

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Елена Анатольевна Лаптева*

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Реферат

Цель. Оптимизация лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких на амбулаторном этапе.

Методы. Проведено сравнение эффективности различных схем базисной терапии у 245 пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких с учётом клинического фенотипа заболевания. Сформировано три группы: в первой группе (70 пациентов, 33 — с эмфизематозным фенотипом, 37 — с бронхитическим) применяли длительно действующие холинолитики (режим 1); во второй группе (110 пациентов, 52 — с эмфизематозным фенотипом, 58 — с бронхитическим) — длительно действующие холинолитики + ингаляционные глюкокортикоиды (режим 2); в третьей группе (65 пациентов, 28 — с эмфизематозным фенотипом, 37 — с бронхитическим) — длительно действующие холинолитики + ингаляционные глюкокортикоиды + длительно действующие β_2 -агонисты (режим 3). Оценивали параметры вентилизации, диффузионной способности лёгких и газообмена через 12 мес базисной терапии.

Результаты. Режим 2 наиболее эффективен у пациентов с бронхитическим фенотипом, что подтверждалось увеличением объёма форсированного выдоха за первую секунду с $1,12 \pm 1,04$ до $1,90 \pm 1,05$ л ($p < 0,05$), парциального давления кислорода с $53,72 \pm 6,28$ до $69,56 \pm 6,83$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и уменьшением парциального давления углекислого газа с $55,71 \pm 8,34$ до $52,34 \pm 8,16$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Достоверных изменений у пациентов с эмфизематозным фенотипом не зарегистрировано. Режим 3 наиболее эффективен у пациентов с эмфизематозным фенотипом, что проявилось увеличением объёма форсированного выдоха за первую секунду с $1,18 \pm 0,03$ до $1,47 \pm 0,03$ л ($p < 0,05$), парциального давления кислорода с $66,43 \pm 3,79$ до $78,48 \pm 5,78$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), диффузионной способности лёгких на единицу объёма с $35,32 \pm 11,34$ до $44,12 \pm 12,2\%$ ($p < 0,05$) и уменьшением парциального давления углекислого газа с $50,21 \pm 3,68$ до $43,43 \pm 5,47$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Улучшение показателей газообмена у пациентов с бронхитическим фенотипом не было достоверным. Режим 1 не оказал существенного влияния на показатели вентилиционной функции.

Вывод. Для оптимизации лечения хронической обструктивной болезни лёгких следует использовать дифференцированные схемы базисной терапии с учётом клинических фенотипов болезни.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, фенотипы, режимы базисной терапии.

DIFFERENTIAL TREATMENT STRATEGY IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL PHENOTYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE E.A. Lapteva. Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus. **Aim.** To optimize the treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. **Methods.** The effectiveness of different strategies of long-term control treatment in 245 patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on clinical phenotypes of the disease was evaluated. Three groups of patients were formed: patients from the 1st group (70 patients, 33 — with predominant emphysema phenotype, 37 — with predominant bronchitis phenotype) were using long-acting anticholinergics, patients from the 2nd group (110 patients, 52 — with predominant emphysema phenotype, 58 — with predominant bronchitis phenotype) — long-acting anticholinergics and inhaled corticosteroids, and patients from the 3rd group (65 patients, 28 — with predominant emphysema phenotype, 37 — with predominant bronchitis phenotype) — long-acting anticholinergics together with inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists. The respiratory function, diffusing lung capacity and gas exchange parameters were assessed after 12 months of long-term control treatment. **Results.** The 2nd treatment strategy was more effective in patients with bronchitis phenotype, confirmed by the increase of forced expiratory volume at 1st second (FEV₁) value from 1.12 ± 1.04 to 1.90 ± 1.05 ($p < 0.05$), and partial oxygen pressure (p_{aO_2}) increase from 53.72 ± 6.28 to 69.56 ± 6.83 mmHg, as well as partial carbon dioxide pressure (p_{aCO_2}) decrease from 55.71 ± 8.34 to 52.34 ± 8.16 mmHg. No significant changes in patients with emphysema phenotype were observed. The treatment strategy 3 was the most effective in patients with emphysema phenotype which was demonstrated by the increase of FEV₁ from 1.18 ± 0.03 to 1.47 ± 0.03 , p_{aO_2} from 66.43 ± 3.79 to 78.48 ± 5.78 mmHg ($p < 0.05$), diffusion capacity of carbon monoxide to alveolar volume ratio (DLCO/Va) increase from 35.32 ± 11.34 to 44.12 ± 12.2 ($p < 0.05$) and decrease of p_{aO_2} from 50.21 ± 3.68 to 43.43 ± 5.47 mmHg. No significant improvement of gas exchange parameters in patients with bronchitis phenotype was registered. The treatment strategy 1 had no significant effect on respiratory function parameters. **Conclusion.** The differential strategies of long-term control treatment should be used depending on clinical phenotypes to optimize the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, phenotypes, strategies of basic therapy.

Пациенты с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) представляют собой гетерогенную популяцию, состоящую из групп, различающихся по полу, возрасту, особенностям патогенетических факторов и степени тяжести болезни [2]. Необратимые изменения со сторо-

ны всех составляющих респираторной системы, которые неизбежно возникают в процессе прогрессирования ХОБЛ, снижают эффективность лечения [5]. Гетерогенность клинических проявлений и сложность патогенеза ХОБЛ определяют выделение клинических фенотипов заболевания с соответствующей коррекцией лечебных мероприятий [1, 3, 4].

Адрес для переписки: elapteva.66@inbox.ru

С целью оптимизации лечения и разработки дифференцированных схем базисной терапии у 245 пациентов с эмфизематозным (ХОБЛ-Э) и бронхитическим (ХОБЛ-Б) фенотипами ХОБЛ проведено сравнительное исследование эффективности дифференцированных режимов базисной терапии.

С использованием методов общей бодиплетизмографии изучали диффузионную способность лёгких на диагностическом комплексе «Master Screen Body» («Erich Jaeger», Германия), проводили компьютерную томографию органов грудной полости на аппарате «Light Speed Pro 16 ct 99» («GE Medical systems», США) и стандартные клиничко-лабораторные исследования.

При анализе результатов исследования выделены две группы наблюдения: пациенты с ХОБЛ-Э с клиничко-функциональными и рентгенологическими признаками эмфиземы лёгких (n=105) и пациенты с ХОБЛ-Б с клиничко-функциональными и рентгенологическими признаками хронического бронхита (n=140). Группы значимо не различались между собой по возрасту и стажу курения.

В группе ХОБЛ-Э установлены преобладающие эмфизематозные изменений и достоверно более высокие уровни внутрилёгочных объёмов: общая ёмкость лёгких (ОЕЛ) — до 125,68±16,3%, остаточный объём (ОО) — до 200±52,81% против 108,50±14,33 и 171,66±34,77% в группе ХОБЛ-Б (p < 0,001).

В группе ХОБЛ-Б выявлялись клинические и рентгенологические признаки хронического бронхита (кашель с мокротой, симптом «трамвайных рельсов» при компьютерной томографии грудной полости и бронхоэктазы). Объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной ёмкости лёгких (ОФВ₁/ФЖЕЛ), а также систо-

лическое давление в лёгочной артерии достоверно не различались в сравниваемых группах.

В течение 12-месячного периода наблюдения проводили лечение ХОБЛ в соответствии со стандартами Глобальной инициативы по ХОБЛ (Global initiative for Obstructive Lung Disease — GOLD) и оценку его эффективности «per protocol». Через 12 мес после проведения стандартной терапии из 245 пациентов с ХОБЛ исследование завершили 240. Использовали следующие режимы базисной терапии:

– режим 1 — с использованием длительно действующего холинолитика тиотропия бромида (спирива, BI, Германия) в виде ингаляции 18 мкг/сут;

– режим 2 — с использованием длительно действующего холинолитика и ингаляционного глюкокортикоида флутиказона в суточной дозе 1000 мкг («Glaxo SmithKline», Великобритания);

– режим 3 — с использованием длительно действующего холинолитика, ингаляционного глюкокортикоида и длительно действующего β₂-агониста салметерола («Glaxo SmithKline», Великобритания) у пациентов с сохраняющимся значением ОФВ₁ менее 60% должных величин.

Главным критерием эффективности лечения было состояние респираторной функции, что оценивали при каждом осмотре пациента. Основными конечными точками исследования служили изменения в конце лечебного периода по сравнению с исходными следующими показателями: постбронходилатационный ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, парциальное давление кислорода (p_aO₂) и углекислого газа (p_aCO₂), диффузионной способности лёгких на единицу объёма.

Режим 1 базисной терапии был применен у 70 пациентов с ХОБЛ (63 мужчин и 7 женщин, средний возраст 61,2±8,4 года). Из них фенотип

Таблица 1

Динамика параметров респираторной функции при режиме 1 у пациентов с бронхитическим (ХОБЛ-Б) и эмфизематозным (ХОБЛ-Э) фенотипами хронической обструктивной болезни лёгких

Характеристики	Сроки от начала лечения, мес					
	0		6		12	
	X±σ		X±σ		X±σ	
	ХОБЛ-Э (n=33)	ХОБЛ-Б (n=37)	ХОБЛ-Э (n=33)	ХОБЛ-Б (n=37)	ХОБЛ-Э (n=33)	ХОБЛ-Б (n=33)
ОФВ ₁ , л пост./бр.	1,82±1,07	1,65±1,02	1,90±1,05	1,67±1,08	2,03±1,09	1,70±1,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	51,55±9,39	49,71±8,78	52,04±9,02	50,06±8,60	52,37±9,09	50,55±9,39
ОЕЛ, %	124,53±11,32	120,62±12,09	121,37±10,1	119,31±12,4	120,56±10,37	121,12±11,78
DLCO/Va, %	43,49±12,03	40,62±13,67	42,64±13,32	38,84±13,64	43,69±14,61	39,72±12,57
p _a O ₂ , мм рт.ст.	73,34±5,12	63,17±5,34	76,28±4,92	65,98±5,44	77,18±4,89	63,40±5,78
p _a CO ₂ , мм рт.ст.	48, 51±8,9	54,32±9,21	47, 02±8,22	56,81±8,43	50, 72±7,75	56, 31±8,79
СДЛА мм рт.ст.	32,45±9,54	29,9±8,22	31,76±9,21	28,7±7,93	31,95±8,87	29,0±7,63

Примечание: ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОЕЛ — общая ёмкость лёгких; DLCO/Va — диффузионная способность лёгких на единицу объёма; p_aO₂ — парциальное давление кислорода; p_aCO₂ — парциальное давление углекислого газа; СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии.

Таблица 2

Динамика параметров респираторной системы в режиме 2 у пациентов с бронхитическим (ХОБЛ-Б) и эмфизематозным (ХОБЛ-Э) фенотипами хронической обструктивной болезни лёгких

Характеристики	Сроки от начала лечения, мес					
	0		6		12	
	X±σ		X±σ		X±σ	
	ХОБЛ-Э (n=52)	ХОБЛ-Б (n=58)	ХОБЛ-Э (n=52)	ХОБЛ-Б (n=58)	ХОБЛ-Э (n=52)	ХОБЛ-Б (n=57)
ОФВ ₁ , л	1,57±1,06	1,12±1,04	1,50±1,05	1,67±1,08	1,58±1,09	1,90±1,05*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	48,23±8,44	43,23±8,02	50,12±8,59	43,18±8,5	51,45±9,01	58,63±9,1*
ОЕЛ, %	127,42±10,84	120,62±12,09	127,30±10,76	118,45±11,7	123,31±9,89	119,06±10,56
DLCO/Va, %	39,32±11,34	40,28±12,07	41,45±11,47	41,26±11,94	44,23±12,02	41,53±11,45
p _a O ₂ , мм рт.ст.	66,51±4,87	53,72±6,28	70,38±5,03	60,23±6,05	68,31±5,78*	69,56±6,83
p _a CO ₂ мм рт.ст.	43, 67±7,89	55,71±8,34	40, 67±8,23	55,64±9,01	44,76±8,71*	52,34±8,16
СДЛА мм рт.ст.	28,45±8,51	32,73±9,02	27,56±8,75	28,32±8,1	27,33±8,66	25,06±7,9*

Примечание: ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОЕЛ – общая ёмкость лёгких; DLCO/Va – диффузионная способность лёгких на единицу объёма; p_aO₂ – парциальное давление кислорода; p_aCO₂ – парциальное давление углекислого газа; СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии; *p < 0,05 по сравнению с показателями до лечения.

ХОБЛ-Э установлен у 33, ХОБЛ-Б – у 37 человек. К концу наблюдения из 70 пациентов вышли 4 с ХОБЛ-Б. Проведённый анализ показал, что на протяжении 12 мес на фоне лечения положительной динамики со стороны основных показателей респираторной функции не было (табл. 1).

Отмечена некоторая тенденция к уменьшению ОЕЛ при ХОБЛ-Э, но изменения не были статистически значимыми. Показатели газообменной функции практически не изменились как у пациентов с ХОБЛ-Э (p_aO₂ 73,34±5,12–77,18±4,89 мм рт.ст., p_aCO₂ 48,51±8,9–50,72±7,75 мм рт.ст.), так и с ХОБЛ-Б (p_aO₂ 63,17±5,34–63,40±5,78 мм рт.ст., p_aCO₂ 54,32±9,21–56,31±8,79 мм рт.ст.). Тем не менее, очевидно, что тенденции к прогрессированию респираторных нарушений на протяжении 12 мес не наблюдалось, что свидетельствовало о стабилизации проявлений болезни.

Исследование эффективности базисной терапии в режиме 2 проведено у 110 пациентов с ХОБЛ (98 мужчин и 12 женщин, средний возраст 59,3±9,8 года). Из них у 52 установлен фенотип ХОБЛ-Э, у 58 – ХОБЛ-Б. В конце года наблюдения из исследования вышел 1 пациент. При сравнении изучаемых параметров у пациентов с ХОБЛ, получавших в течение 12 мес базисную терапию в режиме 2, оказалось, что в группах ХОБЛ-Э и ХОБЛ-Б существуют определённые различия по ряду оцениваемых параметров (табл. 2).

У пациентов с ХОБЛ-Э постбронходилатационные значения ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ к концу периода наблюдения достоверно не изменились. Однако на этом фоне зарегистрирована тенденция к улучшению оксигенации

крови (p_aO₂ составило соответственно 66,51±4,87 и 68,31±5,78 мм рт.ст., p > 0,05). У пациентов с ХОБЛ-Б финальные значения ОФВ₁ имели чёткую тенденцию к увеличению, что свидетельствовало об улучшении бронхиальной проходимости: отмечен рост постбронходилатационного ОФВ₁ с 1,12±1,04 до 1,90±1,05 л (p < 0,05). Достоверно отличались финальные значения ОФВ₁/ФЖЕЛ: рост соотношения к концу года с 43,23±8,02 до 58,63±9,12% (p < 0,05), что сопровождалось увеличением p_aO₂ до 69,56±6,83 мм рт.ст. при исходном 53,72±6,28 и уменьшением p_aCO₂ с 55,71±8,34 до 52,34±8,16 мм рт.ст.

Таким образом, в результате проведённого лечения длительно действующим холинолитиком в сочетании с ингаляционным глюкокортикоидом и анализа «per protocol» у пациентов с ХОБЛ отмечен положительный эффект режима 2 базисной терапии. Наилучшие результаты были достигнуты у пациентов с ХОБЛ-Б. Можно предположить, что лечение с применением ингаляционного глюкокортикоида увеличивает компенсаторные возможности дыхательной системы у пациентов с бронхитическими изменениями в большей степени, чем у пациентов с преимущественным эмфизематозным поражением.

Сравнительное исследование эффективности базисной терапии в режиме 3 проведено у 65 пациентов с ХОБЛ (56 мужчин и 9 женщин, средний возраст 62,3±4,7 года). Из них у 28 установлен фенотип ХОБЛ-Э, у 37 – ХОБЛ-Б.

При сравнении изучаемых параметров у пациентов с ХОБЛ, получавших в течение 12 мес базисную терапию в режиме 3, установлено, что в группах ХОБЛ-Э и ХОБЛ-Б существовали стати-

Таблица 3

Динамика параметров респираторной системы в режиме 3 у пациентов с бронхитическим (ХОБЛ-Б) и эмфизематозным (ХОБЛ-Э) фенотипами хронической обструктивной болезни лёгких

Характеристики	Сроки от начала лечения, мес					
	0		6		12	
	X±σ		X±σ		X±σ	
	ХОБЛ-Э (n=28)	ХОБЛ-Б (n=37)	ХОБЛ-Э (n=28)	ХОБЛ-Б (n=37)	ХОБЛ-Э (n=28)	ХОБЛ-Б (n=37)
ОФВ ₁ , л	1,18±0,03	1,11±0,01	1,28±0,02	1,21±0,02	1,47±0,03*	1,58±0,03*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	46,14±6,19	44,31±7,50	51,79±7,14	44,11±5,78	55,46±4,1*	57,15±4,91*
ОЕЛ, %	124,1±11,52	114,33±9,5	117,54±8,9	118,4±14,5	113,1±6,47	117,31±14,1
DLCO/Va, %	35,32±11,34	37,28±12,07	37,45±11,47	39,03±11,94	44,12±12,2*	38,53±11,45
p _a O ₂ , мм рт.ст.	66,43±3,79	61,12±7,37	59,34±3,96	72,06±5,34	78,48±5,78*	64,12±3,62
p _a CO ₂ , мм рт.ст.	50,21±3,68	51,63±4,53	48,73±5,63	50,11±4,79	43,43±5,47*	50,47±4,62
СДЛА мм рт.ст.	26,54±3,65	30,42±3,65	26,76±4,63	28,55±4,63	29,32±4,62	26,17±3,63*

Примечание: ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОЕЛ – общая ёмкость лёгких; DLCO/Va – диффузионная способность лёгких на единицу объёма; p_aO₂ – парциальное давление кислорода; p_aCO₂ – парциальное давление углекислого газа; СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии; *p < 0,05 по сравнению с показателями до лечения.

стически достоверные различия (табл. 3).

У пациентов с ХОБЛ-Э постбронходилатационные значения ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ достоверно увеличились через 12 мес базисной терапии в режиме 3 соответственно с 1,18±0,03 до 1,47±0,03 л и с 46,14±6,19 до 55,46±4,1% (p < 0,05). Кроме того, зарегистрирована тенденция к уменьшению гиперкапнии (p_aCO₂ соответственно 50,21±3,68 и 43,43±5,47 мм рт.ст.), улучшению оксигенации крови (p_aO₂ соответственно 66,43±3,79 и 78,48±5,78 мм рт.ст., p < 0,05) и диффузионной способности лёгких на единицу объёма (с 35,32±11,34 до 44,12±12,2%, p < 0,05).

У пациентов с ХОБЛ-Б чёткая тенденция к увеличению постбронходилатационных уровней ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ соответственно с 1,11±0,01 до 1,58±0,03 л (p < 0,05) и с 44,31±7,50 до 57,15±4,91% (p < 0,05) свидетельствовала об улучшении бронхиальной проходимости. Тем не менее, положительная динамика показателей газообмена к 6 мес лечения у пациентов с ХОБЛ-Б не имела статистически значимого улучшения к концу года на фоне базисной терапии в режиме 3.

Таким образом, базисная терапия в режиме 3 наиболее эффективна у пациентов с ХОБЛ-Э, сопровождается достоверным увеличением показателей бронхиальной проходимости и газообмена. У пациентов с ХОБЛ-Б положительные тенденции постбронходилатационных уровней ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, а также показателей газообмена к 6 мес лечения не приводили к дальнейшему существенному улучшению показателей газообмена к концу года.

Для оценки эффективности терапии и степени прогрессирования ХОБЛ на фоне различных режимов терапевтического воздействия изучали следующие показатели: частота посещений по-

ликлиники, частота оказания неотложной и интенсивной помощи, число обострений и госпитализаций в течение года, а также уровень качества жизни по опроснику госпиталя «Святого Георгия» (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ).

При проведении анализа наиболее информативными критериями эффективности лечения оказались частота посещений поликлиники, число обострений и критерии качества жизни. Наибольшая положительная динамика указанных параметров была отмечена у пациентов с ХОБЛ-Э, находящихся на режиме 3, что выразилось в уменьшении числа посещений поликлиники на 37,5% по сравнению режимом 1 и на 31,8% по сравнению с режимом 2; частоты обострений соответственно на 21,9 и 13,8%, субъективных проявлений болезни соответственно на 8,7 и 5,7 баллов по SGRQ.

У пациентов с ХОБЛ-Б на фоне более выраженных исходных критериев тяжести заболевания была получена статистически достоверная динамика по ряду анализируемых показателей. На фоне применения базисной терапии в режиме 2 частота посещений поликлиники была ниже на 22,2% по сравнению с режимами 1 и 3, число обострений снизилось соответственно на 23,1 и на 18,9%. Динамика показателей качества жизни выразилась в достоверном (p < 0,05) уменьшении симптомов болезни. Полученные данные подтверждают наибольшую эффективность режима 2 базисной терапии у пациентов с ХОБЛ-Б.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с тяжёлой хронической обструктивной болезнью лёгких как при эмфизематозном, так и при бронхитическом фенотипе, три

сравниваемых режима базисной терапии имеют положительное влияние на ряд параметров гомеостаза, но дифференцированный подход к выбору адекватного режима обеспечивает оптимальный эффект.

2. Базисная терапия в режиме 2 сравнима с терапией в режиме 1 и более эффективна при бронхитическом фенотипе хронической обструктивной болезни лёгких, о чём свидетельствуют изменения показателей газообмена с уменьшением уровня гиперкапнии и улучшением оксигенации крови. При этом у пациентов с эмфизематозным фенотипом хронической обструктивной болезни лёгких улучшение бронхиальной проходимости не сопровождается значимой динамикой показателей газообмена.

3. Режим 3 базисной терапии хронической обструктивной болезни лёгких обеспечивает улучшение вентиляционной функции с повышением эффективности газообмена и диффузионной способности лёгких на единицу объёма у пациентов с эмфизематозным фенотипом. При этом у пациентов с бронхитическим фенотипом положительные тенденции постбронходилатационного объёма форсированного выдоха за первую секунду и его отношения к форсированной жизненной ёмкости лёгких, а также показателей газообмена к 6 мес лечения не приводили к дальнейшему существенному улучшению показателей газообмена к концу года.

4. Дифференцированная лечебная тактика обеспечивает улучшение показателей качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких, уменьшение частоты посещения поликлиники, числа обострений, что способствует снижению финансового бремени, связанного с заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цветкова О.А., Воронкова О.О. Лечение больных хронической обструктивной болезнью лёгких β_2 -агонистами длительного действия // *Consil. medicum*. — 2004. — Т. 6, №10. — С. 742–745.
2. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Черняк Б.А. и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью лёгких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОБЛ» // *Пульмонология*. — 2005. — №1. — С. 93–102.
3. Choudhury A.B., Dawson C.M., Kilvington H.E. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial // *Respir. Res.* — 2007. — Vol. 8. — P. 93.
4. Moita J., Bárbara C., Cardoso J. Tiotropium improves FEV₁ in patients with COPD irrespective of smoking status // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 21, N 1. — P. 146–151.
5. Singh S., Loke Y.K., Furberg C.D. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis // *JAMA*. — 2008. — Vol. 300, N 12. — P. 1439–1450.