

Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общей врачебной практике

З.Р.Айсанов, А.В.Черняк, Е.Н.Калманова

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Спирометрия является основным методом диагностики, документирования тяжести и оценки эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В соответствии с современным определением заболевания, главным патофизиологическим критерием диагностики ХОБЛ является постоянное, обычно прогрессирующее ограничение воздушного потока (ОВП).

Описаны основные спирометрические диагностические критерии ХОБЛ и правила проведения бронходилатационного теста для диагностики ХОБЛ, значение отношения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких при использовании в качестве диагностического критерия его фиксированного значения или нижней границы нормы. Одной из важных и недостаточно широко используемых возможностей спирометрии при ХОБЛ является возможность диагностики гипервоздушности при оценке спирометрических параметров (в частности показателя емкости вдоха).

Следствием недостаточного использования спирометрии являются гиподиагностика и поздняя постановка диагноза. Основной причиной гиподиагностики считается низкий уровень внедрения спирометрии среди врачей общей практики, т. к. большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу только при поздней стадии развития заболевания и выраженной симптоматике, когда легочная функция существенно снижена. Важной проблемой внедрения спирометрии среди врачей общей практики является сложность обучения методике технически правильного выполнения спирометрического исследования и основам интерпретации полученных результатов.

Несмотря на появление новой классификации ХОБЛ, в основу которой положена новая методология суммарной оценки заболевания, именно сниженные спирометрические показатели (ОФВ₁ < 50 %) в большинстве случаев играют решающую роль при отнесении больных ХОБЛ к категории высокого риска развития обострения. Показано, что выявление врачами общей практики ХОБЛ на начальных этапах ее развития с помощью спирометрии является наиболее эффективной стратегией для ранней диагностики и более успешной терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, спирометрия, ранняя диагностика.

Spirometry for diagnosis and therapeutic efficacy evaluation in chronic obstructive pulmonary disease in primary care

Z.R.Aysanov, A.V.Chernyak, E.N.Kalmanova

Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia

Summary

Spirometry is the principal method of diagnosis and evaluation of severity and therapeutic efficacy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). According to the current definition of this disease the main pathophysiological sign of COPD is persistent and generally progressive airflow limitation. This article will reviews common spirometric parameters used for COPD diagnosis and a diagnostic value of FEV₁ / FVC ratio used in absolute values or as the lower limit of its normal range. Spirometry allows detecting pulmonary hyperinflation, particularly using the inspiratory capacity; this possibility is very important but is not widely applied. This is a probable reason of COPD underestimation and late diagnosis. Underestimation of COPD is thought to be due to low spirometry implementation in primary care practice as majority of COPD patients seek medical care in the advanced disease when pulmonary function has already been lost significantly. A great problem for wide implementation of spirometry in general practice is difficulty to learn adequate spirometric testing and interpretation of test results. Notwithstanding a new integral assessment of COPD underlying the current COPD classification spirometric parameters (FEV₁ < 50 %_{pred}) often are the leading criteria to predict a high risk of future exacerbations. Recent data have been demonstrated that early spirometric diagnosis of COPD in primary care is the most effective strategy providing more sufficient therapy results.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, early diagnosis.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности и, как следствие — одной из важнейших проблем здравоохранения. В ближайшие десятилетия ХОБЛ займет 5-е место среди ведущих причин нетрудоспособности и 3-е — среди причин смерти [1].

Основным методом диагностики, документирования тяжести, мониторингования и оценки эффективности терапии ХОБЛ является спирометрия. В последнем пересмотре Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2014) отмечено, что ХОБЛ является заболеванием,

которое характеризуется постоянным, обычно прогрессирующим **ограничением воздушного потока (ОВП)**, связанным с нарастающим хроническим воспалительным процессом в бронхах и легких в ответ на действие частиц или газов [2]. В соответствии с этим определением, основным патофизиологическим критерием диагностики ХОБЛ является именно ОВП.

Аэродинамические механизмы, лежащие в основе ОВП, наиболее наглядно продемонстрированы на примере упрощенной модели легких (рис. 1), в которой легкие представлены в виде упругого эластического баллона, а дыхательные пути — в виде трубки.

В данной модели скорость воздушного потока (\dot{V}) через дыхательные пути прямо пропорциональна

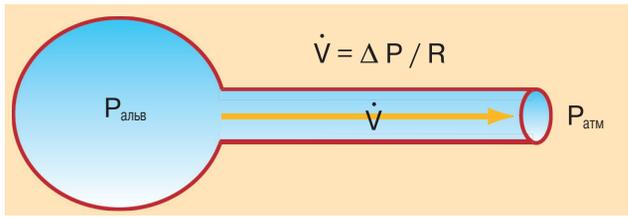


Рис. 1. Упрощенная модель легких

градиенту давления (ΔP) – разнице между давлением внутри альвеол (альвеолярным давлением) и давлением в ротовой полости, и обратно пропорциональна сопротивлению дыхательных путей (R):

$$\dot{V} = \Delta P / R.$$

Следовательно, воздушный поток зависит от 2 параметров, которые тесно связаны друг с другом: альвеолярного давления (паренхима легких) и сопротивления дыхательных путей.

Выявляемому при спирометрии ОВП способствуют как увеличение сопротивления дыхательных путей (хроническое воспаление при ХОБЛ вызывает структурные изменения и сужение мелких бронхов), так и деструкция паренхимы вследствие развития эмфиземы, также являющейся результатом воспаления. В результате этих изменений теряются структурные связи между альвеолами и мелкими бронхами, уменьшаются эластическая тяга легких и, следовательно, способность дыхательных путей оставаться раскрытыми во время выдоха [2]. Степень преобладания того или другого компонента ОВП у больных ХОБЛ различается.

В клинической практике в большинстве случаев проводится форсированная спирометрия. Скорость воздушного потока измеряется во время выполнения пациентом маневра форсированного выдоха. При помощи современных спирометров оцениваются основные параметры (объем, скорость потока и время) и их взаимосвязь с помощью кривой "объем–время" (спирограмма) и кривой "поток–объем". Основными клинически значимыми показателями форсированной спирометрии являются форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и их соотношение (ОФВ₁ / ФЖЕЛ). Отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ является современной модификацией ранее широко используемого индекса Тиффно (отношение ОФВ₁ к максимальному объему воздуха, который можно вдохнуть после полного спокойного выдоха – жизненной емкости легких вдоха).

ОФВ₁ представляет собой относительно стабильную часть ФЖЕЛ, пропорционально изменяющуюся вместе с ней и независимую от размера легких. У здорового человека это отношение составляет 0,75–0,85, но с возрастом показатели потока (а значит и ОФВ₁) снижаются в большей степени, чем объем легких, и отношение несколько уменьшается. У детей, наоборот, скорость воздушного потока высокая, поэтому отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ у них, как правило, выше, и составляет $\approx 0,9$. При снижении объемной скорости воздушного потока время выдоха существенно удлиняется, поэтому ОФВ₁

и ОФВ₁ / ФЖЕЛ снижаются. ФЖЕЛ при этом может оставаться неизменной или уменьшаться, но, как правило, в меньшей степени по сравнению с ОФВ₁ (рис. 2).

Более удобным и информативным, чем спирограммы, для визуальной инспекции и интерпретации является графическое представление результатов в виде кривой "поток–объем". Вогнутая форма и пологая нисходящая часть экспираторной кривой "поток–объем" свидетельствуют об obstructивных изменениях (рис. 3 а). При выраженной обструкции и эмфиземе легких кривая приобретает характерный излом: следующее за пиком резкое снижение скорости экспираторного потока сменяется пологим участком кривой, отражающим экспираторный коллапс дистальных отделов дыхательных путей (см. рис. 3 б).

Для установления диагноза ХОБЛ и определения степени тяжести необходима оценка спирометрических показателей после бронходилатации (БД) (т. н. постбронходилатационные ОФВ₁ и ФЖЕЛ). Рекомендуется использование короткодействующих БД в максимальной разовой дозе:

- для β_2 -агонистов, например сальбутамола, – 400 мкг;
- для антихолинергических препаратов, например ипратропия бромид, – 160 мкг [2].

Применяется также комбинация антихолинергических препаратов и β_2 -агонистов короткого действия. Дозированные аэрозольные ингаляторы должны использоваться со спейсером.

Повторное спирометрическое исследование проводится через 15 мин после ингаляции β_2 -агонистов или через 30–45 мин после ингаляции антихолинергических препаратов или их комбинации с β_2 -агонистами. Регистрируются максимальные значения как ФЖЕЛ, так и ОФВ₁ (выбираются из 3 технически приемлемых дыхательных маневров). Отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ определяется по технически приемлемой кривой, в которой сумма ФЖЕЛ и ОФВ₁ является максимальной [2].

При значении показателя ОФВ₁ / ФЖЕЛ $< 0,7$ после применения БД подтверждается наличие необратимого или частично обратимого ОВП, что более характерно для ХОБЛ, чем для бронхиальной астмы (БА) [2].

Использование фиксированного значения отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ для определения ОВП может

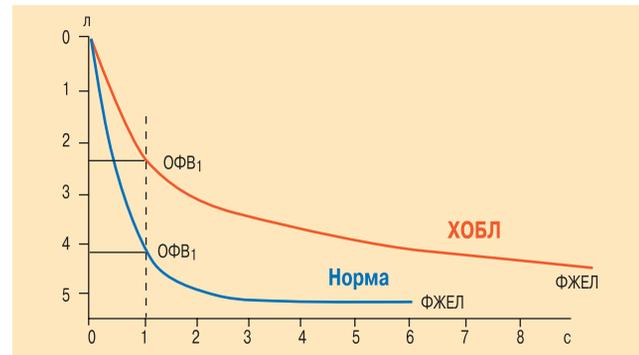


Рис. 2. Спирограмма форсированного выдоха

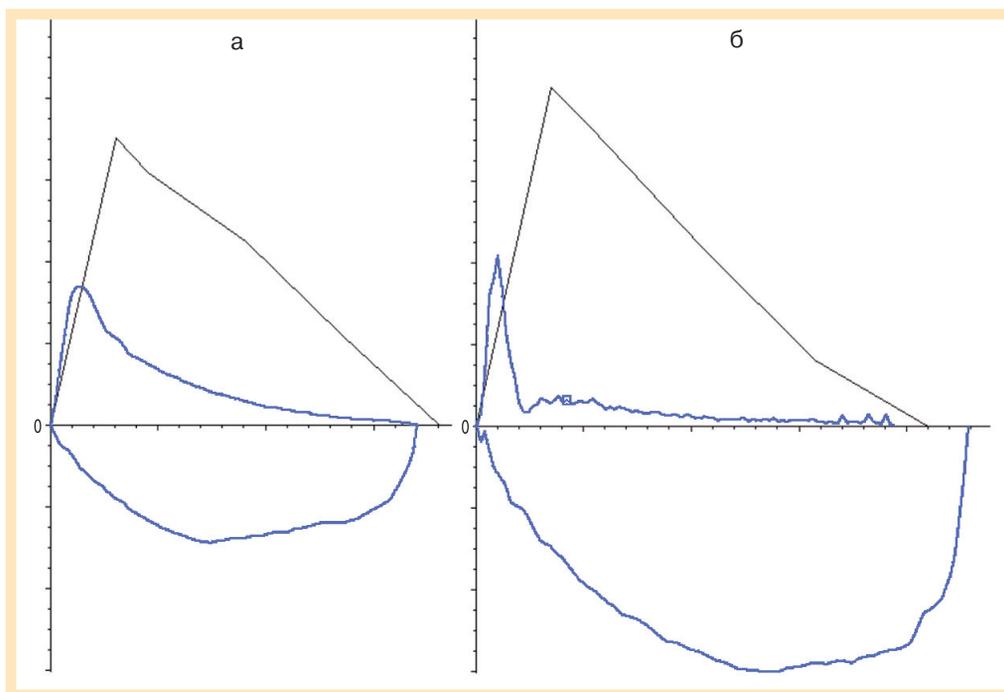


Рис. 3. Кривые поток–объем у больных ХОБЛ: а – "бронхитический" тип кривой; б – "эмфизематозный" тип кривой
Примечание: черная линия обозначает должное значение максимальной скорости экспираторного потока при данном объеме легких.

приводить к гипердиагностике ХОБЛ у лиц пожилого возраста, особенно при легком течении заболевания [3–5]. J.A.Hardie et al. проводилось исследование среди лиц старше 70 лет, никогда не куривших и не имевших респираторных симптомов. В 35 % случаев выявлено снижение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,70$. Этот процент увеличивался с возрастом и у лиц старше 80 лет составлял $\approx 50\%$ [3].

У отношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, как и у каждого из формирующих его показателей, имеются свои возрастные нормативы, и с возрастом оно снижается. При применении нижней границы нормы (НГН) отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ существенно снижается процент ошибок при диагностике ХОБЛ: из 2 728 лиц старше 45 лет ОВП было выявлено в 10,9 % (14,7 % – среди мужчин и 7,2 % – среди женщин) случаев при использовании НГН и в 15,5 % (21,8 % – среди мужчин и 9,1 % – среди женщин) – при использовании фиксированного значения 0,7 [4]. У лиц старше 65 лет ОВП было выявлено в 14,9 и 31,1 % случаев соответственно [4]. У пациентов моложе 45 лет использование фиксированного значения, наоборот, приводит к гиподиагностике обструктивных нарушений. При анализе 27 307 спирометрических исследований бронхиальная обструкция была выявлена в 322 случаях с помощью НГН, но не фиксированного значения; все эти пациенты были моложе 40 лет [5].

Однако фиксированное значение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ продолжает использоваться в качестве диагностического критерия при всех степенях тяжести ХОБЛ в связи с тем, что введение НГН значительно усложнило бы рекомендации, предназначенные прежде всего для практических врачей. Кроме того, риск ошибочной диагностики ХОБЛ и избыточной терапии конкретных пациентов при использовании критерия $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,70$ не так высок, поскольку в клинической практике при постановке диагноза

следует учитывать клинические проявления заболевания, а также факторы риска [2].

При оценке ХОБЛ необходимо также оценить степень выраженности нарушений бронхиальной проводимости. Для классификации степени тяжести ОВП при ХОБЛ в качестве критерия используется степень отклонения $ОФВ_{1\text{долж}}$ после БД (см. таблицу).

Проведение спирометрии после ингаляции БД необходимо для диагностики и оценки ХОБЛ, но проба не является методом дифференциальной диагностики с БА и не позволяет прогнозировать течение ХОБЛ. Так, БД-проба (с помощью спейсеров ингалировались 400 мкг сальбутамола и 80 мкг ипратропия бромидом) у больных ХОБЛ ($n = 660$) проводилась 3 раза. Число пациентов с отрицательной реакцией было практически постоянным и составляло 58–62 % на каждом визите. При этом у 103 (16 %) больных БД-проба была каждый раз положительной, тогда как у 213 (32 %) – каждый раз отрицательной [6]. Также выявлена достоверная обратная корреляционная связь между исходным $ОФВ_1$ и его процентным изменением ($r = -0,44$; $p < 0,0001$) [6].

Таким образом, спирометрия форсированного выдоха играет важную роль в диагностике и оценке тяжести ХОБЛ. Однако в ранее проведенных исследованиях была отмечена слабая корреляция между $ОФВ_1$ и симптомами, а также качеством жизни. В то

Таблица
Классификация степени тяжести ОВП* [2]
по GOLD у пациентов с $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$

Степень	Показатель
I (легкая)	$ОФВ_1 \geq 80\%$ долж.
II (средней тяжести)	$50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ долж.
III (тяжелая)	$30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ долж.
IV (крайне тяжелая)	$ОФВ_1 < 30\%$ долж.

Примечание: * – на основании спирометрических данных после ингаляции БД.

же время с помощью показателей, отражающих гипервоздушность, продемонстрирована более тесная связь с выраженностью одышки и статусом здоровья [2]. Поэтому оценить гиперинфляцию легких и выявить наличие воздушных ловушек, помимо ОВП, можно с помощью спирометрии, пусть и несколько косвенно.

Понятие "статическая гиперинфляция легких" означает повышение воздушности легочной ткани вследствие неполного опустошения альвеол на выдохе. Увеличение сопротивления дыхательных путей, особенно на выдохе, и снижение движущего давления замедляет опустошение альвеол и ведет к гиперинфляции легких. О наличии статической гиперинфляции свидетельствует повышение функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), тогда как повышение объема, который остается в легких после максимально глубокого выдоха, или остаточного объема легких (ООЛ) является следствием преждевременного закрытия мелких дыхательных путей и задержки воздуха в альвеолах после максимально глубокого выдоха и указывает на наличие воздушных ловушек. С помощью спирометрии нельзя измерить ООЛ и ФОЕ, для этого необходимо применение более сложных и дорогостоящих технологий (например, бодиплетизмография или метод разведения газов). Но спирометрия позволяет оценить динамику этих показателей по изменению жизненной (ЖЕЛ) и инспираторной емкости легких (емкость вдоха – $E_{вд}$) соответственно (рис. 4).

При нарастании obstructивных нарушений скорость воздушного потока прогрессивно падает, ФОЕ увеличивается, а $E_{вд}$ синхронно снижается. Показано, что динамика изменений клинических симптомов (одышка, физическая работоспособность) положительная после применения как β_2 -агонистов короткого действия [7], так и антихолинергических препаратов [8] у больных ХОБЛ, достоверно корре-

лировала с динамикой степени гиперинфляции, а не со степенью тяжести ОВП. Кроме того, статическая гиперинфляция ($E_{вд}$ / ОЕЛ) является фактором, позволяющим предсказать выживаемость пациентов с ХОБЛ независимо от ОФВ₁ [9].

Спирометрия в практике врачей первичного звена

Сегодня проблема ХОБЛ не привлекает достаточно внимания со стороны государства, руководителей здравоохранения и общества в целом. Во многом это обусловлено низким уровнем диагностики врачами первичного звена не только в нашей стране, но и в мире [10]. Главной причиной гиподиагностики является низкий уровень внедрения спирометрии среди врачей общей практики [11, 12]. Следствием недостаточного использования спирометрии является поздняя постановка диагноза, когда болезнь достигает далеко зашедших стадий, и симптоматика становится ярко выраженной [13, 14]. Это связано с тем, что пациенты долго не предъявляют жалоб, т. к. они адаптируются к медленному ухудшению легочной функции [14, 15], а также с недостаточной осведомленностью врачей о факторах риска и симптоматике ХОБЛ [13, 15]. Большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу в случае выраженной симптоматики, когда легочная функция утрачена на > 50 %, (III–IV стадии ХОБЛ) [16]. Именно поэтому терапевтические вмешательства на этих стадиях заболевания недостаточно эффективны, а широкое внедрение спирометрии, особенно в работу врачей первичного звена, крайне важно для более ранней диагностики и раннего начала лечения больных ХОБЛ.

Спирометрия является основным методом подтверждения присутствия бронхиальной обструкции у пациента и определения степени тяжести obstructивных нарушений. Несмотря на то, что применение спирометрии настоятельно рекомендуется практи-

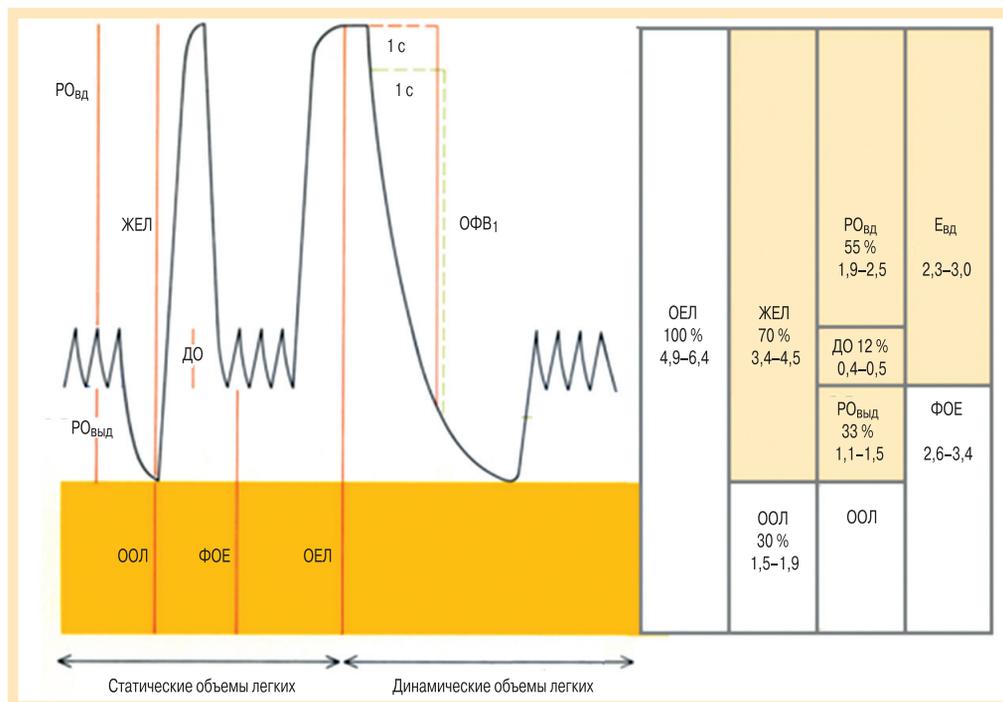


Рис. 4. Схема статических легочных объемов и емкостей. Под термином "статические легочные объемы" подразумеваются объемы легких, измерение которых не зависит от скорости изменения их воздухонаполнения. При этом общая емкость легких (ОЕЛ) представляет собой сумму максимального количества воздуха, который человек может вдохнуть или выдохнуть, или ЖЕЛ и объема воздуха, который остается в легких после максимально глубокого выдоха – ООЛ. В структуре ОЕЛ выделяются 4 объема: резервный объем вдоха, дыхательный объем, резервный объем выдоха, ООЛ и 4 емкости (ЖЕЛ, $E_{вд}$, ФОЕ и ОЕЛ)

чески во всех клинических руководствах, разработанных ведущими врачебными профессиональными сообществами, многие врачи общей практики по-прежнему используют только общеклинические методы обследования больного с предполагаемым диагнозом ХОБЛ [17, 18]. Даже в развитых странах уровень использования спирометрии при постановке диагноза ХОБЛ крайне низок [19–21].

В одном из исследований был предложен очень простой инструмент для определения категории пациентов, которым показано проведение спирометрии – алгоритм ранней диагностики ХОБЛ (COPD Early Diagnosis – CED):

- возраст > 40 лет;
- курение > 10 пачко-лет;
- наличие 1 из следующих симптомов: дневной кашель с продукцией мокроты и без таковой, одышка при физической нагрузке, хрипы, частые респираторные инфекции [22].

В исследовании показано, что внедрение спирометрии в практику врачей первичного звена является сложным процессом, т. к. требуется не только обучение персонала, но и достаточные опыт и время для проведения тестов в условиях повседневной практики. Другими важными проблемами при проведении исследований являются: обязательная калибровка приборов, которая обычно не проводится и может служить причиной получения некорректных данных измерений [23], а также недостаточная длительность выполнения маневров форсированного выдоха для получения корректных данных [24]. Эти факторы послужили причиной недостаточно быстро и широкого внедрения спирометрии в практику врачей первичного звена во многих странах.

Еще одной проблемой внедрения спирометрии среди врачей общей практики является сложность их обучения основам интерпретации полученных результатов. В некоторых работах анализировались данные об интерпретации спирометрических исследований врачами общей практики и был показан очень низкий уровень правильной интерпретации полученных результатов [25, 26].

Несмотря на кажущуюся простоту проведения спирометрического исследования и основную роль в постановке диагноза ХОБЛ, именно отсутствие

времени для проведения тестов в условиях реальной клинической практики и достаточной подготовки врачей существенно затрудняет процесс широкого внедрения теста.

Спирометрия и новая классификация ХОБЛ

Значимость результатов спирометрического исследования сохраняется и с появлением новой классификации ХОБЛ (GOLD 2011; 2014), в основу которой положена новая парадигма суммарной оценки заболевания, в соответствии с которой важная характеристика интегральной оценки степени тяжести ХОБЛ – риск развития будущих обострений – определяется, наряду с историей предыдущих обострений, также и степенью снижения ОФВ₁.

Исходя из этой классификации (рис. 5), интегральная оценка больного ХОБЛ определяется 2 основными характеристиками:

- выраженность симптоматики (по горизонтали);
- риск развития обострения (по вертикали), который оценивается по 2 шкалам:
 - степень тяжести ХОБЛ в соответствии с показателями ОФВ₁ (III и IV степени ХОБЛ свидетельствуют о высоком риске развития обострений);
 - количество обострений в течение последнего года (наличие ≥ 2 обострений в анамнезе свидетельствуют о высоком риске развития обострений).

В соответствии с приведенной классификацией в категориях больных ХОБЛ с высоким риском развития обострений могут выделены отдельные подтипы пациентов, попадающих в категории C и D:

- вследствие снижения показателя ОФВ₁ (< 50 %_{долж.}, соответствующих III и IV степени ХОБЛ) – подтипы C1 и D1;
- за счет частых обострений, перенесенных в течение последнего года (наличие ≥ 2 обострений в анамнезе) – подтипы C2 и D2;
- в результате сочетания этих 2 факторов (сниженной легочной функции и частых обострений в анамнезе) – подтипы C3 и D3.

В результате ретроспективного анализа ранее проведенных исследований (COPD Gene, Copenhagen,

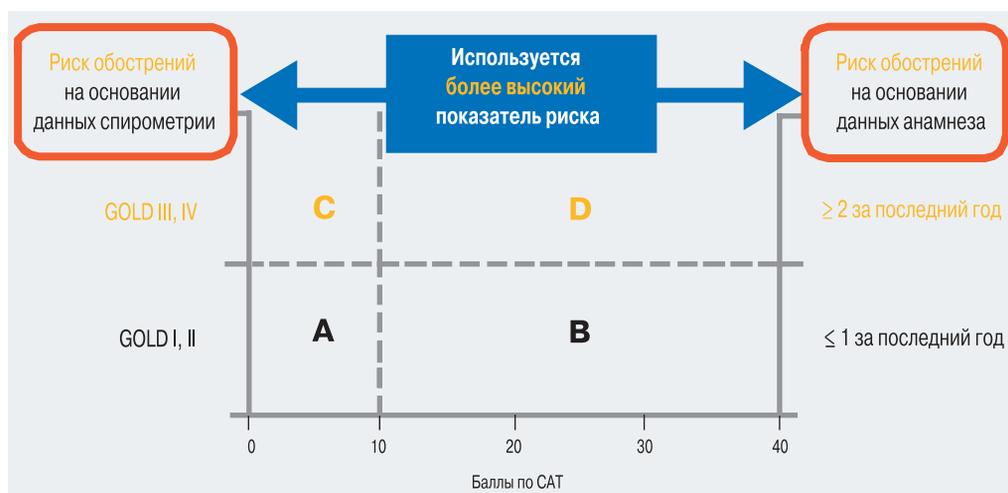


Рис. 5. Оценка риска обострений в соответствии с новой классификацией ХОБЛ (GOLD 2011; 2014). Выделены классы пациентов (A, B, C, D) в соответствии с выраженностью симптоматики по шкале CAT – оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test), и риском обострений в зависимости от степени снижения ОФВ₁ и числа обострений в анамнезе. Примечание: пунктирные линии: вертикальная – граница между выраженными симптоматическими проявлениями и невыраженной симптоматикой, горизонтальная – граница между высоким и невысоким риском обострений.

ECLIPSE) показано (рис. 6), что большинство больных ХОБЛ включаются в категории с высоким риском обострения вследствие снижения легочной функции ($ОФВ_1 < 50\%_{\text{долж.}}$) [27].

По данным 3 исследований, в которые были включены разные субпопуляции больных, продемонстрировано, что именно спирометрические показатели (снижение $ОФВ_1 < 50\%$) в большинстве случаев играют решающую роль при отнесении больных ХОБЛ к категории высокого риска развития обострения.

Недооценка тяжести ХОБЛ – путь к неадекватной терапии (данные GFK)

В отношении оценки больными ХОБЛ тяжести своего заболевания интересные данные получены компанией ГФК "Русь" (Россия, 2013), целью которого было исследование отношения и восприятия ХОБЛ самими пациентами. Проводились личные интервью с представителями целевой аудитории ($n = 317$: респонденты с диагнозом ХОБЛ – мужчины и женщины в возрасте 40–60 лет) в 9 крупных городах России.

Около 95 % больных оценивали свое заболевание как легкое или средней степени тяжести. В среднем пациенты переносили ≥ 2 обострений в год. В соответствии с современной классификацией тяжести ХОБЛ эта группа относится к категории больных с высоким риском развития обострения (категории С и D в зависимости от выраженности симптоматики) и нуждается в терапии длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХ) и комбинациями длительно действующих β -агонистов (ДДБА) и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Налицо явное несоответствие между самооценкой больных и реальной тяжестью течения заболевания. Эти данные свидетельствуют о недооценке тяжести своего состояния пациентами, следствием которой являются как недостаточное лечение, так и низкая приверженность терапии.

Спирометрия – важный критерий оценки эффективности фиксированных комбинаций (ФК) иГКС / ДДБА

Комбинации иГКС и ДДБА, а также ДДАХ рекомендуются в качестве препаратов 1-го выбора в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) и занимают примерно одинаковое место. В связи с этим представляется важным обратиться к результатам исследований, которые послужили источником доказательств для позиционирования ФК иГКС / ДДБА как основной терапии при снижении обострений.

Способность ФК иГКС и ДДБА снижать частоту обострений продемонстрировано во многих исследованиях. Одними из самых важных, по результатам которых впоследствии было определено место комбинаций в лечении ХОБЛ с высоким риском обострений (в соответствии с новой классификацией GOLD), были исследования, проведенные в 2003 г.

Одно из них – крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 12 мес. с использованием параллельных групп в популяции пациентов ($n = 980$) с умеренной или тяжелой ХОБЛ, результаты которого опубликованы *W.Szafranski et al.* (2003) [28]. Пациенты получали терапию или ФК будесонида и формотерола (БУД и ФОРМ соответственно) 160 / 4,5 мкг, 2 ингаляции 2 раза в сутки, или БУД 200 мкг (отмеренная доза), или ФОРМ 4,5 мкг, или плацебо. Больные ($n = 208$) были рандомизированы для получения сочетания БУД / ФОРМ: БУД ($n = 198$), ФОРМ ($n = 201$) и плацебо ($n = 205$). Средняя частота обострений была значительно ниже у получавших комбинацию БУД / ФОРМ по сравнению как с плацебо, так и с ФОРМ ($p = 0,035$ и $0,043$ соответственно). У получавших БУД наблюдалось снижение частоты тяжелых обострений на 15 % при сравнении с плацебо, однако данное различие не являлось статистически значимым.

P.M. Calverley et al. (2003) [29] проведено рандомизированное исследование продолжительностью 12 мес.

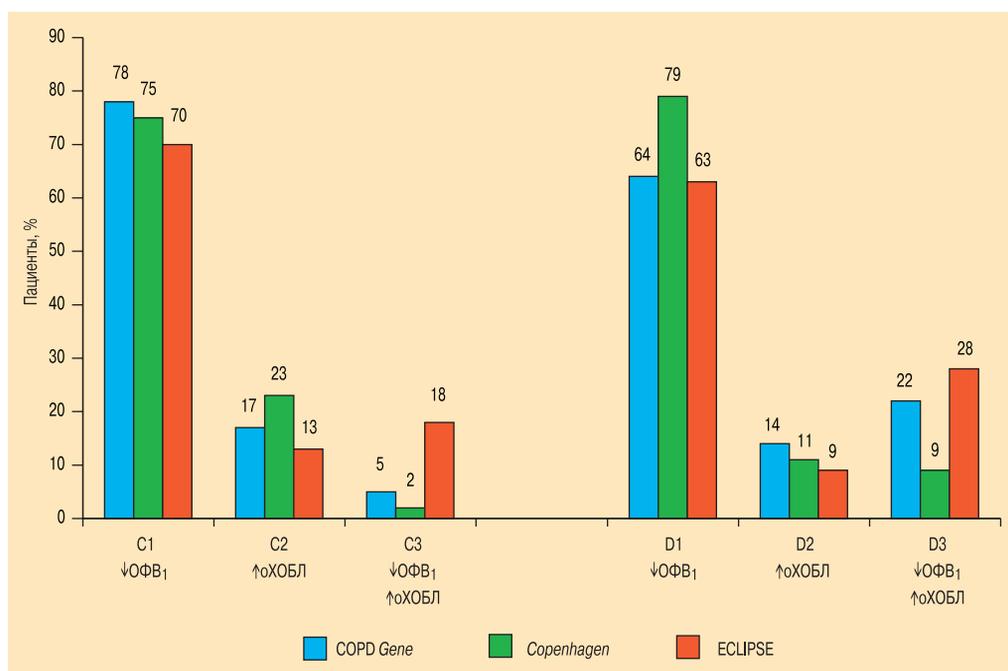


Рис. 6. Распространенность С- и D-подтипов в различных исследованиях [27]
Примечание: оХОБЛ – обострение ХОБЛ.

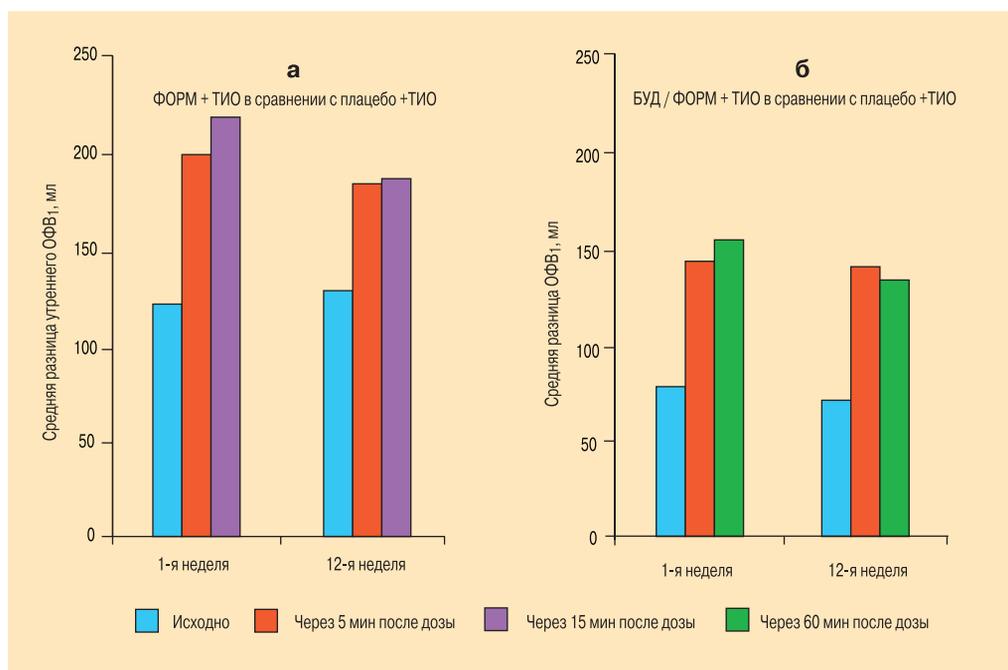


Рис. 7. Изменение ОФВ₁: **а** – по сравнению с исходными показателями при измерении утром в постели в 1-ю и 12-ю недели; **б** – в условиях клиники во время лечебного периода (средние показатели для 1-й, 6-й и 12-й недель) по сравнению с рандомизацией (0-я неделя)

в популяции пациентов ($n = 1\,141$) с ХОБЛ (III или IV стадии в соответствии с критериями GOLD). Больные исходно получали ФОРМ (9 мкг 2 раза в сутки) и преднизолон для приема внутрь (30 мг 1 раз в сутки) перед случайным распределением для получения 2 раза в сутки комбинации БУД / ФОРМ (320 / 9 мкг), или БУД (400 мкг), или ФОРМ (9 мкг), или плацебо. Больные были рандомизированы для получения сочетания БУД / ФОРМ ($n = 254$), БУД ($n = 257$), ФОРМ ($n = 255$) и плацебо ($n = 256$). В случае комбинации БУД / ФОРМ снижался риск развития обострения на 22,7, 29,5 и 28,5 % в сравнении с БУД, ФОРМ и плацебо соответственно.

Принципиально важные доказательства были получены в результате исследований возможной степени усиления БД терапии с использованием антихолинергических препаратов при добавлении к ней комбинации иГКС и ДДБА для снижения риска обострений ХОБЛ [30].

В 12-недельном рандомизированном двойном слепом параллельно-групповом многоцентровом исследовании, проведенном у больных ХОБЛ ($n = 660$), которые получали тиотропия бромид (ТИО) 18 мкг 1 раз в сутки в сочетании с плацебо или БУД / ФОРМ (320 / 9 мкг 2 раза в сутки), показано, что при лечении БУД / ФОРМ в комбинации с ТИО улучшались спирометрические показатели легочной функции в большей степени, чем в случае монотерапии ТИО (рис. 7, 8). В течение периода терапии повышение показателей ОФВ₁ до назначения дозы препарата было на 6 % (65 мл) выше ($p < 0,001$) в группе БУД / ФОРМ в сочетании с ТИО, чем в группе ТИО. Терапия БУД / ФОРМ в сочетании с ТИО также способствовала повышению последозовых показателей ОФВ₁ на 123 и 131 мл через 5 и 60 мин после приема дозы соответственно [30].

Наиболее значимый результат настоящего исследования заключается в следующем: наряду с существенным улучшением показателей легочной функции

добавление ФК БУД / ФОРМ к монотерапии ТИО среднее число обострений на 1 пациента снизилось на 62 %, а число госпитализаций и вызовов скорой помощи – на 67 % (рис. 9) [30].

Заключение

Таким образом, спирометрическое исследование чрезвычайно важно в первичной диагностике ХОБЛ, а также при мониторинговании течения заболевания

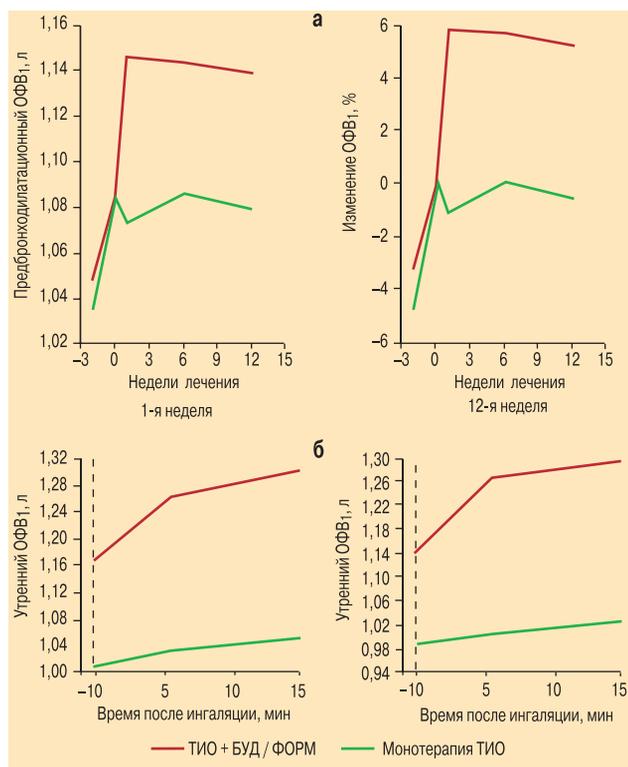


Рис. 8. Изменение легочной функции: **а** – пребронходилатационный ОФВ₁ (геометрические средние и среднее процентное изменение от исходного); **б** – начало действия – ОФВ₁, измеренный в постели утром в 1-ю и 12-ю недели

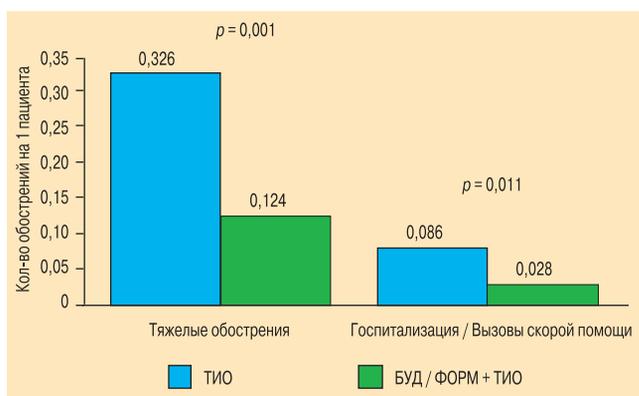


Рис. 9. БУД / ФОРМ + ТИО: влияние на число обострений и госпитализаций (обострения / пациенты / 3 мес.) (адаптировано из [30])

и оценке терапевтического эффекта при различных вмешательствах. Продемонстрирован мощный потенциал, которым обладают ФК иГКС / ДДБА в улучшении спирометрических показателей легочной функции и предотвращении обострений у больных ХОБЛ.

Выявление врачами первичного звена заболевания на начальных этапах его развития с помощью спирометрии является наиболее эффективной стратегией для ранней диагностики и более успешной терапии.

Литература

- Murray C.J.L., Lopez A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349 (9064): 1498–1504.
- Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO work-shop report. Last updated 2011. www.goldcopd.org
- Hardie J.A., Buist A.S., Vollmer W.M. et al. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (5): 1117–1122.
- Hwang Y.I., Kim C.H., Kang H.R. et al. Comparison of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease diagnosed by lower limit of normal and fixed ratio criteria. *J. Korean Med. Sci.* 2009; 24 (4): 621–626.
- Aggarwal A.N., Gupta D., Agarwal R., Jindal S.K. Comparison of the lower confidence limit to the fixed-percentage method for assessing airway obstruction in routine clinical practice. *Respir. Care*. 2011; 56: 1778–1784.
- Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003; 58: 659–664.
- Черняк А.В., Авдеев С.Н., Пашкова Т.Л., Айсанов З.Р. Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2003; 1: 51–56.
- O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
- Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-tototal lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 591–597.
- Hill K., Goldstein R.S., Guyatt G.H. et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *Can. Med. Ass. J.* 2010; 182 (7): 673–678.
- Walters J. A., Haydn Walters E., Nelson M. et al. Factors associated with misdiagnosis of COPD in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (4): 396–402.
- Bourbeau J., Sebaldt R.J., Day A. et al. Practice patterns in the management of chronic obstructive pulmonary disease in primary practice: The CAGE Study. *Can. Respir. J.* 2008; 15 (1): 13–19.
- Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Res. J.* 1995, 8 (8): 1398–1420.
- Burdon J.G.W., Pain M.C.F., Rubinfeld A.R., Nana A. Chronic lung disease and the perception of breathlessness: a clinical perspective. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (7): 1342–1349.
- van den Boom G., van Schayck C. P., Rutten-van Molken M. P. M. H. et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population: results and economic consequences of the DIMCA program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1730–1738.
- Sutherland E.R., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2689–2697.
- Holleman D.R. Jr, Simel D.L. Does the clinical examination predict airflow limitation? *J. Am. Med. Ass.* 1995; 273 (4): 313–319.
- Melbye H., Aaraas I., Hana J., Hensrud A. Improving pulmonary auscultation as a tool in the diagnosis of bronchial obstruction – results of an educational intervention. *Scan. J. Prim. Hlth Care*. 1998; 16 (3): 160–164.
- Kaplan A. Systems for the management of respiratory disease in primary care – an international series: Canada. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (2): 73–78.
- Glasgow N. Systems for the management of respiratory disease in primary care – an international series: Australia. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (1): 19–25.
- Aisanov Z., Lai C., Bauerle O. et al. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world. *Inter. J. COPD*. 2012; 7: 1–12.
- Saad N., Sedeno M., Metz K., Bourbeau J. Early COPD Diagnosis in Family Medicine Practice: How to Implement Spirometry? *Inter. J. Fam. Med.* 2014; 2014: 1–6.
- Schermer T.R.J., Verweij E.H.A., Cretier R. et al. Accuracy and precision of desktop spirometers in general practices. *Respiration*. 2012; 83 (4): 344–352.
- Schermer T.R.J., Crockett A.J., Poels P.J.P. et al. Quality of routine spirometry tests in Dutch general practices. *Br. J. Gen. Pract.* 2009; 59 (569): e376–e382.
- Jones R.C.M., Dickson-Spillmann M., Mather M.J.C. et al. Accuracy of diagnostic registers and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Devon primary care audit. *Respir. Res.* 2008; 9: art. 62.
- Chavez P.C., Shokar N.K. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a primary care clinic. *J. COPD*. 2009; 6 (6): 446–451.
- Agusti A., Edwards L.D., Celli B. et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 636–646.
- Szafranski W., Cukier A, Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.

ПРОСТО ЖИТЬ



*СНИЖАЕТ РИСК
ПНЕВМОНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ
С ХОБЛ¹*

*УЛУЧШАЕТ
ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ФИЗИЧЕСКОЙ
НАГРУЗКИ²*

*СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ
ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ²*

*ОБЕСПЕЧИВАЕТ
БЫСТРОЕ
КУПИРОВАНИЕ
СИМПТОМОВ⁴*

Симбикорт®
ТУРБУХАЛЕР®
будесонид/формотерол

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbicort Turbuhaler) **Регистрационный номер:** П N013167/01. (Изменение №1) от 16.04.2012; ЛСР-002623/07(Изменение №1) от 16.04.2012.
Торговое название: Симбикорт® Турбухалер® **Лекарственная форма:** Порошок для ингаляций дозированный **Состав:** Каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит в качестве активных веществ: будесонид 80 мкг и формотерол фумарата дигидрата 4,5 мкг; будесонид 160 мкг и формотерол фумарата дигидрата 4,5 мкг; будесонид 320 мкг и формотерол фумарата дигидрата 9 мкг. **Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат.
Показания к применению: Бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия). **ХОБЛ.** Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ₁ <50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе. Детский возраст до 6-ти лет при применении будесонида/формотерола 80/4,5 мкг и 160/4,5 мкг. Детский возраст до 12-ти лет при применении будесонида/формотерола 320/9 мкг. С осторожностью: туберкулез легких (активная и неактивная форма); грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитом, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызывать удлинение QT – интервала). **Применение во время беременности и кормления грудью:** Нет клинических данных об использовании Симбикорта® или совместного использования формотерола и будесонида во время беременности. Во время беременности Симбикорт® следует использовать только в тех случаях, когда польза от применения препарата превышает потенциальный риск для плода. Следует использовать наименьшую эффективную дозу будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля симптомов бронхиальной астмы. Неизвестно, проникает ли формотерол или будесонид в грудное молоко женщин. Симбикорт может быть назначен кормящим женщинам, только если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для ребенка.
Способ применения и дозы: Бронхиальная астма. **А.** Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1 – 2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1-2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза: 1-2 ингаляции два раза в день. **В.** Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается ещё 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций 2 раза в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. Дети до 12 лет: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза не рекомендован детям до 12 лет в виду отсутствия клинических данных. **ХОБЛ.** Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Взрослые: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза 1 ингаляция два раза в день. Дети до 6 лет: Симбикорт® Турбухалер® не рекомендован детям до 6 лет. **Побочное действие:** На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β2-адреномиметиков нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. **Форма выпуска:** Порошок для ингаляций дозированный 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза, 320/9 мкг/доза, содержащий 60 или 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

На правах рекламы
SYM_46224 011_25/07/13

1. BWM 2013;346:f3306 doi:10.1136/bmj.f3306 (Published 29 May 2013). 2. Worth H et al., American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009;179 (Meeting Abstracts):A6193. 3. Larsson K et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study Journal of Internal Medicine 2013 doi: 10.1111/joim.12067. 4. Palmqvist et al., Pulm Pharmacol & Therap 2001;14:29-34.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в ООО "АстраЗенка Фармасьютикалз" по адресу: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр.1, тел:+7 (495) 799 56 99. Факс:+7 (495) 799 56 98

29. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
30. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide / formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 741–750.

Поступила 26.11.14
УДК 616.24-036.12-073

References

1. Murray C.J.L., Lopez A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997; 349 (9064): 1498–1504.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO work-shop report. Last updated 2011. www.goldcopd.org
3. Hardie J.A., Buist A.S., Vollmer W.M. et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (5): 1117–1122.
4. Hwang Y.I., Kim C.H., Kang H.R. et al. Comparison of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease diagnosed by lower limit of normal and fixed ratio criteria. *J. Korean Med. Sci.* 2009; 24 (4): 621–626.
5. Aggarwal A.N., Gupta D., Agarwal R., Jindal S.K. Comparison of the lower confidence limit to the fixed-percentage method for assessing airway obstruction in routine clinical practice. *Respir. Care.* 2011; 56: 1778–1784.
6. Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003; 58: 659–664.
7. Chernyak A.V., Avdeev S.N., Pashkova T.L., Aysanov Z.R. Bronchodilator test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2003; 1: 51–56 (in Russian).
8. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
9. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-tototal lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 591–597.
10. Hill K., Goldstein R.S., Guyatt G.H. et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *Can. Med. Ass. J.* 2010; 182 (7): 673–678.
11. Walters J. A., Haydn Walters E., Nelson M. et al. Factors associated with misdiagnosis of COPD in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (4): 396–402.
12. Bourbeau J., Sebaldt R.J., Day A. et al. Practice patterns in the management of chronic obstructive pulmonary disease in primary practice: The CAGE Study. *Can. Respir. J.* 2008; 15 (1): 13–19.
13. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Res. J.* 1995, 8 (8): 1398–1420.
14. Burdon J.G.W., Pain M.C.F., Rubinfeld A.R., Nana A. Chronic lung disease and the perception of breathlessness: a clinical perspective. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (7): 1342–1349.
15. van den Boom G., van Schayck C. P., Rutten-van Molken M. P. M. H. et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population:

- results and economic consequences of the DIMCA program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1730–1738.
16. Sutherland E.R., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2689–2697.
17. Holleman D.R. Jr, Simel D.L. Does the clinical examination predict airflow limitation? *J. Am. Med. Ass.* 1995; 273 (4): 313–319.
18. Melbye H., Aaraas I., Hana J., Hensrud A. Improving pulmonary auscultation as a tool in the diagnosis of bronchial obstruction – results of an educational intervention. *Scan. J. Prim. Hlth Care.* 1998; 16 (3): 160–164.
19. Kaplan A. Systems for the management of respiratory disease in primary care – an international series: *Canada. Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (2): 73–78.
20. Glasgow N. Systems for the management of respiratory disease in primary care – an international series: *Australia. Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (1): 19–25.
21. Aisanov Z., Lai C., Bauerle O. et al. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world. *Inter. J. COPD.* 2012; 7: 1–12.
22. Saad N., Sedeno M., Metz K., Bourbeau J. Early COPD Diagnosis in Family Medicine Practice: How to Implement Spirometry? *Inter. J. Fam. Med.* 2014; 2014: 1–6.
23. Schermer T.R.J., Verweij E.H.A., Cretier R. et al. Accuracy and precision of desktop spirometers in general practices. *Respiration.* 2012; 83 (4): 344–352.
24. Schermer T.R.J., Crockett A.J., Poels P.J.P. et al. Quality of routine spirometry tests in Dutch general practices. *Br. J. Gen. Pract.* 2009; 59 (569): e376–e382.
25. Jones R.C.M., Dickson-Spillmann M., Mather M.J.C. et al. Accuracy of diagnostic registers and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Devon primary care audit. *Respir. Res.* 2008; 9: art. 62.
26. Chavez P.C., Shokar N.K. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a primary care clinic. *J. COPD.* 2009; 6 (6): 446–451.
27. Agusti A., Edwards L.D., Celli B. et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 636–646.
28. Szafranski W., Cukier A, Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
29. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
30. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide / formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 741–750.

Received November 26, 2014
UDC 616.24-036.12-073

Информация об авторах

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: achi2000@mail.ru

Калманова Елена Николаевна – к. м. н., зав. отделением функциональной диагностики Городской клинической больницы № 57 Москвы, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru