чем их преимущества [12]. Назначению любых других бронхолитиков или их лекарственных форм (ксантины, бронхолитики для внутривенного введения) должно предшествовать применение максимальных доз короткодействующих бронходилататоров, вводимых через небулайзер или спейсер.

Кортикостероиды

Результаты исследований, проведенных на вторичном уровне медицинской помощи, свидетельствуют, что применение системных кортикостероидов при обострениях ХОЗЛ сокращает срок выздоровления, улучшает функцию легких (ОФВ₁), уменьшает артериальную гипоксемию (РаО₂) [21] (доказательность А) и снижает риск раннего повторения обострения, неудач в лечении и продолжительность лечения

в стационаре [2]. Рекомендуется применение преднизолона в дозе 30–40 мг в сутки в течение 7–14 дней (доказательность D) [1], а в рекомендациях ГОЛД 2014 – по 40 мг на протяжении 5 дней (доказательность В) [19]. Преимущество имеет применение преднизолона для перорального использования [1]. Небулизированный будесонид [37] и флутиказон могут быть альтернативой кортикостероидам для перорального применения в лечении обострений ХОЗЛ, однако стоимость этих средств значительно бóльшая [1].

Пациентам, которые часто получают курсы кортикостероидов для перорального применения, должна быть проведена профилактика остеопороза (доказательность D).

Антибиотики

Доказано, что применение антибиотиков при обострении ХОЗЛ показано при наличии клинических признаков бактериальной инфекции, например увеличении вирулентности мокроты [28].

Систематический обзор ограниченного количества placebo-исследований показал, что антибиотики снижают риск ранней смертности на 77%, неудач лечения – на 53%, гнойность мокроты – на 44%. Данные этого обзора свидетельствуют об эффективности применения антибиотиков у умеренно тяжелых и тяжелых больных с обострениями ХОЗЛ при увеличении кашля и гнойной мокроты [29]. В мировой практике перед назначением антибиотиков используют определение уровня кальцитонина 3 как маркера специфичной бактериальной инфекции [9]. Однако этот тест имеет очень высокую стоимость, в связи с этим редко применим.

Исследования больных с обострениями ХОЗЛ, которые нуждались в применении механической вентиляции (инвазивной или неинвазивной), установили, что назначение антибиотиков не ассоциировали с увеличением случаев вторичной нозокомиальной пневмонии [26].

Назначение антибиотиков показано больным с обострением ХОЗЛ при наличии 3 кардинальных симптомов – увеличении одышки, объема мокроты и ее гнойности (доказательность В); при наличии 2 кардинальных симптомов, если

Таблица 2

Определение уровня осложнений пациентов и выбора антибиотика

Характеристика больных	Антибиотик
<i>Пациенты без повышенного риска осложнений</i>	
Меньше 3 обострений на протяжении последних 12 мес	Доксициклин
Базовое значение ОФВ ₁ > 50% от должного	Триметоприм/сульфаметоксазол
Отсутствуют заболевания сердца	Цефалоспорины II и III поколения
Не получали антибиотики на протяжении последних 3 мес	Макролиды широкого спектра действия
<i>Пациенты с повышенным риском осложнений</i>	
Больше 3 обострений на протяжении последних 12 мес	Бета-лактамы антибиотики
Базовое значение ОФВ ₁ < 50% от должного	Фторхинолоны*
Имеются заболевания сердца	
Получали антибиотики на протяжении последних 3 мес	

Примечание: – * для точного определения пациентов, которым предполагают применять хинолоны, следует помнить, что использование этих препаратов при неосложненных обострениях не рекомендуется.

Стимуляторы дыхания

Во время обострений у некоторых пациентов развивается гиперкапническая дыхательная недостаточность. Сегодня для лечения этого состояния используют неинвазивную вентиляцию, а также препараты центрального действия для стимуляции дыхательного центра (доксапрам). У этих препаратов короткая продолжительность действия – их нужно вводить внутривенно [1].

Было изучено несколько исследований по применению стимуляторов дыхания при обострениях ХОЗЛ, но их результаты следует рассматривать с осторожностью из-за методологических ограничений. В связи с этим невозможно представить доказательства, основанные на этих данных.

один из них – увеличение гнойности мокроты (доказательность С); если пациенты нуждаются в механической вентиляции (инвазивной или неинвазивной) (доказательность В) [41]. Рекомендуемая длительность антибиотикотерапии 5–10 дней (доказательность D).

Выбор антибиотика должен основываться на результатах локальной антибиотикорезистентности. Одним из основных критериев выбора первоначального антибиотика является знание спектра ключевых микроорганизмов в развитии обострений ХОЗЛ и вероятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации. В связи с этим для выбора оптимального антибактериального препарата целесообразна стратификация пациентов в зависимости от тяжести обострения ХОЗЛ, которая представлена в табл. 2.

В Украине [1] для начального эмпирического лечения должны применяться аминопенициллины, в том числе защищенные, макролиды (азитромицин или кларитромицин), цефалоспорины II поколения. При проведении эмпирического лечения антибиотиками врач должен учитывать перечень возможных наиболее распространенных возбудителей, количество предыдущих обострений (за год), предшествующий прием антибиотиков, показатели функции внешнего дыхания, сопутствующие заболевания. Фторхинолоны должны оставаться препаратами резерва в лечении обострений ХОЗЛ. Доксициклин и триметоприм/сульфаметоксазол не имеют широкого применения для лечения гнойных обострений ХОЗЛ. В табл. 3 представлены группы и дозы препаратов, применяемых при госпитализации пациентов во время обострения ХОЗЛ.

У больных с частыми обострениями, тяжелой бронхообструкцией [24], и/или обострениями, требующими механической вентиляции [35], рекомендуется проводить микробиологическое исследование мокроты или другого материала для выявления грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas species*) или резистентных к упомянутым выше антибиотикам штаммов.

Путь введения (пероральный или парентеральный) зависит от способности пациента глотать, от фармакокинетики антибиотика, хотя предпочтение отдают пероральным формам. На клинический успех указывают уменьшение одышки и гнойности мокроты.

Таблица 3

Группы и дозы антибактериальных препаратов, применяемые при госпитализации пациентов во время обострения ХОЗЛ

Группа препаратов	Торговое название	Препарат и режим дозирования
β-лактамы и β-лактамы + ингибиторы β-лактамаз	Амоксициллин Аугментин™ Амоксиклав Флемоклав Медоклав	Амоксициллин 500 мг каждые 8 ч Амоксициллин/клавуланат 0,625 г каждые 8 ч или по 1 г 2 раза в сутки перорально, не менее 7 дней
Макролиды	Сумамед Азитромакс Зомакс Азивок Азитрокс Клацид™ Фромилид Клабакс	Азитромицин 0,5 г 1 раз в сутки в течение 3 дней или по 0,5 г в первый день, затем 0,25 г в сутки в течение 5 дней, внутрь. Кларитромицин 0,25-0,5 г каждые 12 ч, не менее 5 дней, внутрь
Фторхинолоны	Таваник™ Локсоф Глево Флексид Авелокс™ Мофлокс	Левифлоксацин 0,5 г каждые 24 ч внутрь. Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в день, не менее 5 дней
Цефалоспорины 2 поколения	Зиннат™	Цефуроксим ацетил 0,75 г каждые 12 ч, внутрь
Тетрациклины*	Доксобене	Доксициклин 0,1 г каждые 12 ч, внутрь. Длительность терапии как минимум 7 дней

Примечание: – * в регионах с низким уровнем резистентности *S.pneumoniae*

Другие лечебные мероприятия

В зависимости от состояния пациента следует: поддерживать должный водный баланс, уделяя особое внимание введению диуретиков; применять антикоагулянты; проводить лечение сопутствующих заболеваний и коррекцию питания.

Предупреждение обострений ХОЗЛ

Часто обострения ХОЗЛ можно предупредить. Прекращение курения, противогриппозная и пневмококковая вакци-

нация, знание современных методов лечения, включая технику ингаляции, применение бронходилататоров длительного действия с или без ИКС, возможно, ингибитора фосфодиэстеразы-4, являются теми терапевтическими мерами, которые уменьшают частоту обострений и госпитализаций [5, 13, 16]. Раннее начало легочной реабилитации после госпитализации из-за обострения ХОЗЛ безопасно, и результаты свидетельствуют о том, что она на 3 мес достоверно улучшает переносимость физических нагрузок и состояние здоровья [1, 22].

Хронічне обструктивне захворювання легень: сучасний погляд на фармакотерапію загострень (частина II)

Н.М. Трищук, М.Г. Бакуменко, М.М. Кочуєва, М.В. Савохіна, О.О. Качанова

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найбільш серйозних проблем охорони здоров'я в медичному, соціальному і економічному плані.

У другій частині статті представлена фармакотерапія загострень ХОЗЛ. Профілактика, раннє виявлення і негайний початок лікування загострень життєво важливі для зменшення шкоди від ХОЗЛ. У статті представлені сучасні тенденції фармакотерапії загострень ХОЗЛ, представлені всі групи сучасних лікарських засобів, рекомендованих для медикаментозної терапії загострень ХОЗЛ. За умови своєчасного і раціонального використання наявного арсеналу засобів можна домогтися гарних результатів у значній кількості пацієнтів з ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, фармакотерапія.

Chronic obstructive pulmonary disease: a modern view of pharmacotherapy exacerbations (Part II)

N.M. Trischuk, M.G. Bakumenko, M.N. Kochueva, M.V. Savohina, O.O. Kachanova

Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, remains one of the most serious health problems in the medical, social and economic terms.

In the second part of the article presented pharmacotherapy exacerbations. Prevention, early detection and immediate treatment of exacerbations are vital to reduce the damage caused by COPD. The paper presents the current trends of pharmacotherapy exacerbations, all groups are represented modern medicines recommended for drug treatment of acute exacerbations of COPD. Provided timely and efficient use of the existing arsenal of tools, you can achieve good results in a significant number of patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pharmacotherapy.

Сведения об авторах

Трищук Надежда Михайловна – Национальный фармацевтический университет, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: nadezhdatr@mail.ru

Бакуменко Марина Григорьевна – Харьковская городская студенческая больница, 61000, г. Харьков, ул. Дарвина, 8/10. E-mail: msl@studhosp.kharkiv.org

Кочуева Марина Николаевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: kochuevamarina@mail.ru

Савохина Марина Владимировна – Национальный фармацевтический университет, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: marinadoc10@gmail.com

Качанова Ольга Алексеевна – Харьковская городская студенческая больница, 61000, г. Харьков, ул. Дарвина, 8/10. E-mail: msl@studhosp.kharkiv.org

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555 «Хронічне обструктивне захворювання легень».
2. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Hebert P. et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2003. –Vol. 348. – P. 2618–25.
3. Adams S.G., Melo J., Luther M. et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease// Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 1345–52.
4. Barbera J.A., Reyes A., Roca J. et al. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease// Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 145. – P. 1328–33.
5. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials// Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 685–94.
6. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease// Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 1224–38.
7. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper// Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 932–46.
8. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study// Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2008. – Vol. 178. – P. 332–8.
9. Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R., et al. Effect of procalcitonin guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster randomised, single-blinded intervention trial // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 600–7.
10. Connors A.F., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) //Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 1996. – Vol. 154. –P. 959–67.
11. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease// Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 847–52.
12. Duffy N., Walker P., Diamantea F. et al. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial // Thorax. – 2005. – Vol. 60. – P. 713–7.
13. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Roflumilast in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long-acting bronchodilators: two randomised clinical trials// Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 695–703.
14. Guner H., Hacieviyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 234–41.
15. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease// N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1128–38.
16. Jenkins C.R., Jones P.W.,

- Calverley P.M. et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebocontrolled TORCH study // *Respir. Res.* – 2009. – Vol. 10. – P. 59.
17. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not exsmokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study// *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 358–64.
18. Kessler R., Stahl E., Vogelmeier C. et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview based study// *Chest.* – 2006. – Vol. 130. – P. 133–42.
19. Leuppi J.D., Schuetz P., Bingisser A. et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: The REDUCE randomised clinical trial// *JAMA.* – 2013. – Vol. 309. – N 21. – P. 2223–31.
20. Ling S.H., van Eeden S.F. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease// *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* – 2009. – Vol. 4. – P. 233–43.
21. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial// *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 698–703.
22. Man W.D., Polkey M.I., Donaldson N. et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study// *BMJ.* – 2004. – Vol. 329. – P. 1209.
23. Martinez F.J., Han M.K., Flaherty K. et al. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease// *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2006. – Vol. 4. – P. 101–24.
24. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD// *Chest.* – 1999. – Vol. 116. – P. 40–6.
25. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. <http://guidancenice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English/2010>.
26. Nouira S., Marghli S., Belghith M. et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo controlled trial// *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 2020–5.
27. Peacock J.L., Anderson H.R., Bremner S.A. et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD// *Thorax.* – 2011. – Vol. 66. – P. 591–6.
28. Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease// *The Cochrane Library.* – 2003. – Issue. 3. – N 3
29. Quon B.S., Gan W.Q., Sin D.D. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 756–66.
30. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations// *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 398S–401S.
31. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations inpatients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 1608–13.
32. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease// *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2355–65.
33. Sethi S., Wrona C., Grant B.J. et al. Strain specific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease// *Am J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 448–53.
34. Sint T., Donohue J.F., Ghio A.J. Ambient air pollution particles and the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease// *Inhalation toxicology.* – 2008. – Vol. 20. – P. 25–9.
35. Soler N., Torres A., Ewig S. et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation// *Am J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 1498–505.
36. Spencer S., Calverley P.M., Burge P.S. et al. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD// *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 698–702.
37. Stallberg B., Selroos O., Vogelmeier C. et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A doubleblind, randomised, non inferiority, parallel_group, multicentre study// *Respir. Res.* – 2009. – P. 10–11.
38. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease// *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1543–54.
39. Turner M.O., Patel A., Ginsburg S. et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis// *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 1736–44.
40. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease// *Am J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 1298–303.
41. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections// *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1138–80.
42. Wouters E.F. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey// *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97. – Suppl. C. – S. 51–9.

Статья поступила в редакцию 24.06.2014