



Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких

С. Н. Авдеев

Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва

Цель обзора: рассмотреть этиологию, клинические последствия, средства профилактики и лечения обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Основные положения. Как правило, ХОБЛ протекает с периодическими обострениями, выступающими одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью. Частые обострения у пациентов с ХОБЛ приводят к длительному (до нескольких недель) ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, ускоряют прогрессирование заболевания и значительно снижают качество жизни, что сопряжено с существенными финансовыми расходами на лечение. Фармакологические стратегии профилактики обострений включают использование длительно действующих бронходилататоров, ингаляционных глюкокортикоидов и их комбинаций с β_2 -агонистами, ингибиторов фосфодиэстеразы 4, антибиотиков, мукоактивных препаратов.

Заключение. Для улучшения ведения пациентов с ХОБЛ необходим поиск более целенаправленных (или таргетных) фармакологических способов профилактики обострений, даже с учетом уже используемых препаратов. С позиций достижения основных задач терапии ХОБЛ эффективность немедикаментозных методов профилактики обострений не уступает таковой лекарственных средств.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, профилактика.



Prevention Strategies for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

S. N. Avdeev

Research Institute of Pulmonology, Russian Federal Medical and Biological Agency, Moscow

Objective of the Review: To describe the etiology, clinical consequences, and approaches to prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations.

Key Points: COPD is typically characterized by occasional exacerbations, which are one of the most common reasons for patients to seek emergency medical care. Frequent COPD exacerbations cause prolonged (up to several weeks) worsening of pulmonary function and gas exchange parameters, accelerate disease progression, and significantly reduce quality of life, thus entailing considerable treatment costs. Pharmacological prevention strategies for COPD include long-acting bronchodilators, inhalation corticosteroids alone or in combination with β_2 -agonists, phosphodiesterase type-4 inhibitors, antibiotics, and mucoactive agents.

Conclusion: Management of COPD could be improved by developing more targeted medication regimens for preventing exacerbations, even if they include currently used drugs. Non-medication prevention is not inferior to preventive medication for achieving the main goals of COPD therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations, prevention.

Большое медико-социальное значение ХОБЛ обусловлено не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации и смертности трудоспособного населения [1, 2]. ХОБЛ — прогрессирующее заболевание с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов, главный из которых — курение [1]. Как правило, ХОБЛ протекает с периодическими обострениями [3].

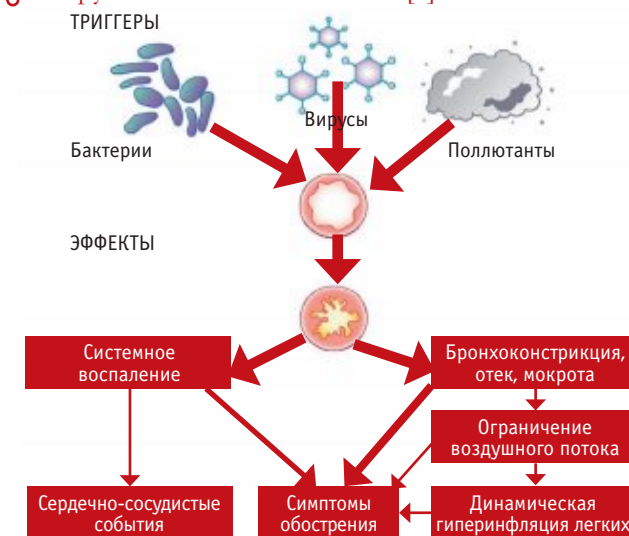
ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Во время обострения ХОБЛ нарастает легочная гиперинфляция, усиливаются обструкция малых дыхательных путей, воспаление дыхательных путей и системное воспаление (рис. 1) [4–9]. Более того, у пациентов с ХОБЛ более тяжелых стадий во время обострения более выражены локальный и системный воспалительный ответы, что указывает на роль тяжести ХОБЛ в стабильный период как предиктора тяжести ее обострений [8].

Обострения ХОБЛ — события гетерогенной природы, вызванные комплексными воздействиями на организм больного пневмотропных вирусов, бактерий и внешних загрязняющих веществ, которые приводят к усилению воспалительной реакции (см. рис. 1) [9]. В целом вирусные и бактериальные инфекции служат наиболее частыми триггерами обостре-

ний ХОБЛ [10–12]. Действуя одновременно, пневмотропные вирусы и бактерии часто обеспечивают синергичные эффекты во время обострений [8, 9]. Ко-инфекции вирусов и бактерий обнаруживают при 25% всех обострений, и для таких случаев характерны наиболее тяжелые функциональные

Рис. 1. Патогенез обострений хронической обструктивной болезни легких [9]



нарушения и длительная госпитализация пациентов [13]. Приблизительно в трети случаев причины обострений выявить не удается [10].

Обычно по мере усиления тяжести заболевания частота обострений ХОБЛ увеличивается, но можно выделить группу больных с частыми обострениями вне зависимости от стадии ХОБЛ [3]. Действительно, согласно результатам наблюдения за пациентами с ХОБЛ на протяжении нескольких лет, частые обострения в анамнезе служат наилучшим предиктором будущих обострений [3, 14, 15]. Кроме того, получены доказательства, что перенесенное обострение повышает восприимчивость пациента с ХОБЛ к развитию последующего обострения, т. е. обнаружена тенденция к группировке обострений во временные кластеры [16, 17]. Наиболее опасное время для развития повторного нового обострения (или рецидива) — первые 8 недель после начального обострения [16, 17].

Невзирая на связь обострений ХОБЛ с усилением выраженности симптомов и снижением качества жизни пациентов, до 50% всех обострений остаются «нерепортируемыми», т. е. больные во время этих обострений не обращаются за медицинской помощью [15, 18]. Данный факт может отражать привычку пациентов к колебаниям выраженности симптомов по мере прогрессирования заболевания [15]. Выявление и обучение больных, которые запаздывают с обращением за помощью или не обращаются вовсе по поводу обострений, может улучшить их обращаемость, что в свою очередь поможет уменьшить болезненность и значительно снизить затраты здравоохранения на ведение больных с тяжелыми обострениями в стационарах [19].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Механизмы развития обострений ХОБЛ до конца не изучены, но одним из наиболее важных звеньев их патогенеза следует признать усиленный воспалительный ответ в дыхательных путях [5, 8, 13]. Усиление воспаления дыхательных путей во время обострения ХОБЛ приводит к ухудшению легочной гиперинфляции, росту дисбаланса вентиляции и перфузии, нарастанию одышки, а в случае тяжелой ХОБЛ — также гипоксемии и гиперкапнии [20].

Кроме того, предположительно, повышение локальной экспрессии провоспалительных цитокинов в межреберных мышцах вносит свой вклад в развитие дисфункции дыхательных мышц [21], что в свою очередь приводит к усилению вентиляционного запроса. При прогрессировании ХОБЛ в слизистой оболочке дыхательных путей отмечено повышение числа клеточных элементов, в частности CD8+ лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов [22]. Во время обострения такой воспалительный паттерн меняется на преимущественно нейтрофильное воспаление [7, 13].

Более того, воспалительный ответ при обострении ХОБЛ модулируется природой инфекционного триггера: как подчеркнуто выше, вирусно-бактериальная ассоциация приводит к наиболее выраженному усилению воспаления и тяжести обострений [19, 23]. Как правило, во время обострений ХОБЛ значительно повышается число нейтрофилов в мокроте и периферической крови, что характерно для обострений любой тяжести, независимо от их причины [13]. Несмотря на то что традиционно обострение ХОБЛ рассматривают как преимущественно нейтрофильный воспалительный ответ, у многих пациентов с ХОБЛ большое значение имеет и эозинофильное воспаление [24, 25].

В исследовании M. Bafadhel и соавт., включавшем 145 пациентов, определены 4 биологических фенотипа обострений ХОБЛ, почти не отличающихся клинически, но дифференцируемых по некоторым высокочувствительным биомаркерам: обострения, ассоциированные с бактериями (35%), эозинофилией мокроты (24%), вирусами (34%), и «маловоспалительные обострения» (11%) (рис. 2) [26]. Наиболее чувствительным и специфичным маркером эозинофилии мокроты во время обострений была эозинофилия периферической крови (площадь под ROC-кривой — 0,85) с пороговым значением 2% (чувствительность — 90%, специфичность — 60%).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОБОСТРЕНИЙ

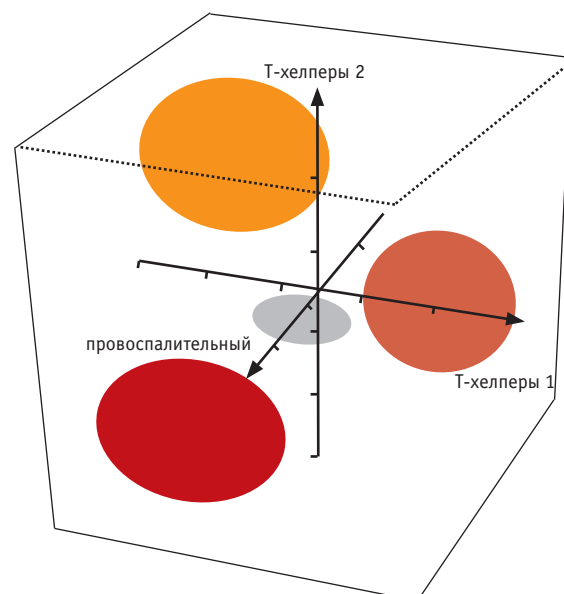
Тяжелые обострения ХОБЛ, требующие госпитализации больных, ассоциированы с высокой внутригоспитальной летальностью, по данным одного метаанализа, составляющей в среднем 6,7% [27]. Однако критический период риска летального исхода во время обострения превышает среднюю длительность госпитализации, и поэтому истинная летальность при тяжелых обострениях ХОБЛ достигает 15,6% [28]. Согласно результатам крупного проспективного когортного исследования S. Suissa и соавт., 50%-ная выживаемость больных ХОБЛ после 1-го тяжелого обострения составляет всего 3,6 года [28].

Обострения ХОБЛ (особенно частые) также ассоциированы с выраженным и долговременным снижением качества жизни, физической активности и физической выносливости, слабостью периферических скелетных мышц [29, 30]. S. Spencer и P. W. Jones показали, что после перенесенного обострения ХОБЛ качество жизни, оцениваемое с помощью опросника St. George's Respiratory Questionnaire, восстанавливается лишь через 4 недели, а для полного возвращения к исходному качеству жизни необходимо до 6 месяцев [31].

Обострения ХОБЛ надолго снижают физическую выносливость: по данным С. G. Cote и соавт., в течение первых 2 лет

Рис. 2. Биологические маркеры, ассоциированные с клиническими фенотипами обострений хронической обструктивной болезни легких [26]

- с преобладанием бактерий
- с преобладанием эозинофилов
- с преобладанием вирусов
- со слабо выраженными признаками воспаления



после обострения у пациентов с ХОБЛ зафиксировано уменьшение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой в среднем на 74 м [32].

Кроме того, в нескольких исследованиях продемонстрировано, что частые обострения ХОБЛ ухудшают легочную функцию [29, 33–35]. В исследовании TORCH за пациентами с ХОБЛ наблюдали в течение 3 лет и показали, что ежегодная скорость снижения ОФВ₁ у лиц, переносивших одно среднетяжелое или тяжелое обострение в течение года, на 37% выше, чем у больных без обострений ($p < 0,001$), а среди пациентов с двумя и более обострениями в течение года — на 65% выше ($p < 0,001$) [36]. По сведениям G. C. Donaldson и соавт., частые обострения приводят к сокращению времени, которое пациент с ХОБЛ проводит вне дома (–0,16 часов в день в год; $p < 0,001$), т. е. снижению физической активности, а также к более быстрому падению ОФВ₁ ($p = 0,011$) [37].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ

Согласно определению руководства Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 г., «обострение ХОБЛ — острое ухудшение респираторных симптомов, требующее дополнительной терапии» [1]. Поскольку в разных клинических исследованиях определения обострений могут отличаться, то они обычно основаны на клинических проявлениях (тяжести симптомов) и/или на объеме использования ресурсов здравоохранения [38]. Например, в одном из самых крупных исследований ХОБЛ (UPLIFT) обострения определяли как появление/усиление как минимум одного из респираторных симптомов (кашля, количества мокроты, «гнояности» мокроты, свистящих хрипов или одышки) на протяжении ≥ 3 дней [39]. Как правило, среднетяжелыми обострениями считают события, требующие терапии системными глюкокортикоидами (ГК) и/или антибиотиками, а тяжелыми — события, требующие госпитализации пациентов [40, 41].

Невозможность прямого сравнения результатов разных клинических исследований обусловлена множеством обстоятельств, однако одним из наиболее важных препятствий служит отсутствие согласованного определения обострения ХОБЛ [38, 42]. По этой причине создан и валидирован вопросник Chronic Pulmonary Disease-Patient Reported Outcomes, включающий 14 пунктов, который предлагает стандартизированный подход к определению и репортированию обострений на основе симптомов [43].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ

Отказ от курения

Максимальный положительный эффект отказа от курения в замедлении прогрессирования ХОБЛ доказан. Как продемонстрировано в исследовании Lung Health Study, 25% пациентов с ХОБЛ способны надолго отказаться от курения [44]. По данным исследования, проведенного среди больных ХОБЛ в системе госпиталей ветеранов США (с участием 23 497 человек), отказ от курения уменьшает риск обострений ХОБЛ (ОР = 0,78; 95%-ный ДИ: 0,75–0,87), причем выраженность эффекта зависит от длительности периода без курения [45].

Согласно результатам оценки стоимости/эффективности антисмокинг-программ, интенсивные программы отказа от курения ассоциированы с более низким риском обострений (0,38 vs 0,60) и меньшей продолжительностью госпитализаций (0,39 vs 1,00) [46]. Проанализировав все доступные методы терапии ХОБЛ в систематическом обзоре, N. S. Godtfredsen и соавт. сделали вывод, что отказ от

курения позволяет замедлить прогрессирование ХОБЛ даже на тяжелых стадиях и улучшает выживаемость больных [47].

Вакцинация

В настоящее время всем пациентам с ХОБЛ независимо от степени тяжести рекомендованы регулярные вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции [48, 49]. По данным одного из исследований эффективности вакцинации против гриппа у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями легких, вакцинация способствует значительному снижению числа обострений, госпитализаций и летальных исходов [50]. Сведения о возможности уменьшить риск обострений ХОБЛ с помощью антипневмококковых вакцин противоречивы. Так, в Кокрейновском систематическом обзоре на основе 4 рандомизированных исследований не удалось показать статистически значимого снижения числа обострений после вакцинации против пневмококковой инфекции [51]. С другой стороны, по сведениям I. Alfageme и соавт., 23-валентная полисахаридная антипневмококковая вакцина позволяет значительно уменьшить риск развития внебольничной пневмонии у пожилых пациентов с ХОБЛ (в возрасте старше 65 лет) и у больных с выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 40%) [52].

Кроме того, в нескольких исследованиях получены свидетельства положительного влияния бактериальных лизатов на риск обострений у пациентов с ХОБЛ. Например, по данным J. P. Collet и соавт., применение иммуноактивного лиофилизированного водорастворимого экстракта OM-65 снижало количество обострений на 29% у больных хроническим бронхитом или ХОБЛ легкой степени [53], а M. Soler и соавт. продемонстрировали снижение риска и продолжительности госпитализации у пациентов с тяжелой ХОБЛ [54].

В исследовании M. Cazzola после использования механического бактериального лизата PMBL у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ зарегистрировано уменьшение риска инфекционных обострений и госпитализации, а также длительности пребывания в стационаре [55].

Легочная реабилитация

В настоящее время представлены очень убедительные данные о высокой эффективности программ легочной реабилитации при ХОБЛ, однако их результаты связаны в основном с повышением физической выносливости и качества жизни пациентов, но о влиянии реабилитации на обострения ХОБЛ известно относительно немного. Программы легочной реабилитации улучшают прогноз пациентов с ХОБЛ, что связано с их комплексным воздействием: уменьшением легочной гиперинфляции, десенситизацией к диспноэ, ослаблением депрессии и тревоги, а также повышением физической активности. В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном в Уэльсе, удалось доказать, что легочная реабилитация уменьшает длительность госпитализаций пациентов с ХОБЛ (10,4 дня по сравнению с 21 днем в группе контроля) [56]. По заключению метаанализа, выполненного на основе 6 исследований с участием 230 пациентов с ХОБЛ, легочная реабилитация снижает риск госпитализаций (совокупный ОР = 0,26) и летального исхода (совокупный ОР = 0,45) [57].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ

Снижение риска обострений ХОБЛ продемонстрировано для лекарственных препаратов нескольких групп, однако эффективность этих препаратов для разных категорий пациентов с ХОБЛ, вероятно, неодинакова [58]. Выделение фенотипов

ХОБЛ помогает охарактеризовать пациентов, лучше всего отвечающих на определенные виды терапии, т. е. индивидуализировать подход к лечению [59, 60].

Длительно действующие бронходилататоры

Сегодня наиболее эффективными среди бронходилататоров признаны длительно действующие (до 24 ч) (ДДБД). В настоящее время эти препараты, позволяющие уменьшать выраженность симптомов заболевания и риск развития обострений, служат основой базисной терапии ХОБЛ [1]. ДДБД включают два класса препаратов с различными механизмами действия: β_2 -агонисты и антихолинергические препараты.

Длительно действующие β_2 -агонисты. Поддерживающая терапия длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) помогает не только улучшить функциональные показатели и уменьшить выраженность клинических проявлений, но и снизить риск развития обострений ХОБЛ.

В исследовании INHANCE терапия индакатеролом (ИНД) в дозе 150 мкг в сутки в течение 26 недель уменьшила количество обострений ХОБЛ на 31% по сравнению с плацебо (ОР = 0,69, 95%-ный ДИ: 0,51–0,94) [61]. По данным объединенного анализа исследований INHANCE, INVOLVE и INLIGHT-1, прием ИНД в течение 3 месяцев в дозе 150 мкг в сутки сопровождается снижением числа обострений на 37% (ОР = 0,63, 95%-ный ДИ: 0,44–0,91), а в дозе 300 мкг в сутки — на 34% (ОР = 0,66, 95%-ный ДИ: 0,49–0,90) [62].

Длительно действующие антихолинергические препараты. Сегодня наиболее убедительная доказательная база по способности уменьшать риск будущих обострений получена для длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХ) тиотропия бромидом [63].

В исследовании MISTRAL терапия тиотропия бромидом уменьшила среднее количество обострений ХОБЛ на 35% больше, чем плацебо (1,57 vs 2,41 обострения в год, $p < 0,01$), сократила среднюю продолжительность обострений на 37% (21,1 vs 33,3 дня в год, $p < 0,01$), а также статистически значительно увеличила время до первого обострения ($p < 0,001$) [64]. Терапия тиотропия бромидом сопровождалась снижением количества курсов антибиотиков на 34% ($p < 0,001$), системных ГК — на 24% ($p < 0,01$).

В других исследованиях также отмечено значительное уменьшение числа госпитализаций больных, принимавших тиотропия бромид (на 38–47%), и времени, проведенного ими в стационаре (на 50%) [65, 66].

Снижение риска развития обострений ХОБЛ показано и при использовании других ДДАХ. В исследованиях GLOW1 и GLOW2 терапия гликопиррония бромидом (ГЛИ) уменьшила число среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31% через 26 недель и на 34% через 52 недели [67, 68]. Через 26 недель лечения риск тяжелых обострений, ставших поводом для госпитализации больных, получавших ГЛИ, был на 65% ниже, чем в группе плацебо (ОР = 0,35, 95%-ный ДИ: 0,141–0,857) [67].

По данным исследования АТТАIN, частота развития обострений ХОБЛ у пациентов, принимавших аclidиния бромид в дозе 800 мг в сутки, составила 0,4 в год, а плацебо — 0,6 в год. По сравнению с плацебо ОР развития обострений при лечении аclidиния бромидом в дозе 400 мг 2 раза в день составил 0,67 (95%-ный ДИ: 0,48–0,94, $p < 0,05$) [69]. Согласно результатам оценки частоты обострений с помощью медицинской документации и вопросника Evaluating Respiratory Symptoms, среднегодовое количество обострений сократилось в среднем на 28% [70].

Примечательно, что ДДАХ более эффективны для снижения риска обострений ХОБЛ, чем ДДБА. По данным исследования ROET-COPD (включены 7384 больных, исследование продолжали в течение 1 года), в котором сравнивали тиотропия бромид и салметерол (САЛ) [71], на фоне терапии тиотропия бромидом зарегистрировано уменьшение риска развития обострений на 17% ($p < 0,001$) и увеличение времени до первого обострения ХОБЛ на 42 дня (187 дней vs 145 дней) по сравнению с применением САЛ. Риск развития тяжелых обострений на фоне приема тиотропия бромидом уменьшился на 27% ($p < 0,001$).

При субгрупповом анализе показано, что преимущество тиотропия бромидом перед САЛ проявляется независимо от пола, возраста, терапии ингаляционными ГК (ИГК) и статуса курения. В исследовании INVIGORATE (3444 больных ХОБЛ) при сравнении эффектов тиотропия бромидом и ИНД в течение 1 года получены схожие результаты: на фоне терапии ДДАХ число обострений оказалось на 29% меньше, чем при приеме ДДБА [71].

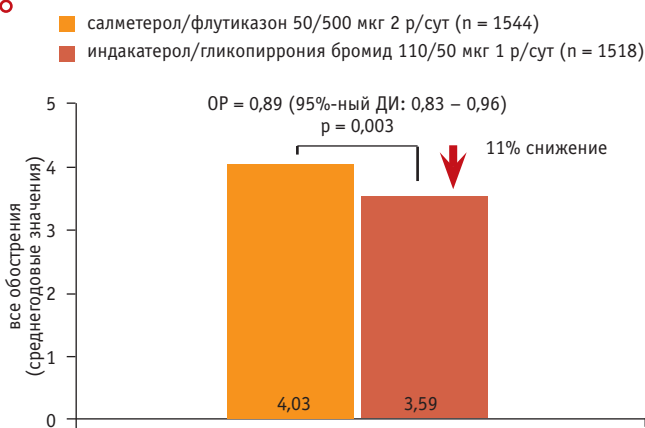
Фиксированные комбинации длительно действующих β_2 -агонистов и длительно действующих антихолинергических препаратов. Относительно недавно для терапии ХОБЛ созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХ, позволяющие принимать эти препараты одновременно с помощью одного ингалятора. В большинстве специальных исследований продемонстрирована высокая эффективность комбинаций ДДБА/ДДАХ, превосходящая таковую монотерапии входящими в их состав бронходилататорами [72]. Наиболее свежие данные свидетельствуют о высокой эффективности комбинации ИНД/ГЛИ для уменьшения риска обострений ХОБЛ.

Основная задача исследования SPARK (362 исследовательских центра, 2224 пациента с ОФВ₁ менее 50% должного и обострениями в анамнезе) состояла в сравнении влияния ИНД/ГЛИ, монотерапии ГЛИ и тиотропия бромидом на число обострений ХОБЛ в течение 64 недель [73]. По сравнению с монотерапией ГЛИ и тиотропия бромидом прием ИНД/ГЛИ снизил общее количество обострений ХОБЛ (от легких до тяжелых) на 15% и 14% соответственно [73]. По данным последующего метаанализа, ИНД/ГЛИ способствует увеличению времени до следующего обострения на 35% [74].

В исследовании FLAME сравнивали эффективность ИНД/ГЛИ и САЛ/флутиказон (ФЛУ) в отношении снижения риска обострений ХОБЛ. Всего в исследовании участвовали 3062 пациента с ХОБЛ, выраженной одышкой (≥ 2 баллов по шкале Medical Research Council) и анамнезом обострений в течение последнего года [75]. Исследование FLAME продемонстрировало более высокую эффективность комбинации ИНД/ГЛИ, чем САЛ/ФЛУ, по способности уменьшать число всех обострений (различия в эффективности составило 11%, $p = 0,003$) (рис. 3), а также среднетяжелых и тяжелых обострений (на 17%, $p < 0,001$).

Несмотря на небольшое число тяжелых обострений, которое не позволило установить статистически значимые различия их частоты между группами терапии, в группе ИНД/ГЛИ до 1-го тяжелого обострения прошло существенно больше времени, чем в группе САЛ/ФЛУ (снижение риска на 19%, $p = 0,046$) [75]. В отличие от САЛ/ФЛУ эффективность ИНД/ГЛИ не зависела от уровня эозинофилии периферической крови. Частота побочных эффектов и смертей была сходной в обеих группах терапии, однако у больных, принимавших САЛ/ФЛУ, зафиксировано статистически значимо большее число случаев пневмонии (4,8% vs 3,2%, $p = 0,02$) [75].

Рис. 3. Индакатерол/гликопиррония бромид превосходит салметерол/флутиказон по снижению среднегодового уровня всех обострений хронической обструктивной болезни легких (легких, средней тяжести и тяжелых) [75]



Судить о влиянии других фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ на риск обострений ХОБЛ преждевременно, так как этот аспект терапии специально не изучали. В исследованиях TOPado 1 и TOPado 2 продемонстрировано снижение числа обострений ХОБЛ на фоне лечения тиотропия бромидом/олодатеолом по сравнению с монотерапией олодатеолом (OR = 0,83; 95%-ный ДИ: 0,71–0,99), но не тиотропия бромидом [76]. В исследованиях комбинации формотерола (ФОР) и аклидиния бромида статистически значимые различия числа обострений на фоне терапии этой комбинацией препаратов, монокомпонентами и САЛ/ФЛУ не обнаружены [77–80]. Лечение комбинацией вилантерола и умеклидиния также статистически значимо не влияло на риск обострений при сравнении с терапией монокомпонентами или тиотропия бромидом [81].

Ингаляционные глюкокортикоиды и их комбинации с β_2 -агонистами

Влияние приема ИГК на число обострений ХОБЛ служит предметом научных дискуссий [82, 83]. Предположительно, основным механизмом действия ИГК следует считать противовоспалительный. Однако при ХОБЛ ИГК воздействуют лишь на некоторые компоненты бронхиального воспаления (Т-лимфоциты и макрофаги) [84]. Меньшую эффективность ИГК при ХОБЛ, чем при бронхиальной астме, можно объяснить с позиции снижения экспрессии и активности одного из ключевых ядерных ферментов — деацетилазы гистонов 2, необходимого для «выключения» активированных воспалительных генов [85, 86].

В исследовании ISOLDE (751 пациент с ХОБЛ) у участников, принимавших ИГК, среднее число обострений заболевания было значительно ниже (на 25%; 0,99 в год на 1 пациента), чем у пациентов, получавших плацебо (1,32 обострения в год) [87]. Однако в настоящее время ИГК при ХОБЛ чаще всего назначают в сочетании с ДДБА, т. е. применяют фиксированные комбинации ИГК/ДДБА. Согласно международным клиническим рекомендациям, терапия ИГК рекомендована только больным ХОБЛ с высоким риском развития повторных обострений (не менее 2 обострений за последний год или $ОФВ_1 < 50\%$ должного, т. е. группы С и D по классификации GOLD) [1].

В исследовании TORCH комбинация САЛ/ФЛУ снижала частоту обострений ХОБЛ на 25% по сравнению с плацебо, что статистически более значимо, чем при монотерапии теми же препаратами (на 15% при терапии САЛ и на 18% — ФЛУ) [40].

В исследовании W. Szafranski и соавт. терапия комбинационным препаратом, содержащим будесонид (БУД) и ФОР, уменьшила число тяжелых обострений ХОБЛ на 24%, а легких обострений — на 62% [88]. Исследование P. M. Calverley и соавт. также подтвердило преимущества терапии БУД/ФОР перед монопрепаратами и плацебо: время до развития следующего обострения составило 254 дня, а в группах БУД, ФОР и плацебо — 178, 154 и 96 дней соответственно [89]. Как показал математический анализ результатов двух данных исследований, число больных, которых необходимо пролечить БУД/ФОР для предупреждения одного обострения (number needed to treat), по сравнению с плацебо составляет 2,2–2,4 [90].

Снижение риска обострений ХОБЛ показано и при использовании новых комбинаций ИГК/ДДБА. В исследовании FORWARD терапия экстремелкодисперсной комбинацией беклометазона дипропионата и ФОР в течение 48 недель уменьшила риск обострений ХОБЛ на 28% по сравнению с ФОР (OR = 0,72; 95%-ный ДИ: 0,62–0,84) [91]. По данным объединенного анализа двух зеркальных исследований также зарегистрировано статистически значимое снижение риска среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ с помощью комбинации флутиказона фууроата и вилантерола по сравнению с вилантеролом [92].

Следует помнить, что терапия ИГК и ИГК/ДДБА сопряжена с достаточно большим количеством местных и системных нежелательных явлений, особенно при длительном приеме высоких доз ИГК [93]. Наиболее распространенные побочные эффекты включают ротоглоточный кандидоз, катаракту, глаукому, остеопороз и переломы костей, васкулопатии, СД, реактивацию туберкулеза, подавление функции коры надпочечников и др. [94]. В последние годы в число нежелательных явлений при терапии ИГК у пациентов с ХОБЛ также вошло повышение риска развития пневмонии. В крупном когортном исследовании, включавшем 135 445 больных ХОБЛ, продемонстрировано статистически значимое дозозависимое повышение риска пневмонии при использовании ИГК у больных с впервые диагностированной ХОБЛ: примерно на 28% при низких дозах, на 111% — при средних и на 224% — при высоких дозах. Развитие пневмонии также сопровождается увеличением стоимости медицинского обслуживания пациентов с ХОБЛ [95].

Поскольку ХОБЛ является комплексным и гетерогенным заболеванием с различными патофизиологическими механизмами, то вполне вероятно более высокая эффективность ИГК у определенных групп пациентов с ХОБЛ, или фенотипами ХОБЛ. Назначение ИГК с позиции фенотипирования ХОБЛ сегодня представляется наиболее перспективным [96]. К числу ИГК-чувствительных фенотипов ХОБЛ можно отнести сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ, фенотипы с частыми обострениями и с повышенным содержанием эозинофилов в мокроте или в крови [93, 94].

Безусловно, определение перечисленных фенотипов по-прежнему затруднительно: например, при частых обострениях (особенно вызванных бактериальной инфекцией) не всегда необходима терапия ИГК; у некоторых пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ возникают такие изменения дыхательных путей (ремоделирование и нейтрофильное воспаление), при которых ИГК также неэффективны; наконец, не разработаны точные и универсальные критерии эозинофилии мокроты

и крови (чаще всего пороговые значения составляют $\geq 3\%$ для мокроты и ≥ 300 клеток в 1 мкл для крови) [96].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 4

Рофлумиласт и его активный метаболит рофлумиласт N-оксид являются селективными ингибиторами фермента фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4). Основным механизмом действия рофлумиласта при ХОБЛ связан с угнетением воспалительной реакции дыхательных путей [97].

Практически во всех исследованиях зарегистрирована статистически значимо меньшая частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на фоне терапии рофлумиластом, чем на фоне плацебо (на 14–17%) [98, 99].

S. I. Rennard и соавт. выполнили совокупный post-hoc анализ исследований эффективности рофлумиласта у пациентов с ХОБЛ (стадии III и IV по классификации GOLD) и показали значительное снижение числа обострений ХОБЛ в подгруппе больных с бронхитическим вариантом заболевания (т. е. с хроническим кашлем и выделением мокроты) — на 26,2% ($p = 0,001$), в то время как в целом по группе ХОБЛ снижение числа обострений составило 14,3% ($p = 0,026$) [100].

E. D. Bateman и соавт. проанализировали влияние рофлумиласта на число обострений у больных ХОБЛ с частыми (≥ 2 в год) и нечастыми (< 2 в год) обострениями [101] на основе двух других исследований. Статистически значимое уменьшение количества обострений при терапии рофлумиластом зарегистрировано у всех больных: при нечастых обострениях — на 16,5% по сравнению с плацебо ($p = 0,006$), а при частых обострениях — еще более выраженное: на 22,3% ($p = 0,002$).

Недавно опубликованы результаты исследования REACT, в котором в течение 1 года изучали эффективность рофлумиласта у пациентов с тяжелой ХОБЛ, перенесших как минимум два обострения в предшествующем году, несмотря на терапию комбинацией ИГК/ДДБА или ИГК/ДДБА/тиотропия бромид [102]. Лечение рофлумиластом привело к снижению числа среднетяжелых и тяжелых обострений на 13,2% (при анализе с помощью регрессии Poisson OR = 0,868, 95%-ный ДИ: 0,753–1,002) или на 14,2% (при анализе с помощью негативной биномиальной регрессии OR = 0,858, 95%-ный ДИ: 0,740–0,995). Таким образом, добавление рофлумиласта к двойным или даже тройным комбинациям способствует уменьшению риска обострений у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ и частыми обострениями. Однако терапия ингибитором ФДЭ-4 сопряжена с частыми побочными эффектами (тошнотой, снижением массы тела и др.) [102].

В другом годичном исследовании со сходным дизайном RE(2)SPOND рофлумиласт также уменьшал число обострений на 8,5% по сравнению с плацебо, но этот небольшой эффект не достиг статистической значимости (OR = 0,92; 95%-ный ДИ: 0,81–1,04) [103]. Тем не менее post-hoc анализ исследования показал, что терапия рофлумиластом статистически значимо уменьшает риск обострений у пациентов с 3 и более обострениями и/или госпитализацией в предшествующий год — на 39% (OR = 0,61; 95%-ный ДИ: 0,39–0,95) и на 22% (OR = 0,78; 95%-ный ДИ: 0,61–1,00) соответственно. Однако в связи с развитием побочных эффектов терапии пациенты из группы рофлумиласта чаще прекращали прием препарата (11,7%), чем пациенты группы плацебо (5,4%).

Антибиотики

В настоящее время растет число сведений о возможности длительного использования макролидных антибиотиков

(азитромицин и кларитромицин) у пациентов с ХОБЛ и частыми обострениями. Потенциальные механизмы действия макролидов при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях включают подавление секреции в дыхательных путях, угнетение миграции нейтрофилов и лимфоцитов в дыхательных путях, а также антипролиферативное воздействие на активно делящиеся клетки [104].

Относительно недавно опубликованы результаты самого масштабного исследования влияния длительной терапии азитромицином на развитие обострений ХОБЛ [105]. В исследование были включены 1142 больных ХОБЛ, которые в течение 1 года принимали азитромицин в дозе 250 мг в сутки ежедневно либо плацебо. У больных, принимавших азитромицин, число обострений ХОБЛ оказалось существенно ниже: 741 против 900 в группе плацебо, т. е. риск развития обострений составил 0,73 ($p < 0,001$). Частота обострений на 1 человека в год — 1,48 и 1,83, а среднее время до следующего обострения — 266 и 174 дня ($p < 0,001$) соответственно в группах азитромицина и плацебо. Различия между группами пациентов по числу госпитализаций не отмечены, однако число незапланированных визитов к врачу оказалось меньше среди больных, принимавших азитромицин: 2,46 против 2,57 события на 1 пациента в год ($p = 0,048$).

Таким образом, длительная терапия относительно высокими дозами азитромицина (по 250 мг ежедневно в течение 1 года) приводила к статистически значимому снижению числа обострений (на 27%) и повышению качества жизни больных, но сопровождалась развитием некоторых побочных эффектов (ухудшением слуха и повышением резистентности к антибиотикам микрофлоры носоглотки) [105].

В исследовании COLUMBUS, включавшем больных ХОБЛ с 3 и более обострениями в течение предшествующего года, терапия азитромицином в дозе 500 мг 3 раза в неделю в течение 1 года снизила количество обострений на 42% (OR = 0,58, 95%-ный ДИ: 0,42–0,79) [106].

Мукоактивные препараты

В нескольких эпидемиологических исследованиях показана довольно сильная взаимосвязь между повышенной продукцией мокроты и неблагоприятными исходами ХОБЛ, в том числе с повышенным риском развития обострений [107, 108]. С учетом данных о роли секрета в дыхательных путях при их хронических заболеваниях неоднократно предпринимались попытки изучения эффективности мукоактивных препаратов у пациентов с ХОБЛ.

По результатам нескольких рандомизированных клинических исследований, длительная поддерживающая терапия карбоцистеином способствовала снижению числа обострений ХОБЛ и улучшению качества жизни [109–111]. Относительно недавно проведено крупное, хорошо спланированное исследование PEACE, посвященное роли мукоактивных препаратов у больных ХОБЛ [109]. Изучено влияние терапии карбоцистеином (в дозе 500 мг в сутки) в течение 3 лет на развитие обострений ХОБЛ (в основном у пациентов с III и IV стадиями заболевания по классификации GOLD). Среднее число обострений на 1 пациента в группе принимавших карбоцистеин составило 1,01, а в группе плацебо — 1,35, т. е. на фоне мукоактивной терапии наблюдали снижение риска развития обострений на 24,5%. Однако популяция больных ХОБЛ в исследовании PEACE отличалась существенными особенностями (исследование проводили в Китае): ИГК принимали менее 20% пациентов, и многие не использовали бронходилататоры, что не позволяет

распространить результаты исследования на типичных пациентов с ХОБЛ.

Согласно результатам двух недавних годовичных исследований, высокие дозы НАС (по 600 мг 2 раза в сутки) снижают риск обострений ХОБЛ. В исследовании HIACE (с участием 120 больных) отмечено уменьшение риска обострений на 0,75 события в год ($p = 0,019$) [112], а в исследовании PANTHEON (1006 больных) — на 22% (OR = 0,78; 95%-ный ДИ: 0,67–0,90) [113].

В метаанализе М. Cazzola и соавт., основанном на 13 исследованиях с участием 4155 пациентов с ХОБЛ, продемонстрировано, что терапия НАС снижает риск обострений ХОБЛ на 25% (OR = 0,75; 95%-ный ДИ: 0,66–0,84), причем протектив-

ный эффект более силен при выраженной бронхиальной обструкции. Риск побочных эффектов НАС невысок и не зависит от дозы препарата [114].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обострения существенно снижают качество жизни пациентов с ХОБЛ. Для улучшения ведения таких больных необходим поиск более целенаправленных (таргетных) фармакологических способов профилактики обострений, даже с учетом уже используемых препаратов. С позиций решения основных задач терапии ХОБЛ эффективность немедикаментозных методов профилактики обострений не уступает таковой лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2017. www.goldcopd.org (дата обращения — 31.10.2017).
- Gershon A. S., Dolmage T. E., Stephenson A., Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD*. 2012; 9(3): 216–26.
- Hurst J. R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(12): 1128–38.
- Agustí A., Calverley P. M., Decramer M., Stockley R. A., Wedzicha J. A. Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: knowns and unknowns. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2014; 1(2): 166–84.
- Bhowmik A., Seemungal T. A., Sapsford R. J., Wedzicha J. A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000; 55(2): 114–20.
- Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*. 2003; 124(5): 1743–8.
- Qiu Y., Zhu J., Bandi V., Atmar R. L., Hattotuwa K., Guntupalli K. K. et al. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168(8): 968–75.
- Wilkinson T. M., Hurst J. R., Perera W. R., Wilks M., Donaldson G. C., Wedzicha J. A. et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006; 129(2): 317–24.
- Wedzicha J. A., Seemungal T. A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007; 370(9589): 786–96.
- Celli B. R., Barnes P. J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29(6): 1224–38.
- Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A., Moric I., Sanderson G., Message S. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(9): 1618–23.
- Sethi S., Evans N., Grant B. J., Murphy T. F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(7): 465–71.
- Papi A., Bellettato C. M., Braccioni F., Romagnoli M., Casolari P., Caramori G. et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(10): 1114–21.
- Quint J. K., Donaldson G. C., Hurst J. R., Goldring J. J., Seemungal T. R., Wedzicha J. A. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(3): 501–7.
- Seemungal T. A., Donaldson G. C., Paul E. A., Bestall J. C., Jeffries D. J., Wedzicha J. A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157(5 pt.1): 1418–22.
- Hurst J. R., Donaldson G. C., Quint J. K., Goldring J. J., Baghai-Ravary R., Wedzicha J. A. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179(5): 369–74.
- Perera W. R., Hurst J. R., Wilkinson T. M., Sapsford R. J., Müllerova H., Donaldson G. C. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29(3): 527–34.
- Langsetmo L., Platt R. W., Ernst P., Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177(4): 396–401.
- Wilkinson T. M., Donaldson G. C., Hurst J. R., Seemungal T. A., Wedzicha J. A. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169(12): 1298–303.
- Barbera J. A., Roca J., Ferrer A., Félez M. A., Díaz O., Roger N. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10(6): 1285–91.
- Casadevall C., Coronell C., Ramirez-Sarmiento A. L., Martínez-Llorens J., Barreiro E., Orozco-Levi M. et al. Upregulation of pro-inflammatory cytokines in the intercostal muscles of COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2007; 30(4): 701–7.
- Hogg J. C., Chu F., Utokaparch S., Woods R., Elliott W. M., Buzatu L. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(26): 2645–53.
- Wedzicha J. A., Hurst J. R. Structural and functional co-conspirators in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4(8): 602–5.
- Saha S., Brightling C. E. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006; 1(1): 39–47.
- Siva R., Green R. H., Brightling C. E., Shelley M., Hargadon B., McKenna S. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29(5): 906–13.
- Bafadhel M., McKenna S., Terry S., Mistry V., Reid C., Haldar P. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(6): 662–71.
- Hoogendoorn M., Hoogenveen R. T., Rutten-van Molken M. P., Vestbo J., Feenstra T. L. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(3): 508–15.
- Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67(11): 957–63.
- Donaldson G. C., Seemungal T. A., Bhowmik A., Wedzicha J. A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57(10): 847–52.
- Donaldson G. C., Seemungal T. A., Patel I. S., Bhowmik A., Wilkinson T. M., Hurst J. R. et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005; 128(4): 1995–2004.
- Spencer S., Jones P. W. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003; 58(7): 589–93.
- Cote C. G., Dordelly L. J., Celli B. R. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007; 131(3): 696–704.
- 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; 164(3): 358–64.
- Vestbo J., Edwards L. D., Scanlon P. D., Yates J. C., Agustí A., Bakke P. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(13): 1184–92.
- Seemungal T. A., Donaldson G. C., Bhowmik A., Jeffries D. J., Wedzicha J. A. Time course and recovery of exacerbations in patients

- with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(5): 1608–13.
36. Celli B. R., Thomas N. E., Anderson J. A., Ferguson G. T., Jenkins C. R., Jones P. W. 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; 178(4): 332–8.
 37. Donaldson G. C., Wilkinson T. M., Hurst J. R., Perera W. R., Wedzicha J. A. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171(5): 446–52.
 38. Effing T. W., Kerstjens H. A., Monninkhof E. M., van der Valk P. D. L. P. M., Wouters E. F. M., Postma D. S. et al. Definitions of exacerbations: does it really matter in clinical trials on COPD? *Chest.* 2009; 136(3): 918–23.
 39. Tashkin D. P., Celli B., Senn S., Burkhart D., Kesten S., Menjoge S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(15): 1543–54.
 40. Calverley P. M., Anderson J. A., Celli B., Ferguson G. T., Jenkins C., Jones P. W. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(8): 775–89.
 41. Beeh K. M., Hederer B., Glaab T., Müller A., Rutten-van Moelken M., Kesten S. et al. Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 119–25.
 42. Aaron S. D., Fergusson D., Marks G. B., Suissa S., Vandemheen K. L., Doucette S. et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax.* 2008; 63(2): 122–8.
 43. Leidy N. K., Wilcox T. K., Jones P. W., Roberts L., Powers J. H., Sethi S. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183(3): 323–9.
 44. Anthonisen N. R., Skeans M. A., Wise R. A., Manfreda J., Kanner R. E., Connett J. E. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142(4): 233–9.
 45. Au D. H., Bryson C. L., Chien J. W., Sun H., Udris E. M., Evans L. E. et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J. Gen. Intern. Med.* 2009; 24(4): 457–63.
 46. Christenhusz L. C., Prenger R., Pieterse M. E., Seydel E. R., van der Palen J. Cost-effectiveness of an intensive smoking cessation intervention for COPD outpatients. *Nicotine Tob. Res.* 2012; 14(6): 657–63.
 47. Godtfredsen N. S., Lam T. H., Hansel T. T., Leon M. E., Gray N., Dresler C. et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur. Respir. J.* 2008; 32(4): 844–53.
 48. Wongsurakiat P., Maranetra K. N., Wasi C., Kositanont U., Dejsomritrutai W., Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest.* 2004; 125(6): 2011–20.
 49. Walters J. A., Smith S., Poole P., Granger R. H., Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 11: CD001390.
 50. 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(5): 397–403.
 51. Granger R., Walters J., Poole P. J., Lasserson T. J., Mangtani P., Cates C. J. et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD001390.
 52. Alfageme I., Vazquez R., Reyes N., Muñoz J., Fernández A., Hernandez M. et al. Clinical efficacy of antipneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* 2006; 61(3): 189–95.
 53. Collet J. P., Shapiro P., Ernst P., Renzi T., Ducruet T., Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. *Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156(6): 1719–24.
 54. Soler M., Mütterlein R., Cozma G. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2007; 74(1): 26–32.
 55. Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends Med.* 2006; 6(3): 199–207.
 56. Greening N. J., Williams J. E., Hussain S. F., Harvey-Dunstan T. C., Bankart M. J., Chaplin E. J. et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ.* 2014; 349: g4315.
 57. Puhan M. A., Gimeno-Santos E., Scharplatz M., Troosters T., Walters E. H., Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 10: CD005305.
 58. Miravittles M., D'Urzo A., Singh D., Koblizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Resp. Res.* 2016; 17(1): 112.
 59. Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluña J. J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48(3): 86–98.
 60. Goh F., Shaw J. G., Savarimuthu Francis S. M., Vaughan A., Morrison L., Relan V. et al. Personalizing and targeting therapy for COPD: the role of molecular and clinical biomarkers. *Expert Rev. Respir. Med.* 2013; 7(6): 593–605.
 61. Donohue J. F., Fogarty C., Lotvall J., Mahler D. A., Worth H., Yorgancioglu A. et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(2): 155–62.
 62. Siler T. M., Williams J., Yegen U., Owen R., Lassen C., Kramer B. The effect of once-daily indacaterol on health-related quality of life, rescue medication use, and exacerbation rates in patients with moderate-to-severe COPD: a pooled analysis of three months of treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4430.
 63. Halpin D. M., Vogelmeier C., Pieper M. P., Metzendorf N., Richard F., Anzueto A. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: A systematic review. *Respir. Med.* 2016; 114: 1–8.
 64. Dusser D., Bravo M. L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27(3): 547–55.
 65. Vincken W., van Noord J. A., Greefhorst A. P., Bantje T. A., Kesten S., Korducki L. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19(2): 209–16.
 66. Casaburi R., Mahler D. A., Jones P. W., Wanner A., San P. G., ZuWallack R. L. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19(2): 217–24.
 67. D'Urzo A., Ferguson G. T., van Noord J. A., Hirata K., Martin C., Horton R. et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir. Res.* 2011; 12: 156.
 68. Kerwin E., Hébert J., Gallagher N., Martin C., Overend T., Alagapan V. K. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(5): 1106–14.
 69. Jones P. W., Singh D., Bateman E. D., Agusti A., Lamarca R., de Miquel G. et al. Efficacy and safety of treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(4): 830–6.
 70. Jones P. Acclidinium bromide twice daily for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Adv. Ther.* 2013; 30(4): 354–68.
 71. Decramer M. L., Chapman K. R., Dahl R., Frith P., Devouassoux G., Fritscher C. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(7): 524–33.
 72. Oba Y., Sarva S. T., Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 2016; 71(1): 15–25.
 73. Wedzicha J. A., Decramer M., Ficker J. H., Niewoehner D. E., Sandstrom T., Taylor A. F. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(3): 199–209.
 74. Banerji D., Fedele M. J., Chen H., Kim H. J. Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: results from the ignite program. *Respirology.* 2013; 18 (suppl. 4): S1–81.
 75. Wedzicha J. A., Banerji D., Chapman K. R., Vestbo J., Roche N., Ayers R. T. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(23): 2222–34.
 76. Buhl R., Maltais F., Abrahams R., Bjermer L., Derom E., Ferguson G. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45(4): 969–79.
 77. Singh D., Jones P. W., Bateman E. D., Korn S., Serra C., Molins E. et al. Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate

- fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 178.
78. D'Urzo A. D., Rennard S. I., Kerwin E. M., Mergel V., Leselbaum A. R., Caracta C. F. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir. Res.* 2014; 15: 123.
 79. Bateman E. D., Chapman K. R., Singh D., D'Urzo A. D., Molins E., Leselbaum A. et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir. Res.* 2015; 16: 92.
 80. Vogelmeier C., Paggiaro P. L., Dorca J., Sliwinski P., Mallet M., Kirsten A. M. et al. Efficacy and safety of acclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur. Respir. J.* 2016; 48(4): 1030–9.
 81. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E., Kaelin T., Richard N., Crater G. et al. Efficacy and safety of umecclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(6): 472–86.
 82. Suissa S., Barnes P. J. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(1): 13–6.
 83. Postma D. S., Calverley P. Inhaled corticosteroids in COPD: a case in favour. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(1): 10–2.
 84. Barnes N. C., Qiu Y.-S., Pavord I. D., Parker D., Davis P. A., Zhu J. et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(7): 736–43.
 85. Barnes P. J., Adcock I. M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25(3): 552–63.
 86. Ito K., Ito M., Elliott W. M., Cosio B., Caramori G., Kon O. M. et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(19): 1967–76.
 87. Burge P. S., Calverley P. M., Jones P. W., Spencer S., Anderson J. A., Maslen T. K. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000; 320(7245): 1297–303.
 88. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A., Menga G., Sansores R., Nahabedian S. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21(1): 74–81.
 89. Calverley P. M., Boonsawat W., Cseke Z., Zhong N., Peterson S., Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22(6): 912–9.
 90. Halpin D. M. Evaluating the effectiveness of combination therapy to prevent COPD exacerbations: the value of NNT analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59(10): 1187–94.
 91. Wedzicha J. A., Singh D., Vestbo J., Paggiaro P. L., Jones P. W., Bonnet-Gonod F. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108(8): 1153–62.
 92. Dransfield M. T., Bourbeau J., Jones P. W., Hanania N. A., Mahler D. A., Vestbo J. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel group, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(3): 210–23.
 93. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22(1): 92–100.
 94. Ernst P., Saad N., Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur. Respir. J.* 2015; 45(2): 525–37.
 95. Yawn B. P., Li Y., Tian H., Zhang J., Arcona S., Kahler K. H. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 295–304.
 96. Kaplan A. G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. COPD.* 2015; 10: 2535–48.
 97. Antoniu S. A. New therapeutic options in the management of COPD — focus on roflumilast. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; 6: 147–55.
 98. Calverley P. M., Sanchez-Toril F., McIvor A., Teichmann P., Bredenbroeker D., Fabbri L. M. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(2): 154–61.
 99. Calverley P. M., Rabe K. F., Goehring U. M., Kristiansen S., Fabbri L. M., Martinez F. J. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374(9691): 685–94.
 100. Rennard S. I., Calverley P. M. A., Goehring U. M., Bredenbroeker D., Martinez F. J. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast - the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respiratory Research.* 2011; 12: 18.
 101. Bateman E. D., Rabe K. F., Calverley P. M., Goehring U. M., Brose M., Bredenbroeker D. et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(3): 553–60.
 102. Martinez F. J., Calverley P. M., Goehring U. M., Brose M., Fabbri L. M., Rabe K. F. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9971): 857–66.
 103. Martinez F. J., Rabe K. F., Sethi S., Pizzichini E., McIvor A., Anzueto A. et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194(5): 559–67.
 104. Kanoh S., Rubin B. K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23(3): 590–615.
 105. Albert R. K., Connett J., Bailey W. C., Casaburi R., Cooper J. A. Jr., Criner G. J. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(8): 689–98.
 106. Uzun S., Djamin R. S., Kluytmans J. A. J., Mulder P. G. H., van't Veer N. E., Ermens A. A. et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(5): 361–8.
 107. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153(5): 1530–5.
 108. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur. Respir. J.* 1995; 8(8): 1333–8.
 109. Zheng J. P., Kang J., Huang S. G., Chen P., Yao W. Z., Yang L. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008; 371(9629): 2013–8.
 110. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T., Inoue D., Nakayama K., Tomita N. et al. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54(2): 378–80.
 111. Macciò A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10(4): 693–703.
 112. Tse H. N., Raiteri L., Wong K. Y., Yee K. S., Ng L. Y., Wai K. Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013; 144(1): 106–18.
 113. Zheng J. P., Wen F. Q., Bai C. X., Wan H. Y., Kang J., Chen P. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(3): 187–94.
 114. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Jardim J., Chuchalin A. G., Rogliani P. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24(137): 451–61. 

Библиографическая ссылка:

Авдеев С. Н. Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 40–48.

Citation format for this article:

Avdeev S. N. Prevention Strategies for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Doctor.Ru.* 2017. 10(139): 40–48.