

РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я
від 27 червня 2013 року № 555
(зі змінами наказ від 16.04.2014 № 270)

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІ

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2013

**Склад мультидисциплінарної робочої групи з підготовки
Адаптованої клінічної настанови**

«Хронічне обструктивне захворювання легені»

- Фещенко Ю.І** Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Пульмонологія та фтизіатрія», академік НАМН України, професор, директор Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», д.мед.н., професор (заступник голови з клінічних питань)
- Басанець А.В** Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Професійна патологія», головний спеціаліст НАМН України за спеціальністю «Професійні та екологічно обумовлені захворювання», завідувача відділом профпатології Інституту медичної праці АМН України, д.мед.н.
- Гаврисяк В.К.** Завідуючий клініко-функціональним відділенням Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», д.мед.н, професор
- Гайдук О.І.** Доцент кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпропетровської державної медичної академії, педіатр
- Бондар В.В.** Головний лікар Новомиколаївської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини В.-Дніпровського району Дніпропетровської обл.
- Дзюблик О.Я** Завідуючий відділенням технологій лікування НЗЛ Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», д.мед.н, професор
- Ищук С.Г.** Молодший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легенів Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Матюха Л.Ф.** Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», доцент кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н.
- Мостовий Ю.М.** Завідуючий кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького Національного медичного університету ім.М.І Пирогова МОЗ України, д.мед.н, професор
- Полянська М.О.** Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легенів Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

- Пучкова Н.В.** Головний спеціаліст лікувально-профілактичного відділу допомоги дітям та дорослим Головного управління охорони здоров'я Дніпропетровської обласної державної адміністрації
- Романенко Л.А.** Заступник головного лікаря з амбулаторно-поліклінічної служби, Дніпропетровської міської клінічної лікарні №7, терапевт
- Росицька О.А.** Асистент кафедри сімейної медицини, Дніпропетровської державної медичної академії, невропатолог
- Ткаченко М.М** Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Радіологія»
- Чайка Н.А.** Представник пацієнтів (за згодою)
- Чухрієнко Н.Д.** Завідувач кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпропетровської державної медичної академії, Науково-практична Асоціація сімейних лікарів Дніпропетровської області, д.мед.н., професор
- Шапкаріна О.В.** Лікар загальної практики – сімейної медицини, Дніпропетровська обл., Магдалинівський р-н, Личківська амбулаторія загальної практики – сімейної медицини
- Яшина Л.О.** Головний спеціаліст НАМН України за спеціальністю «Алергологія та імунологія», завідуюча відділенням діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легенів Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», д.мед.н, професор

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

- Степаненко А.В.** Радник Міністра охорони здоров'я, консультант Державного підприємства «Державний експертний центр», д.мед.н, професор (заступник голови з методології)
- Ліщишина О.М.** Директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н.
- Горох Є.Л.** Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.
- Мельник Є.О.** Начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
- Шилкіна О.О.** Начальник Відділу методичного забезпечення нових технологій в охороні здоров'я Державного

підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»

Чагарна Н.С.

Експерт Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»

**Державний експертний центр МОЗ України є членом
Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)**



ADAPTE (Франція)

(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Перцева Т.О.

Завідуюча кафедрою факультетської терапії та ендокринології Дніпропетровської державної медичної академії, член-кор. АМН України, професор, д.мед.н.

Станіславчук М.А.

Завідуючий кафедрою факультетської терапії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, професор, д.мед.н.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2016 рік

ЗМІСТ

| | |
|---|-----|
| Градація доказів рекомендацій | 5 |
| Перелік скорочень..... | 9 |
| Вступ..... | 10 |
| Синтез даних..... | 12 |
| Ключові положення для впровадження | 13 |
| Технічні деталі критеріїв аудиту..... | 14 |
| 1.1. Діагностика ХОЗЛ | |
| 1.1.1 Симптоми..... | 16 |
| 1.1.2 Спірометрія..... | 19 |
| 1.1.3 Подальші дослідження..... | 24 |
| 1.1.4 Тест на зворотність бронхообструкції..... | 26 |
| 1.1.5 Оцінка тяжкості і прогнозу..... | 28 |
| 1.1.6 Виявлення захворювання на початковій стадії | 31 |
| 1.1.7 Звернення за порадою до фахівців | 31 |
| 1.2. Терапія ХОЗЛ із стабільним перебігом | |
| 1.2.1 Припинення куріння..... | 33 |
| 1.2.2 Інгаляційна терапія..... | 37 |
| 1.2.3 Терапія лікарськими засобами для перорального застосування..... | 50 |
| 1.2.4 Комбінація теофілінів для перорального застосування з інгаляційними препаратами..... | 53 |
| 1.2.5 Киснева терапія..... | 56 |
| 1.2.6 Неінвазивна вентиляція..... | 59 |
| 1.2.7 Діагностика та лікування легеневої гіпертензії та cor pulmonale..... | 60 |
| 1.2.8 Пульмональна (легенева) реабілітація..... | 66 |
| 1.2.9 Вакцинація та противірусна терапія..... | 71 |
| 1.2.10 Хірургічне лікування..... | 72 |
| 1.2.11 Замісна терапія альфа-1 антитрипсином | 73 |
| 1.2.12 Комплексне лікування..... | 74 |
| 1.2.13 Показання до хірургічного лікування..... | 79 |
| 1.2.14 Подальше спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ..... | 80 |
| 1.3 Лікування загострення ХОЗЛ | |
| 1.3.1 Визначення загострення..... | 83 |
| 1.3.2 Визначення необхідності в госпітальному лікуванні..... | 85 |
| 1.3.3 Дослідження загострення..... | 86 |
| 1.3.4 Госпітально-надомні допоміжні схеми лікування..... | 87 |
| 1.3.5 Фармакологічне лікування..... | 88 |
| 1.3.6 Киснева терапія при загостренні ХОЗЛ..... | 96 |
| 1.3.7 Неінвазивна вентиляція при загостренні ХОЗЛ..... | 97 |
| 1.3.8 Інвазивна вентиляція та інтенсивна терапія | 98 |
| 1.3.9 Респіраторна фізіотерапія при загостренні ХОЗЛ..... | 99 |
| 1.3.10 Контроль одужання після загострення..... | 100 |
| 1.3.11 Планування виписки..... | 100 |
| Список літератури, представлені у прототипі клінічної настанови..... | 103 |
| Список літератури, використаний у процесі адаптації клінічної настанови..... | 129 |
| Додаток 1. Алгоритм діагностики та лікування ХОЗЛ..... | 141 |
| Додаток 2. Поетапне лікування ХОЗЛ..... | 145 |

ГРАДАЦІЯ ДОКАЗІВ РЕКОМЕНДАЦІЙ

NICE Clinical Guideline No 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

| Рівень доказовості | | Ступінь рекомендованості | |
|--------------------|--|--------------------------|---|
| Рівень | Тип доказів | Ступінь | Докази |
| Ia | Докази із систематичних оглядів або мета-аналізів РКД. | A | Грунтується на рівні доказовості I. |
| Ib | Докази хоча б з одного РКД. | | |
| IIa | Докази хоча б з одного контрольованого дослідження без рандомізації. | B | Грунтується на рівні доказовості II чи доказах, екстрапольованих з рівня доказовості I. |
| IIb | Докази хоча б з одного квазіекспериментального дослідження. | | |
| III | Докази із неекспериментальних описових досліджень, наприклад, порівняльних досліджень, кореляційних досліджень і дослідження методом випадок-контроль. | C | Грунтується на рівні доказовості III чи екстрапольоване з рівня доказовості I чи II. |
| IV | Докази із звітів експертного комітету чи думки та/або клінічного досвіду шановних авторитетних фахівців. | D | Безпосередньо основане на рівні доказовості IV чи екстрапольоване з рівня доказовості I, II чи III. |
| DS | Дані діагностичних досліджень. | DS | Дані діагностичних досліджень. |
| NICE | Докази із настанов NICE чи Програми з оцінки технологій в охороні здоров'я. | NICE | Докази з настанови NICE чи Програми з оцінки технологій в охороні здоров'я. |
| HSC | Докази із циркулярів Служби охорони здоров'я Великобританії. | HSC | Докази із циркулярів Служби охорони здоров'я Великобританії. |

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)
Рівні доказовості терапевтичних рекомендацій

| Категорія доказовості | Джерела доказів | Визначення |
|------------------------------|--|--|
| A | РКД. Велика кількість отриманих даних | Докази засновані на результатах добре спланованих РКД, які презентують дані, що відповідають даним популяції, для якої надані рекомендації. Категорія А потребує проведення значної кількості досліджень за участі великої кількості пацієнтів. |
| B | РКД. Обмежена кількість отриманих даних | Докази засновані на результатах досліджень, що включають втручання в перебіг захворювання (інтервенційні дослідження), обмежену кількість учасників; на posthoc аналізі; аналізі підгруп РКД або мета-аналізі РКД. В цілому до категорії B відносять дані невеликої кількості рандомізованих досліджень, які були невеликими за розмірами, були проведені за участі популяції, що відрізняється від популяції, якій надаються рекомендації, а також якщо результати даних досліджень мають деякі протиріччя. |
| C | Нерандомізовані дослідження. Спостереження. | Докази засновані на результатах неконтрольованих або нерандомізованих досліджень або обсерваційних дослідженнях. |
| D | Висновки експертів | Дана категорія застосовується тільки в тих випадках, коли запропоновані рекомендації вважаються цінними, але клінічної літератури з цього питання вважається недостатньо для того, щоб помістити твердження в одну з вищеназваних категорій. Висновки експертів засновані на клінічному досвіді або знаннях, які не відповідають вищеназваним критеріям. |

VHA/DOD clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease, 2007

Система оцінки доказів

| | |
|---|---|
| A | <p>Вагома рекомендація, лікарі забезпечують це втручання відповідним пацієнтам.</p> <p><i>Було виявлено достовірні докази, що втручання покращує важливі результати для здоров'я і користь істотно перевищує шкоду.</i></p> |
| B | <p>Рекомендація свідчить про те, що лікарі забезпечують (послугу) відповідним пацієнтам.</p> <p><i>Щонайменше було справедливо виявлено, що втручання покращує результати для здоров'я і користь істотно перевищує шкоду.</i></p> |
| C | <p>Немає рекомендацій за чи проти рутинного проведення втручання.</p> <p><i>Щонайменше було справедливо виявлено, що втручання може поліпшити здоров'я, але баланс користі і шкоди надто близький щоб виправдати рекомендації загального характеру.</i></p> |
| D | <p>Рекомендації проти рутинного проведення втручання у безсимптомних пацієнтів.</p> <p><i>Щонайменше було справедливо виявлено, що втручання неефективне або шкода переважає над користю.</i></p> |
| I | <p>Зроблено висновок, що доказів недостатньо для того щоб рекомендувати за чи проти рутинного проведення втручання.</p> <p><i>Недостатньо доказів, що втручання є ефективним або вони низької якості, або конфліктують, і баланс користі і шкоди не може бути визначений.</i></p> |

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

| | |
|-------------------------|--|
| CO₂ | Вуглекислий газ |
| Cor pulmonale | Легеневе серце |
| ERS | Європейське Респіраторне Товариство |
| GOLD | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легені) |
| NICE | National Institute for Clinical Excellence (Національний інститут клінічного вдосконалення) |
| PaCO₂ | Парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові |
| PaO₂ | Парціальний тиск кисню в артеріальній крові |
| SaO₂ | Насичення (сатурація) артеріальної крові киснем. |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Шотландська мережа коледжів з розробки клінічних настанов) |
| TlCO | Фактор переносу монооксиду вуглецю |
| БАКД | b ₂ -агоністи короткої дії |
| БАТД | b ₂ -агоністи тривалої дії |
| ГКС | Глюкокортикостероїди |
| ГРДС | Гострий респіраторний дистрес синдром |
| ДАІ | Дозований інгалятор |
| ДТТК | Довготривала терапія киснем |
| ЕКГ | Електрокардіографія |
| ЕхоКГ | Ехокардіографія |
| ЄРТ | Європейське респіраторне товариство |
| ІКС | Інгаляційні кортикостероїди |
| ІМТ | Індекс маси тіла |
| ІХС | Ішемічна хвороба серця |
| КТ | Комп'ютерна томографія |
| МАТД | антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії |
| МАКД | антагоністи мускаринових рецепторів короткої дії |
| МДР | Міжнародна дослідницька рада |
| МКХ-10 | Міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду |
| НЗТ | Нікотинзамісна терапія |
| НІВ | Неінвазивна вентиляція |
| ОФВ₁ | Об'єм форсованого видиху за 1 секунду |
| ПОШвид. | Пікова об'ємна швидкість видиху |
| РКД | Рандомізоване контрольоване дослідження |
| СРБ | С-реактивний білок |
| СПІ | Сухопорошковий інгалятор |
| ТОХ | Тест оцінки ХОЗЛ |
| ФЖЄЛ | Форсована життєва ємність легень |
| ХОЗЛ | Хронічне обструктивне захворювання легені |

ВСТУП

Визначення хронічного обструктивного захворювання легені GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Хронічне обструктивне захворювання легені (ХОЗЛ) – поширене захворювання, яке можна попередити та лікувати, що характеризується стійким, зазвичай прогресуючим, обмеженням прохідності дихальних шляхів, та асоціюється із підвищеною хронічною запальною відповіддю дихальних шляхів та легень на дію шкідливих часток та газів. Тяжкість перебігу захворювання в окремих пацієнтах обумовлена його рецидивом та наявністю супутніх захворювань.

Захворювання викликається головним чином палінням. Інші фактор, зокрема професійні чинники ризику, також можуть сприяти розвитку ХОЗЛ. Часто виникають загострення, коли симптоми швидко та тривало погіршуються, що виходить за межі повсякденної варіабельності.

У визначенні ХОЗЛ застосовуються поняття:

- Обструкція повітроносних шляхів визначається на підставі зменшення співвідношення ОФВ₁ /ФЖЄЛ (де ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду, ФЖЄЛ - форсована життєва ємкість легенів) < 0,7 після прийому бронходилататора).

- Якщо ОФВ₁ ≥ 80 % від належних, діагноз ХОЗЛ може бути встановлений при наявності симптомів ураження дихальної системи, наприклад, задишки або кашлю.

Обструкція дихальних шляхів виникає в результаті комбінації пошкодження дихальних шляхів та паренхіми легень, внаслідок хронічного запалення, яке відрізняється від астматичного та зазвичай є наслідком паління.

Значна обструкція може існувати до того, як почне турбувати хворого.

ХОЗЛ призводить до появи симптомів, втрати працездатності та погіршує якість життя, всі ці порушення можуть відповідати на фармакологічне або інше лікування, яке має обмежений вплив (або немає взагалі) на обструкцію дихальних шляхів.

ХОЗЛ – термін, що має переваги для визначення стану пацієнтів з обструкцією дихальних шляхів, які раніше діагностувались як хронічний бронхіт та емфізема.

В розвитку ХОЗЛ беруть участь також інші чинники, зокрема професійні впливи.

Не існує єдиного тесту для постановки діагнозу ХОЗЛ. Діагноз заснований на клінічній оцінці з урахуванням анамнезу, фізикального огляду та підтвердженням наявності бронхообструкції за допомогою спірометрії.

Коментар робочої групи:

Хронічне обструктивне захворювання легені (ХОЗЛ) залишається однією з найбільших проблем охорони здоров'я на сьогоднішній день. В медико-соціальному та економічному плані воно є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі; люди страждають від цього захворювання роками і передчасно вмирають від нього або від його ускладнень. У всьому світі спостерігається прискорене зростання ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення.

Частка ХОЗЛ, як однієї з провідних причин смертності, постійно збільшується. Так, у 1990 році ХОЗЛ була на 6-му місці серед причин смертності, до 2020 року переміститься на 3-тє місце.

На ХОЗЛ страждає від 8 до 22 % дорослих у віці 40 років і більше.

За результатами великих скринінгових досліджень поширеність ХОЗЛ більша у курців, ніж у некурців, у людей старше 40 років більше, ніж у молодих, у чоловіків більше, ніж у жінок.

При цьому суспільство мало знає про цю проблему, а за витратами на наукові дослідження ХОЗЛ знаходиться на 13-му місці. Серед всіх пацієнтів з ХОЗЛ тільки у половини встановлений діагноз.

Це захворювання має величезний економічний вплив: за даними 2011 року 1/5 частина причин втрати працездатності займає ХОЗЛ, середній вік виходу на пенсію ХОЗЛ - 54 роки (зменшений на 11 років). В США збитки становлять 316.000 доларів США на людину. ХОЗЛ – це медичний, соціальний та економічний збиток для всього світового суспільства, який, можливо, ще більш виражений в українських реаліях.

В країнах Євросоюзу витрати на захворювання органів дихання становлять 6 % усього бюджету на охорону здоров'я, із них 56 % (38,6 млрд. євро) припадає на ХОЗЛ.

За даними DALY (методологія, яка визначає, яку частину в загальну смертність і непрацездатність вносить та чи інша медична проблема, і відображає суму років, втрачених через передчасну смерть, і років, що прожиті з непрацездатністю з урахуванням тяжкості захворювання) ХОЗЛ у 1990 році був на 12-му місці з соціальних втрат, на нього припадало 2,1 % всіх втрат, і, за прогнозами, до 2030 року він переміститься на 7-му позицію.

Практика окремого визначення ХОЗЛ у медичній статистиці загальноприйнята в Європі і світі, і ХОЗЛ представлено у Міжнародній класифікації хвороб МКХ-10 в рубриці J44.

До 2009 року в рубрику статистичної звітності в Україні не було окремо винесено ХОЗЛ як самостійної нозологічної одиниці і дані офіційної статистики наводилися по хронічному бронхіту. Виходило, що поширеність хронічного бронхіту становить шосту частину поширеності усіх хвороб органів дихання в цілому. Найбільш постійна тенденція до збільшення захворюваності серед хвороб органів дихання відзначається саме щодо хронічного бронхіту.

Смертність і лікарняна летальність в кілька разів перевищувала аналогічні показники при пневмонії, бронхіальній астмі та астматичних станах.

Такі невмотивовано тяжкі наслідки саме хронічного бронхіту були обумовлені тим, що в статистичну звітність з цього захворювання входила також статистична звітність по ХОЗЛ, яке якраз і може призводити до тяжких наслідків в медичному та соціальному плані: розвитку тяжкої бронхообструкції, емфіземи, легеневої недостатності, легеневого серця, небажаних системних ефектів, інвалідності, зниження якості життя і передчасної смерті.

Відокремлення в 2009 році ХОЗЛ в окрему графу статистичної звітності вже сьогодні дало відчутний результат. Виявлення ХОЗЛ у 2010 році зросло (у 2009 році було зареєстровано 377 267 випадків, в 2010 - 420 083, тобто було вперше виявлено 42816 хворих).

ВООЗ передбачає, що до 2020 року ця патологія з 12 місця найпоширеніших у світі захворювань посяде 5-те місце, як причина смертності - з 6-го підніметься на 3-тє, а за соціально-економічними збитками - займе 5-те місце [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2003.]. За даними ВООЗ, ХОЗЛ забирає в 2 рази більше життів, ніж рак легенів і щорічно у всьому світі від цієї патології помиратимуть 10 мільйонів курців.

Існує декілька причин стрімкого збільшення рівня захворюваності ХОЗЛ і смерті від їх ускладнень, серед яких можна виділити низький рівень ранньої діагностики ХОЗЛ, низька інформованість населення про симптоми і наслідки цієї патології, недостатню настороженість лікарів-терапевтів щодо пацієнтів з ранніми симптомами і чинниками ризику розвитку ХОЗЛ, недостатнє оснащення поліклінічних відділень сучасною апаратурою для проведення спірометричних досліджень.

За даними ВООЗ, більше 50 % пацієнтів з ХОЗЛ звертаються до фахівців на пізніх стадіях захворювання. Тим часом, саме ранній початок лікування ХОЗЛ запобігає прогресуванню захворювання і забезпечує можливість ведення активного способу життя впродовж багатьох років.

На думку експертів Європейського респіраторного товариства (ЄРТ), від 9 до 30 % осіб, які страждають на ХОЗЛ, не підозрюють про наявність у них захворювання. ХОЗЛ зазвичай не діагностується до розвитку клінічно виражених стадій захворювання. За даними ЄРТ, тільки 25 % випадків захворювання діагностуються своєчасно. Близько 65 % пацієнтів з діагностованим ХОЗЛ не отримують адекватної терапії. В нашій країні цей показник, на жаль, значно вище.

Головний фактор ризику ХОЗЛ становить паління (в т.ч. пасивне). В нашій країні величезна армія пристрасних прихильників тютюнової продукції: від пенсіонерів до школярів початкових класів. Усіх їх підстерігає ХОЗЛ. У тих, що палять тютюн, порівняно з некурцями, швидше розвиваються незворотні обструктивні порушення. Поєднання куріння з бронхіальною гіперреактивністю і гіперіммуноглобулінемією Е прискорює формування ХОЗЛ.

Іншими факторами ризику ХОЗЛ є забруднення повітряного басейну відходами виробництва, продуктами згоряння різних видів палива, вихлопними газами.

ХОЗЛ – результат взаємодії генів з оточуючим середовищем, в деяких випадках є результатом спадкового дефіциту альфа1-антитрипсину. Низька вага при народженні, вади

розвитку легенів, часті респіраторні інфекції в ранньому віці і в дитинстві, низький соціально-економічний статус, наявність бронхіальної астми та/або бронхіальної гіперреактивності, хронічний бронхіт, респіраторні інфекції – чинники, що впливають на розвиток та прогресування ХОЗЛ.

До факторів ризику ХОЗЛ також належать несприятливі умови професійної діяльності, погодні умови і клімат (туман та підвищена вологість), інфекційні чинники.

На сьогодні можливість виникнення професійної етіології ХОЗЛ визнана світовою науковою спільнотою. В перелік професійних захворювань країн-членів Міжнародної Організації Праці (МОП) зазначена патологія була включена в 2002 році. ХОЗЛ професійної етіології діагностується при сполученні типових клінічних ознак захворювання, відповідних даних спірометрії з наявністю в анамнезі хворого контакту з токсичними та подразнюючими речовинами, у концентраціях, що перевищують гранично-допустимі, в умовах виробництва на протязі 10 та більше років.

Підвищений ризик розвитку ХОЗЛ доведений для шахтарів, робітників металургійної промисловості та металопереробних виробництв, працівників сільського господарства, підприємств по виробництву будівельних матеріалів, паперу, переробці зерна, бавовни та ін. [Е. Hnizdo et al., 2002; I. A. Bergdahl et al., 2004; M. C. Matheson et al., 2005; Hedlund U., Jarvholm D., Lundback B., 2006; Дмитриенко В.В. и др., 2006; B. Lamprecht et al., 2007; Blanc P.D. et al., 2009; W. Eduard et al., 2009; A.M. Melville et al., 2010; А.В. Басанець, О.В. Єрмакова, 2011]. Додаткова частка популяційного ризику розвитку ХОЗЛ, обумовленого професійним етіологічним чинником, оцінюється не менше 15% [Н.Н. Мазитова, 2011].

Основним професійним чинником розвитку ХОЗЛ є пил різного походження, концентрації якого в повітрі робочої зони перевищують гранично допустимі концентрації (ГДК): неорганічний пил – мінеральний (алмазний), кадмієвий, кремнієвий, цементний, азбестний, металевий (залізо, мідь, титан, кобальт); органічний пил рослинного (зерно, бавовна, мука, дерево, тютюн) та тваринного походження (хутро, шкіра, кістки); синтетичний пил – пластмаси, полімерні матеріали, барвники та ін.; аерозолі дезінтеграції, що утворюються в результаті механічного подрібнення (буріння, розпилювання, тощо) твердих матеріалів та аерозолі конденсації у вигляді токсичних газів та парів з вмістом аміаку, хлору, сірчастого ангідриду, фосгену, різних кислот та ін., аерозолі, що утворюються при електрозварюванні, газорізиці, виплавлянні та литті металу, тощо. Несприятливо впливає висока температура повітря в гарячих цехах, низькі температури та інші особливості мікроклімату на виробництві.

Процедура встановлення зв'язку захворювання з умовами праці визначена Постановою Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2011 р. № 1232 «Порядок проведення розслідування та ведення обліку нещасних випадків, професійних захворювань і аварій на виробництві».

Для ХОЗЛ характерна сезонність загострення - найбільша частота їх припадає на холодну і вологу пору року, а найбільш висока смертність від ХОЗЛ відзначається взимку.

Серед основних факторів ризику професійної природи, значення яких встановлено, найбільш шкідливим є пил, що містить кадмій і кремній. Факторами ризику професійної природи також є органічний пил (бавовняний, мучний, паперовий та ін.), неорганічний пил (вугільний, кварцовий, цементний та ін.), тривалий вплив токсичних парів і газів (аміак, хлор, різні кислоти, сірчистий ангідрид, фосген, пари і газу, що утворюються при газо- та електрозварюваннях та ін.). Несприятливо впливає висока температура повітря в гарячих цехах, протяги, низькі температури та інші особливості мікроклімату на виробництві.

Загострення ХОЗЛ значною мірою пришвидшують прогресування ХОЗЛ, погіршують переносимість фізичних навантажень, якість життя, погіршують прогноз. Частою причиною загострення ХОЗЛ є бактеріальна флора (пневмокок, гемофільна паличка та ін.) Існує точка зору, що при загостренні ХОЗЛ тільки риновіруси виявляються значно частіше за інших збудників.

Суттєву роль у виникненні ХОЗЛ відіграє генетична схильність. На це вказує той факт, що тільки у частини людей, які курять, довгостроково розвивається ХОЗЛ.

Синтез даних

Коментар робочої групи:

За прототип цієї настанови взято оновлену клінічну настанову NICE Clinical Guideline 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf>
Проте, деякі розділи, за відсутності оновлення доказів ґрунтуються на даних NICE Clinical Guideline No 12. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Feb 2004. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG012_niceguideline.pdf, Глобальній стратегії з діагностики, ведення та попередження ХОЗЛ (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases, updated 2011. www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf та Практичній клінічній настанові для амбулаторного ведення хронічного обструктивного захворювання легені VA/DoD clinical practice guideline for management of outpatient chronic obstructive pulmonary disease, 2007. http://www.healthquality.va.gov/copd/copd_20.pdf

КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ

Наступні рекомендації були визначені як пріоритетні для впровадження:

Діагноз ХОЗЛ:

- Діагноз ХОЗЛ повинен розглядатися як достовірний у пацієнтів віком більше 35 років, у яких є чинники ризику (куріння), і які мають утруднене дихання, хронічний кашель, регулярне виділення харкотиння, частий бронхіт в зимовий період або аускультативні зміни (хрипи).
- Наявність обструкції повітроносних шляхів має бути підтверджена **пост-бронходилатаційною*** спірометрією (***2010**). Всі лікарі, які обстежують пацієнтів з ХОЗЛ, повинні мати доступ до спірометрії і бути компетентними в інтерпретації результатів.

Припинення паління:

- Стимулювання пацієнтів з ХОЗЛ до припинення куріння є одним з найбільш ефективних компонентів терапії (*куріння збільшує на 85 % ризик розвитку ХОЗЛ*). Всі пацієнти з ХОЗЛ, які продовжують палити, незалежно від віку, повинні заохочуватися до припинення куріння і отримувати необхідну допомогу для цього при будь-якій слушній нагоді.

Просування ефективної інгаляційної терапії:

- Пацієнтам із стабільним ХОЗЛ, які мають утруднене дихання або загострення, не зважаючи на використання бронходилататорів короткої дії за потребою, необхідно запропонувати наступну підтримуючу терапію:
 - ✓ якщо $ОФВ_1 \geq 50\%$ розрахункового: або b2-агоніст тривалої дії або антагоніст мускаринових рецепторів (холінолітик) тривалої дії;
 - ✓ якщо $ОФВ_1 < 50\%$ розрахункового: або b2-агоніст тривалої дії в комбінації з інгаляційним кортикостероїдом (ІКС) або антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії.
- Запропонувати антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії додатково до комбінації b2-агоніста тривалої дії та ІКС пацієнтам із стабільним ХОЗЛ, у яких залишаються задишка або загострення, незважаючи на прийом комбінації b2-агоніста тривалої дії та ІКС, незалежно від $ОФВ_1$.

Легенева реабілітація для всіх, хто її потребує:

- Легенева реабілітація повинна бути доступна усім пацієнтам з ХОЗЛ, включаючи тих, хто нещодавно був госпіталізований із-за загострення.

Використання неінвазивної вентиляції:

- Неінвазивна вентиляція (НІВ) повинна використовуватися як лікування вибору при загостренні ХОЗЛ із розвитком стійкої легеневої гіперкапнічної недостатності та безуспішному застосуванні медикаментозної терапії. Вона має здійснюватися спеціально навченим персоналом, який знає про її особливості.

- На початку використання НІВ на випадок погіршення стану необхідно мати чіткий план дій і передбачити альтернативну терапію.

Ведення загострень:

- Частота загострень має бути скорочена шляхом адекватного застосування інгаляційних кортикостероїдів і бронходилататорів, а також вакцинопрофілактики.
- Пошкоджуюча дія загострень може бути мінімізована шляхом:
 - ✓ Надання порад щодо самоспостереження та реагування на появу симптомів загострення;
 - ✓ Початок відповідного лікування кортикостероїдами для перорального застосування та/або антибіотиками;
 - ✓ Застосування при наявності показань НІВ;
 - ✓ Застосуванні госпітально-амбулаторних схем або схем ранньої виписки.

Забезпечення мультидисциплінарного лікування

Лікування ХОЗЛ повинне здійснюватися мультидисциплінарною командою фахівців.

Технічні деталі критеріїв аудиту

| Ключовий пріоритет | Критерій: дані, назва | Виключення: |
|--|---|--|
| <p>1. Діагноз ХОЗЛ повинен розглядатися переважно у пацієнтів віком від 35 років і вище, які мають чинники ризику (звичайне куріння) і утруднене дихання (задишку), хронічний кашель, регулярне виділення харкотиння, часті зимові бронхіти або аускультативні зміни в легенях (хрипи). Наявність перешкоди повітряному потоку повинна бути підтверджена спірометрією. Всі медичні працівники, які лікують пацієнтів з ХОЗЛ, повинні мати доступ до спірометрії і бути компетентними в інтерпретації результатів.</p> | <p>Відсоток курців у віці 35 років з хронічним кашлем і / або утрудненим диханням (задишкою), яким була проведена спірометрія. Відсоток пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ, які були обстежені за допомогою спірометрії.</p> | <p>Пацієнти, які не в змозі пройти спірометрію, наприклад, через лицьового паралічу.</p> |
| <p>2. Припинення куріння. Заохочення пацієнтів з ХОЗЛ до припинення куріння - один з найбільш важливих компонентів їх лікування. Всі пацієнти з ХОЗЛ, які продовжують куріння, незалежно від віку, повинні стимулюватися до припинення куріння і отримувати необхідну для цього допомогу якнайшвидше.</p> | <p>Відсоток пацієнтів з ХОЗЛ, які палять в даний час, і пацієнтів, які кинули палити і отримали відповідне лікування.</p> | |
| <p>3. Ефективне лікування інгаляціями. Інгаляції бронходилататорів тривалої дії повинні бути використані для усунення симптомів захворювання і поліпшення перенесення фізичних навантажень пацієнтами, у яких залишаються симптоми і після використання короткодійних ліків. З метою зменшення частоти загострень додати інгаляційні кортикостероїди до бронходилататорів тривалої дії при лікуванні пацієнтів з ОФВ₁ < або = 50 % від належного, які протягом попередніх 12 місяців мали два або більше загострення, які потребували лікування антибіотиками або кортикостероїдами для перорального застосування. Регулярне застосування інгаляційних кортикостероїдів покращує симптоми, функцію дихання, якість життя та зменшує частоту загострень у хворих ХОЗЛ при ОФВ₁ < 60 % від належних (GOLD 2011).</p> | <p>Відсоток пацієнтів з ОФВ₁ 50 % від належного, які мали два або більше загострення протягом 12-місячного періоду, і яким показана терапія інгаляційними кортикостероїдами в комбінації з b2-агоністами тривалої дії.</p> | <p>Вибір пацієнта</p> |
| <p>4. Пульмонологічна реабілітація необхідна всім, хто її потребує. Пульмонологічна реабілітація повинна бути доступною для всіх пацієнтів з ХОЗЛ.</p> | <p>Відсоток пацієнтів з ХОЗЛ, які пройшли пульмонологічну реабілітацію</p> | <p>Вибір пацієнта</p> |

| Ключовий пріоритет | Критерій: дані, назва | Виключення: |
|---|---|-----------------------|
| <p>5. Використання неінвазивної вентиляції. НІВ повинна бути використана, як лікування стійкої гіперкапнічної дихальної недостатності при загостренні і безуспішному лікуванні. Вона повинна проводитися персоналом, який пройшов відповідне навчання і атестацію. Персонал повинен знати можливі ускладнення і протипоказання. Перед початком проведення НІВ необхідно мати чіткий план лікування у разі погіршення, повинно бути передбачено і узгоджено заміщення її іншою терапією.</p> | <p>Відсоток пацієнтів з гострою гіперкапнічною дихальною недостатністю, які отримали НІВ.</p> | |
| <p>6. Лікування загострень. Частота загострень повинна бути зменшена використанням інгаляційних кортикостероїдів і бронходилататорів, а також за допомогою відповідної вакцинації. Вплив загострень повинен бути мінімізований. Консультування пацієнтів з питань самолікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> - яких необхідно вжити заходів при виникненні симптомів загострення; - початок лікування за допомогою кортикостероїдів для перорального застосування і/або антибіотиків; - використання НІВ, якщо для цього є показання; - використання госпітально-надомної або допоміжної схем при виписці. | <p>Частота та доречність кортикостероїдів для перорального застосування та антибіотиків.</p> | <p>Вибір пацієнта</p> |

1.1. Діагностика ХОЗЛ

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

1.1.1. Симптоми

Діагностика ХОЗЛ залежить від наявності причин, що найбільш вірогідно викликали порушення дихання або кашель. Вона ґрунтується на сукупності симптомів і підтверджується спірометрією.

Важлива мультифакторна оцінка із урахуванням симптомів, таких як: задишка, обмеження переносимості фізичних навантажень та загострення.

Спірометрія може застосовуватись для оцінки ступеню обструкції повітроносних шляхів і разом з іншими методами дослідження може допомогти в прогнозуванні перебігу хвороби. Індикаторами загальної тяжкості захворювання не можуть бути будь-які отримані показники спірометрії, які свідчать про обструкцію дихальних шляхів

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Деякі критерії діагностики ХОЗЛ:

- Клінічний діагноз ХОЗЛ повинен розглядатись у будь якого пацієнта при наявності задишки, хронічного кашлю або виділення харкотиння, та/або анамнезу впливу факторів ризику захворювання;

- Мета оцінки ХОЗЛ – визначити тяжкість захворювання, яка включає тяжкість обмеження прохідності повітроносних шляхів, ушкодження статусу здоров'я пацієнта, та ризику майбутніх подій (загострень, госпіталізації, смерті) для призначення необхідної терапії;

- Супутні захворювання часто зустрічаються у пацієнтів з ХОЗЛ та включають захворювання серцево-судинної системи, дисфункцію скелетних м'язів, метаболічний синдром, остеопороз, депресію та рак легенів. Виявлено, що вони можуть спостерігатись у хворих із легким, помірним та тяжким обмеженням прохідності повітроносних шляхів та незалежно впливають на смертність та госпіталізації. Супутні захворювання повинні активно виявлятися та лікуватись відповідним чином після виявлення.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| На ранніх стадіях ХОЗЛ може призводити до появи мінімально виражених симптомів або не мати їх взагалі; при прогресуванні хвороби симптоми у окремих пацієнтів змінюються по-різному ¹¹ . | IV |
| Пацієнти оцінюють важливість різних симптомів по-різному; проте, взагалі, задишка – це ознака, яка викликає стурбованість у більшості. | IV |
| Окремі симптоми ізольовано не сприяють встановленню або виключенню діагнозу ХОЗЛ. | IV |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|----|--|--------------------------|
| R1 | <p>Діагностування ХОЗЛ має проводитися у пацієнтів, вік яких перевищує 35 років і у тих, які мають чинники ризику (зазвичай куріння), а також один або більше наведених симптомів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • задишка при фізичному навантаженні; • хронічний кашель; • хронічне виділення харкотиння; • часті «бронхіти» взимку; • свистячі хрипи. | D |
| R2 | <p>Пацієнтам, які мають підозру на ХОЗЛ, необхідно поставити також запитання про наявність наступних чинників:</p> <ul style="list-style-type: none"> • чи була втрата ваги; • чи є непереносимість фізичних навантажень; • чи прокидається вночі (<i>через респіраторні симптоми</i>); • чи є набряки нижніх кінцівок; • чи є підвищена втомлюваність; • чи є професійні ризики (пил, загазованість повітря та ін.); • чи є болі в грудній клітці; • чи є кровохаркання. <p>Примітка: Два останні симптоми нехарактерні для ХОЗЛ і при їх наявності зростає вірогідність іншого захворювання.</p> | D |
| R3 | <p>Одним з основних симптомів ХОЗЛ є відчуття нестачі повітря. Медичним дослідницьким консилиумом (МДК) розроблена шкала задишки (див. нижче таблицю 1) відповідно до якої ступінь утруднення дихання (задишки) визначається величиною зусилля, яке потрібно прикласти, щоб вона виникла</p> | D |

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Для оцінки симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ існує декілька валідизованих опитувальників. GOLD пропонує застосовувати Модифіковану шкалу для оцінки тяжкості задишки МДР та Тест з оцінки ХОЗЛ (ТОХ). Добре відома Модифікована шкала для оцінки тяжкості задишки МДР відображає один симптом – задишку, Тест оцінки ХОЗЛ ширше відображає вплив захворювання на повсякденну активність пацієнта та його самопочуття.

Модифікована шкала задишки добре корелює з іншими інструментами для вимірювання статусу здоров'я⁹¹ та передбачає ризик смерті⁹².

Таблиця 1. Модифікована шкала Медичної Дослідницької Ради

| Оцінка задишки в балах | Опис |
|------------------------|---|
| 0 | Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні. |
| 1 | Задишка при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору. |
| 2 | Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості. |
| 3 | Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості. |

| | |
|---|--|
| 4 | Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні. |
|---|--|

Коментар робочої групи:

Модифікована шкала для оцінки тяжкості задишки МДР, представлена в GOLD, і Шкала задишки МКР, представлена в NICE, практично абсолютно подібні, за виключенням нумерації ступеню тяжкості. Модифікована шкала починається із 0 ступеню (Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні), згідно шкали МКР у NICE – цьому визначенню відповідає рівень 1, це вносить плутанину в оцінку вираженості симптомів, оскільки згідно GOLD рівень задишки 2 і більше вказує, що симптомів багато. Тому робоча група наполягає на застосуванні Модифікованої шкали, яка наведена в GOLD, і пропонує орієнтуватись на визначення «Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості», що відповідає 2 балам, як на критерій значних симптомів (і в таблиці зв'язків симптомів, спірометричної класифікації та ризику майбутніх загострень вираженість симптомів походить із Модифікованої шкали).

Тест з оцінки ХОЗЛ (ТОХ) містить 8 пунктів, які вимірюють погіршення статусу здоров'я при ХОЗЛ¹²⁴. Загальна сума балів може становити від 0 до 40; тісно корелює із статусом з здоров'я, що вимірюється згідно опитувальника госпіталю св. Георгія як надійний та чутливий¹²⁵.

Коментар робочої групи: Тест з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)

Як проходить Ваше хронічне обструктивне захворювання легені (ХОЗЛ)? Пройдіть тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT))

Ця анкета допоможе Вам та Вашому лікарю визначити вплив ХОЗЛ на Ваше благополуччя й щоденне життя. Ваші відповіді та загальна кількість балів можуть бути використані Вами або Вашим лікарем для того, щоб вдосконалити терапію ХОЗЛ та забезпечити найбільшу користь від лікування.

Приклад:



Я дуже щасливий(-а)

Мені дуже сумно

БАЛИ

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|
| Я взагалі не кашляю | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Я кашляю постійно |
| У мене в грудях зовсім немає харкотиння (слизу) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Мої груди повністю заповнені харкотинням (слизом) |
| Мені зовсім не тисне в грудях | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Мені дуже сильно тисне в грудях |
| Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку |
| Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями |
| Виходячи з дому, я почувуюся впевнено, незважаючи на захворювання легені | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Виходячи з дому, я почувуюся невпевнено через захворювання легені |
| Я міцно сплю | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Я погано сплю через захворювання легені |
| У мене багато енергії | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | У мене зовсім немає енергії |

Загальний рахунок Тесту з оцінки ХОЗЛ визначається як сума балів відповідей на кожне з восьми запитань. Оцінка задишки ≥ 2 та загальна сума балів Тесту з оцінки ХОЗЛ ≥ 10 свідчать про вираженість симптомів ХОЗЛ.

Інші клінічні ознаки:

При встановленні діагнозу ХОЗЛ патологічні фізикальні ознаки можуть бути відсутні, а окремі клінічні ознаки є малоінформативними.

Можуть спостерігатись:

- емфізематозна грудна клітка;

- хрипи або ослаблене дихання;
- видих крізь зімкнені губи;
- використання допоміжної мускулатури під час дихання;
- парадоксальний рух нижніх ребер;
- зменшення кістково-стернальної відстані;
- зменшення меж серцевої тупості;
- периферичні набряки;
- ціаноз;
- вибухання яремних вен;
- кахексія.

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за необхідне доповнити клінічну настанову даними про роль фізикальних методів обстеження в дослідженні ХОЗЛ, оскільки фізикальні методи дослідження насамперед використовуються лікарями для обстеження пацієнта при первинному контакті. [203]

Фізикальні методи обстеження мають низьку чутливість для діагностики ХОЗЛ. Застосування фізикального обстеження у пацієнтів з ХОЗЛ легкого або середнього ступеня тяжкості малоінформативне. Наявність хрипів не є критерієм тяжкості захворювання і часто вони відсутні при стабільному перебігу тяжкого ХОЗЛ. При подальшому прогресуванні захворювання настає збільшення об'єму грудної клітки, обмеження рухливості грудної клітки при диханні, поява тимпаніту при перкусії, ослаблення дихальних шумів (ослаблене дихання) і подовження фази видиху. Недостатність правих відділів серця може посилити тяжкість захворювання і проявлятиметься вибуханням яремних вен (венозна пульсація), а також периферичними набряками. При загостренні захворювання можуть з'явитися тахіпноє, тахікардія, участь в акті дихання допоміжної мускулатури, ціаноз та ін.

Діагноз ХОЗЛ має базуватися на даних спірометрії, що фіксує наявність порушення бронхіальної прохідності за обструктивним типом. Спірометрія є золотим стандартом діагностики, оцінки тяжкості і контролю перебігу ХОЗЛ.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

1.1.2 Спірометрія

Докази щодо наявності обструкції дихальних шляхів є критичними в діагностиці ХОЗЛ. Спірометрія – єдиний точний метод для вимірювання бронхообструкції у пацієнтів з ХОЗЛ. Вимірювання пікової об'ємної швидкості видиху може в значній мірі недооцінити тяжкість бронхообструкції. Бажано, щоб усі лікарні та більшість закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу були оснащені спірометрами.

Коментар робочої групи:

Спірометрія є дуже важливим і найбільш поширеним методом вимірювання показників, що характеризують вентиляційну функцію легенів, до яких належать об'єм і ємність повітря, що знаходиться в дихальних шляхах пацієнта під час вдиху і видиху.

За допомогою спірографічного дослідження можна оцінити як статичні легеневі об'єми, які надають дані щодо життєвої ємності легенів (ЖЄЛ), ємності вдоху, так і динамічні легеневі об'єми: форсовану життєву ємність легенів ФЖЕЛ, об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁)), співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ, піковий об'єм видиху, миттєві об'єми видиху на рівнях 25, 50, 75 % ФЖЕЛ, інші. На даний час безпосереднє діагностичне значення мають співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ (зменшення якого після прийому бронхолітика нижче 0,7 вказує на наявність бронхообструкції та верифікує діагноз ХОЗЛ), та ОФВ₁, зменшення якого (значення після прийому бронхолітика) вказує на тяжкість бронхообструкції (лежить в основі спірометричної класифікації ступеню тяжкості бронхообструктивних порушень).

Параметри легеневої вентиляції не є стабільними і характеризуються значною варіабельністю. Провідна роль належить чинникам, що визначають розмір легенів, який залежить від віку, статі, зросту, етнічної приналежності.

У зв'язку з цим до початку дослідження в пам'ять комп'ютерного спірографа вводяться перераховані вище параметри, а остаточний результат вимірювання оформлюється у вигляді таблиці з трьома стовпцями значень:

- належні величини, розраховані комп'ютером для конкретного пацієнта;
- фактичні величини, виміряні під час дослідження;
- відношення фактичних значень до належних величин, виражені у відсотках.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| Спірометрія – єдиний об'єктивний метод визначення ступеня обструкції дихальних шляхів. | IV |
| Діагноз обструкції дихальних шляхів може бути встановлений, якщо ОФВ ₁ /ЖЄЛ <0,7 (тобто 70 %) і ОФВ ₁ <80 % від належного. | IV |
| Пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид) не є чутливим тестом визначення функції дихальних шляхів у пацієнтів з ХОЗЛ, оскільки вона має широкі межі нормальних показників ³⁹ . | IV |
| Спірометрія прогнозує обмеження працездатності і якості життя пацієнтів з ХОЗЛ ⁴⁰ . | IV |
| Спірометрія спроможна прогнозувати перебіг ХОЗЛ ^{41,42} . | IV |
| Спірометрія сприяє оцінці ступеня тяжкості ХОЗЛ. | IV |
| Ізольоване використання спірометрії не може відиференціювати бронхіальну астму від ХОЗЛ. | IV |
| Зміни в петлі об'єму потоку можуть надати додаткову інформацію щодо ступеня обмеження потоку повітря. | IV |

Коментар робочої групи:

Згідно з GOLD 2011 діагноз ХОЗЛ за допомогою спірометрії ставиться при наявності зменшення ОФВ₁/ФЖЄЛ < 0,7 після прийому бронхолітика (400 мкг салбутамол). Ані остання редакція NICE, ані GOLD 2011 не використовують верхню межу ОФВ₁.

У попередній настанові 2006 року пропонувалось проведення тесту на зворотність бронхообструкції (тобто вимірювання перед- і постбронходилатаційного об'єму) як діагностичного критерію. GOLD 2009 року¹⁰ вимагає, щоб діагноз був підтверджений постбронходилатаційною спірометрією. Настанова з ХОЗЛ 2004 року не уточнювала, що проведення спірометрії повинно бути зроблено до і після застосування бронходилататора. Це було запропоновано як область для роз'яснення у клінічній настанові часткового оновлення 2010 р.

Викладено наступні питання:

Порівняти постбронходилатаційний ОФВ₁ з передбронходилатаційним ОФВ₁ на предмет визначення:

- а) чутливості/специфічності ОФВ₁ для встановлення діагнозу;
- б) класифікації ступеня тяжкості хвороби.

У літературі були проаналізовані дослідження 2003 - 2009 рр., які порівняли цінність перед- і постбронходилатаційного ОФВ₁ для клінічної діагностики ХОЗЛ (заснованої на симптомах). В незначній кількості даних використовувався показник ОФВ, як визначальний для встановлення діагнозу ХОЗЛ. Декілька досліджень було виключено, тому що перед- і постбронходилатаційний ОФВ₁ оцінювався для верифікації ХОЗЛ, згідно з критеріями GOLD (постбронходилатаційний ОФВ₁/ЖЄЛ <0,70)

Цій проблемі були присвячені два дослідження^{43,44}.

Дослідження PLATINO було перехресним приватним дослідженням дорослих в Латинській Америці, що визначало низький або високий ризик виникнення ХОЗЛ (оснований на анкетних опитуваннях та історіях хвороб). В дослідженні було порівняно перед- і постбронходилатаційний ОФВ₁, щоб ідентифікувати пацієнтів з ХОЗЛ

В даному дослідженні порівнювались ОФВ₁ в групі з високим ризиком і в групі з низьким ризиком. Потрібно відзначити, що немає ніякого іншого прийнятого золотого стандарту діагностичного тесту для ХОЗЛ, з яким можна порівняти показник ОФВ₁⁴³.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|--|--------------------------|
| R4 | Спірометрія має бути виконана: <ul style="list-style-type: none"> • під час діагностики; • під час перегляду діагнозу, якщо пацієнти демонструють виключно позитивну відповідь на лікування. | D |
| U1* | Визначення ступеня постбронходилатаційної спірометрії для підтвердження діагнозу ХОЗЛ. | D |
| U2 | Мають бути розглянуті альтернативні діагнози або дослідження: <ul style="list-style-type: none"> • у людей похилого віку без типових симптомів ХОЗЛ, коли ОФВ₁/ЖЄЛ < 0,7; у молодих людей з симптомами ХОЗЛ, коли ОФВ ₁ /ЖЄЛ ≥ 0,7. | D |
| R5 | Всі лікарі, які обстежують пацієнтів з ХОЗЛ, повинні мати доступ до спірометрії і бути компетентними в інтерпретації результатів спірометрії. | D |
| R6 | Спірометрія може виконуватися будь-яким медичним працівником, який пройшов необхідне навчання і регулярно працює з даним устаткуванням. | D |
| R7 | Процес спірометрії повинен супроводжуватися контролем якості. | D |
| R8 | Рекомендується використовувати відповідні значення Європейського Респіраторного Товариства (ERS) 1993*, але треба враховувати до уваги, що ці значення можуть призвести до гіподіагностики серед пацієнтів похилого віку і не підходять для представників негроїдної та азіатської раси. | D |

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає доцільним викласти інформацію щодо спірометричної класифікації ХОЗЛ в розділі «Спірометрія».

Оцінка і класифікація ступеня обструкції

Важливо підкреслити, що тяжкість ХОЗЛ (наприклад, задишка, обмеження працездатності, частота загострень) для клінічної перспективи пацієнта значить набагато більше, ніж ступінь погіршення результату спірометрії і тому більше уваги має бути приділено багатовимірній оцінці погіршення ХОЗЛ, ніж тільки категоризації за ступенем тяжкості погіршення функції дихання.

Клінічний діагноз ХОЗЛ може бути встановлений у осіб з помірним порушенням функції зовнішнього дихання (ОФВ₁ > 80 % належного) при наявності респіраторних симптомів. В попередній настанові безсимптомний ХОЗЛ (стадія 1 GOLD) встановлювався при швидкому зниженні ОФВ₁, збільшенні задишки і погіршенні якості життя¹⁰⁴. Це розширює визначення порушення функції зовнішнього дихання (NICE 2004 року) включаючи групу людей з ОФВ₁ > 80 % розрахункового (з відношенням ОФВ₁/ЖЄЛ < 0,7). І таким чином розширює клінічний діагноз ХОЗЛ, включаючи пацієнтів з легкими порушеннями функції зовнішнього дихання, які супроводжуються респіраторними симптомами.

Потенційна економічна дія цієї зміни позначається на пацієнтах з легким ХОЗЛ, коли основний план дій полягає в заохоченні припинення куріння, яке важливе навіть для тих, хто не має ХОЗЛ.

Рекомендації:

| | |
|------------|---|
| R19 | Ступінь обструкції має бути оцінений згідно зі зниженням ОФВ₁ як показано в табл.2* |
|------------|---|

*** Таблиця 2. (2010) ОНОВЛЕНА ТАБЛИЦЯ 2010 року**

| | | NICE 2004 р. | АТС/ЄРС 2004 р. | GOLD 2008 р. | NICE 2010 р. |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| Постбронхо-дилатаційний ОФВ ₁ /ЖЄЛ | %ОФВ ₁ розрахункового | Ступінь бронхіальної обструкції | | | |
| | | Після застосування бронходилататора | | | |
| < 0,7 | ≥ 80 % | | Легка | Легка - стадія 1 | Легка - стадія 1* |
| < 0,7 | 50-79 % | Легка | Середня | Середня - стадія 2 | Середня - стадія 2 |
| < 0,7 | 30-49 % | Середня | Важка | Важка - стадія 3 | Важка - стадія 3 |
| < 0,7 | < 30 % | Важка | Дуже важка | Дуже важка - стадія 4** | Дуже важка - стадія 4** |

*повинні супроводжуватися респіраторними симптомами

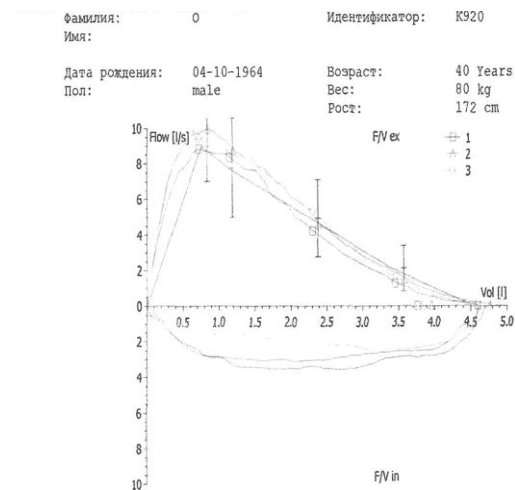
**або ОФВ₁ < 50 % з дихальною недостатністю

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за необхідне доповнити клінічну настанову спірометричними показниками в нормі і при ХОЗЛ, а також типовими спірометричними кривими. Ці дані будуть корисними, на наш погляд, для практикуючих лікарів.

НОРМА І ХОЗЛ [205]

У нормі крива "потік-об'єм" має досить постійну форму і візуально нагадує прямокутний трикутник з лінійно і швидко наростаючою, а потім полого спадаючою об'ємною швидкістю. Як висхідна, так і низхідна частини кривої форсованого видиху наближаються до прямої лінії (мал.1).



| | Pred | Act1 | %Act1/Pred | Act2 | %Act2/Pred | %Act2/1 | Act3 | %(Act3/Pred) | %(Act3/Act1) |
|---------|------|-------|------------|-------|------------|---------|-------|--------------|--------------|
| VC MAX | 4,72 | 4,59 | 97,2 | 4,76 | 100,9 | 103,7 | 4,6 | 97,4 | 100,1 |
| VC IN | 4,72 | 4,59 | 97,2 | 4,65 | 98,4 | 101,3 | 4,59 | 97,3 | 100,2 |
| VC EK | 4,72 | 4,59 | 97,2 | 4,76 | 100,9 | 103,7 | 4,6 | 97,4 | 100,1 |
| FVC | 4,53 | 4,59 | 101,4 | 4,76 | 105,2 | 103,7 | 4,6 | 101,5 | 100,1 |
| FEV 1 | 3,75 | 3,76 | 100,3 | 3,95 | 105,5 | 105,2 | 3,85 | 102,7 | 102,4 |
| FEV/FVC | | 81,88 | | 82,99 | | 101,4 | 83,71 | | 102,2 |
| PEF | 8,99 | 8,79 | 97,7 | 9,91 | 110,2 | 112,7 | 9,39 | 104,5 | 106,9 |
| VBEEx | | 0,2 | | 0,12 | | 61,2 | 0,13 | | 68,4 |
| TBEEx | | 0,06 | | 0,06 | | 103,6 | 0,05 | | 87,5 |
| FET | | 5,03 | | 4,67 | | 92,7 | 3,78 | | 75,1 |
| FEF25 | 7,76 | 8,31 | 107,1 | 8,7 | 112,1 | 104,7 | 8,58 | 110,5 | 103,1 |
| FEF50 | 4,93 | 4,17 | 84,5 | 4,55 | 92,3 | 109,1 | 5,26 | 106,7 | 126,2 |
| FEF75 | 2,11 | 1,23 | 58,4 | 1,45 | 68,7 | 117,7 | 1,57 | 74,2 | 127,0 |
| MMEF | 4,32 | 3,38 | 78,2 | 3,85 | 89,1 | 114,0 | 4,08 | 94,6 | 120,9 |
| Date | | 31-05 | | | 31-05 | | | 31.05.2005 | |
| Time | | 09:58 | | | 09:58 | | | 09:59:50 AM | |

Примечание: Здесь и далее – Pred – должные величины, Act1, Act2, Act3 – попытка первая, попытка вторая, попытка третья, % Act1(2, 3)/Pred – процентное отношение полученного значения к должному в попытке 1 (2, 3)

Мал. 1. Нормальна спірограма пацієнта О., 40 років

Для уточнення функціонального діагнозу ХОЗЛ обов'язковим є визначення наступних показників (постбронхолітичні):

- ОФВ₁/ФЖЄЛ - відношення ОФВ₁ (абсолютне значення) до ФЖЄЛ (абсолютне значення). Цей критерій простий, незалежний від вихідних характеристик, застосовується в багатьох клінічних дослідженнях, що складають доказову базу, з якої походять клінічні рекомендації (GOLD 2011),

- ОФВ₁.

Нижче наведені дані спірометричного обстеження хворого ХОЗЛ (мал. 2).

| | Pred | Act1 | %Act1/Pred | Act2 | %Act2/Pred | %Act2/1 | Act3 | %(Act3/Pred) | %(Act3/Act1) |
|-----------------------|------|-------|------------|-------|------------|------------|-------|--------------|--------------|
| VC MAX | 4,34 | 4,16 | 96,1 | 4,0 | 92,2 | 96,0 | 4,37 | 100,7 | 104,9 |
| VC IN | 4,34 | 4,05 | 93,5 | 4,0 | 92,2 | 98,7 | 4,37 | 100,7 | 107,8 |
| VC EX | 4,34 | 4,16 | 96,1 | 3,64 | 84,0 | 87,5 | 4,06 | 93,6 | 97,4 |
| FVC | 4,17 | 4,16 | 99,9 | 3,64 | 87,4 | 87,5 | 4,06 | 97,3 | 97,4 |
| FEV 1 | 33,3 | 1,67 | 50,1 | 1,65 | 49,7 | 99,2 | 1,68 | 50,6 | 101,0 |
| FEV ₁ /FVC | | 40,01 | | 45,36 | | 113,4 | 41,47 | | 103,6 |
| PEF | 8,36 | 4,12 | 49,2 | 4,07 | 48,7 | 98,9 | 4,12 | 49,3 | 100,1 |
| VBEx | | 0,02 | | 0,04 | | 150,0 | 0,08 | | 316,7 |
| TBEx | | 0,01 | | 0,02 | | 244,4 | 0,09 | | 977,8 |
| FET | | 16,74 | | 10,06 | | 60,1 | 10,93 | | 65,3 |
| FEF 25 | 7,35 | 1,57 | 21,4 | 1,67 | 22,7 | 106,2 | 1,41 | 19,1 | 89,6 |
| FEF 50 | 4,47 | 0,57 | 12,6 | 0,69 | 15,4 | 121,8 | 0,71 | 15,9 | 126,0 |
| FEF 75 | 1,72 | 0,14 | 8,0 | 0,16 | 9,4 | 117,4 | 0,2 | 11,9 | 147,8 |
| MMEF | 3,65 | 0,43 | 11,8 | 0,46 | 12,5 | 106,4 | 0,54 | 14,7 | 125,3 |
| Date | | 25-01 | | 25-01 | | 25.01.2007 | | | |
| Time | | 09:53 | | 09:53 | | 09:58:03 | | | |

Мал. 2. Спірограма хворого П., 56 років, ХОЗЛ, II ступінь бронхообструкції згідно з спірометричною класифікацією GOLD (ФЖЄЛ 4,06 л, ОФВ₁ 1,68 л, ОФВ₁/ФЖЄЛ 0,41 (41,47 %), % ОФВ₁ 50,6 % від повинного)

Диференціальний діагноз

Жодна з ознак, що обговорювалася вище, не є специфічною для ХОЗЛ, оскільки деякі інші види патології також можуть проявлятися подібними симптомами і даними спірометрії. Симптоми, що імітують ХОЗЛ, можуть також співіснувати у пацієнтів з ХОЗЛ.

NB! Пацієнти похилого віку особливо матимуть багато супутніх патологій.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

У окремих пацієнтів з бронхіальною астмою при використанні існуючих технологій рентген-дослідження та функціональних методів дослідження неможливе чітка диференціація від ХОЗЛ, і вірогідно бронхіальна астма і ХОЗЛ співіснують у цих хворих. Інші захворювання легше відрізнити від ХОЗЛ (табл.3, 4)

Табл. 3 Захворювання, що мають схожі симптоми з ХОЗЛ

| Часто | Рідше |
|-------------------------|---------------------------|
| Бронхіальна астма | Фіброзуєчий бронхіоліт |
| Бронхоектатична хвороба | Бронхо-легенева дисплазія |
| Серцева недостатність | Туберкульоз |
| Карцинома бронха | |

Таблиця 4. Диференційна діагностика ХОЗЛ

| Діагноз | Наведені ознаки |
|-----------------------|--|
| ХОЗЛ | Початок в середньому віці Симптоми повільно прогресують Анамнез паління |
| Бронхіальна астма | Початок в ранньому віці, часто в дитинстві Симптоми варіюють день від дня Симптоми погіршуються вночі/рано вранці Часті алергія, риніт, та/або екзема Сімейний анамнез астми |
| Серцева недостатність | На рентгенограмі – розширене серце, набряк легенів ФЗД (функція зовнішнього дихання) – рестрикція об'ємів, немає обмежувальних шляхів |

| | |
|---|---|
| Бронхоектази | Гнійна мокрота у великих кількостях Часто асоціюється з бактеріальною інфекцією При рентгенообстеженні/КТ – розширення бронхів, стоншення стінки бронхів |
| Туберкульоз | Початок у будь-якому віці Наявність інфільтративних змін при рентген дослідженні Мікробіологічне підтвердження Висока локальна розповсюдженість туберкульозу при рентгенологічному дослідженні |
| Облітеруючий бронхіоліт | Початок в молодому віці. Не палять Можуть мати в анамнезі ревматоїдний артрит або гостре вдихання диму Часто виникає після трансплантації легень або кісткового мозку На КТ на вдиху – площі із зниженою щільністю |
| Дифузний панбронхіоліт | Переважно у пацієнтів азійської раси Більшість пацієнтів – чоловіки та ті, що не палять Майже у всіх хронічний синусит При рентген-дослідженні та КТ високої роздільної здатності – маленькі дифузні вузликоподібні помутніння та легенева гіперінфляція |
| Ці ознаки, як правило, характерні для вищезазначених захворювань, але не обов'язкові. Наприклад, ХОЗЛ може розвинути у пацієнта, який ніколи не палив (особливо в країнах, що розвиваються, де інші чинники ризику важливіші, ніж паління); бронхіальна астма може розвинути в дорослому віці або навіть у старшому | |

1.1.3 Подальші дослідження

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Так само як спірометрія деякі інші дослідження корисні при первинній оцінці пацієнтів під час постановки діагнозу. Подальші дослідження також показані певним пацієнтам залежно від клінічних результатів.

Коментар робочої групи:

Рентгенографія грудної клітки не є обов'язковим дослідженням, що підтверджує діагноз ХОЗЛ, вона рекомендується в показаних випадках для виключення інших захворювань органів дихання з метою диференційної діагностики.

Дослідження рівня альфа1-антитрипсину, зазначене нижче, в Україні малодоступне дослідження, дуже вартісне, визначається в платних лабораторіях. Може бути бажаним дослідженням, не обов'язковим.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендації | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|----------------------|------|--|--|-----------------------------|--|--|--|-------------------|--|---------------------|-------------------------|-----------------|--|-----------------|---|------------------|---|---|
| R9 | <p>Під час початкової діагностичної оцінки крім спірометрії всі пацієнти повинні мати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рентгенографію грудної клітки, щоб виключити іншу патологію; • повний аналіз крові для визначення анемії або поліцитемії; • обчислений індекс маси тіла (ІМТ). | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| R10 | <p>Додаткові дослідження з метою диференціальної діагностики необхідно проводити при підозрі на інші захворювання</p> <p><i>Таблиця 5. Роль додаткових досліджень</i></p> <table border="1" data-bbox="288 685 1206 2022"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 685 667 734">Дослідження</th> <th data-bbox="667 685 1206 734">Роль</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 734 667 887">Періодичне вимірювання пікової об'ємної швидкості видиху</td> <td data-bbox="667 734 1206 887">Для виключення діагнозу астми, якщо залишаються сумніви.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 887 667 1039">Рівень альфа-1 антитрипсину</td> <td data-bbox="667 887 1206 1039">При ранньому початку захворювання, мінімальному курінні або необтяженому сімейному анамнезі.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1039 667 1160">Фактор перенесення монооксиду вуглецю (TLCO)</td> <td data-bbox="667 1039 1206 1160">Для вивчення симптомів, що мають вигляд непропорційної спірометричної недостатності.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1160 667 1496">КТ грудної клітки</td> <td data-bbox="667 1160 1206 1496">Для вивчення симптомів, що мають вигляд непропорційної спірометричної недостатності. Для вивчення аномалій, що візуалізуються на радіограмі грудної клітки. Для оцінки придатності до оперативного лікування, у разі показань для його проведення.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1496 667 1563">Електрокардіографія</td> <td data-bbox="667 1496 1206 1563">Для оцінки стану серця.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1563 667 1641">Ехокардіографія</td> <td data-bbox="667 1563 1206 1641">Для оцінки функціонального стану серця</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1641 667 1861">Пульсоксиметрія</td> <td data-bbox="667 1641 1206 1861">Для оцінки необхідності кисневої терапії у разі ціанозу або розвитку легеневого серця у пацієнта, або якщо ОФВ₁ прогнозується <50 % розрахункового.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1861 667 2022">Посів харкотиння</td> <td data-bbox="667 1861 1206 2022">Для ідентифікації мікроорганізмів, якщо є постійне виділення харкотиння, і вона має гнійний характер.</td> </tr> </tbody> </table> | Дослідження | Роль | Періодичне вимірювання пікової об'ємної швидкості видиху | Для виключення діагнозу астми, якщо залишаються сумніви. | Рівень альфа-1 антитрипсину | При ранньому початку захворювання, мінімальному курінні або необтяженому сімейному анамнезі. | Фактор перенесення монооксиду вуглецю (TLCO) | Для вивчення симптомів, що мають вигляд непропорційної спірометричної недостатності. | КТ грудної клітки | Для вивчення симптомів, що мають вигляд непропорційної спірометричної недостатності. Для вивчення аномалій, що візуалізуються на радіограмі грудної клітки. Для оцінки придатності до оперативного лікування, у разі показань для його проведення. | Електрокардіографія | Для оцінки стану серця. | Ехокардіографія | Для оцінки функціонального стану серця | Пульсоксиметрія | Для оцінки необхідності кисневої терапії у разі ціанозу або розвитку легеневого серця у пацієнта, або якщо ОФВ ₁ прогнозується <50 % розрахункового. | Посів харкотиння | Для ідентифікації мікроорганізмів, якщо є постійне виділення харкотиння, і вона має гнійний характер. | D |
| Дослідження | Роль | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Періодичне вимірювання пікової об'ємної швидкості видиху | Для виключення діагнозу астми, якщо залишаються сумніви. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Рівень альфа-1 антитрипсину | При ранньому початку захворювання, мінімальному курінні або необтяженому сімейному анамнезі. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Фактор перенесення монооксиду вуглецю (TLCO) | Для вивчення симптомів, що мають вигляд непропорційної спірометричної недостатності. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| КТ грудної клітки | Для вивчення симптомів, що мають вигляд непропорційної спірометричної недостатності. Для вивчення аномалій, що візуалізуються на радіограмі грудної клітки. Для оцінки придатності до оперативного лікування, у разі показань для його проведення. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Електрокардіографія | Для оцінки стану серця. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ехокардіографія | Для оцінки функціонального стану серця | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Пульсоксиметрія | Для оцінки необхідності кисневої терапії у разі ціанозу або розвитку легеневого серця у пацієнта, або якщо ОФВ ₁ прогнозується <50 % розрахункового. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Посів харкотиння | Для ідентифікації мікроорганізмів, якщо є постійне виділення харкотиння, і вона має гнійний характер. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| R11 | Пацієнти з діагностованим дефіцитом альфа-1 антитрипсину, повинні бути спрямовані в спеціалізований центр, який займається даною проблемою. | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.1.4. Тест на зворотність бронхообструкції

ХОЗЛ проявляється обмеженням потоку повітря, яке зазвичай прогресує, повністю не зникає і явно не змінюється протягом декількох місяців. Традиційно для вимірювання ступеня зворотності використовувалися бронходилататори або кортикостероїди, щоб підтвердити діагноз або диференціювати пацієнтів з бронхіальною астмою від пацієнтів з ХОЗЛ.

Оновлена настанова 2010 року рекомендує проведення постбронходилатаційної спірометрії для підтвердження діагнозу ХОЗЛ.

Вимірювання постбронходилатаційного ОФВ₁/ЖЄЛ використовується для підтвердження діагнозу, ОФВ₁ – для оцінки тяжкості ХОЗЛ, ступеня зворотності обмеження потоку повітря (зміна ОФВ₁ після прийому бронходилататора або глюкокортикостероїда) та прогнозування відповіді на довгострокове застосування бронходилататорів або глюкокортикостероїдів^{46,69,70}

Існують деякі труднощі у зв'язку з цією методикою:

- ступінь зворотності ОФВ₁ може варіювати від 10% до 20% при проведенні в різних умовах. Щоб уникнути хибних результатів пацієнтів з низьким ОФВ₁ рекомендується враховувати мінімальний приріст абсолютного значення ОФВ₁ на 200 мл. В реальній практиці може спостерігатись значна варіабельність ОФВ₁ у відповідь на різні подразники;
- проведення спірометричного тесту на зворотність бронхообструкції в різних умовах може надавати суперечливі дані;
- визначення величини значущої зміни винятково випадкове;
- тест на зворотність бронхообструкції не дає змоги адекватно оцінити реакцію на довгострокову терапію;
- діагностично достовірним може вважатися результат спірометричного тесту на зворотність бронхообструкції, якщо зміна ОФВ₁ складає більше 400 мл.

Тест на зворотність бронхообструкції пропонувався попередніми національними і міжнародними настановами [BTS⁷¹ & GOLD⁷²], але в останніх настановах, розроблених спільно Американським торакальним товариством і Європейським респіраторним товариством, не рекомендується.

Настанова BTS/SIGN⁷³ рекомендує використання об'єктивного тесту для того, “щоб спробувати” підтвердити діагноз. У цьому розділі обговорюється факт, що істотна зміна ПОШвид (на 20 % або більше) дає підстави запідозрити наявність у пацієнта бронхіальної астми. Проте, на перший план висувається те, що у багатьох пацієнтів коливання буде менше ніж вказане вище, і висновком цього є те, що тест є “розумно визначеним, але не чутливим”.

Настанова також нагадує, що збільшення ОФВ₁ на 15 % або 200 мл після інгаляції β₂-агоністів короткої дії або преднізолону для перорального застосування може спостерігатись при астмі, але це не є диференціально-діагностичним критерієм БА та ХОЗЛ.

В більшості випадків діагноз ХОЗЛ визначається поєднанням історії хвороби, симптомів і основної спірометрії. Тест на зворотність бронхообструкції не дає додаткової інформації для ідентифікації пацієнтів з бронхіальною астмою та ХОЗЛ.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|--------------------|
| Є значна варіабельність у коливаннях ОФВ ₁ після інгаляції бронходилататора між індивідуальними і в межах індивідуальних тестувань, перевірених в різні дні ^{44,74} | II b |
| Запропоновано багато різних методів для оцінки відповіді на бронходилататор ⁷⁵⁻⁷⁸ | II b |
| Зміна ОФВ ₁ принаймні на 160 мл вимагає виключити зміни в межах природної варіабельності ОФВ ₁ у людей з вентиляційними порушеннями ⁷⁹ | II b |
| При дослідженні пацієнтів з доведеною постійною обструкцією дихальних шляхів, верифікованою як наявність ХОЗЛ або бронхіальна астма на підставі історії хвороби ⁸⁰ встановлено, що клінічний діагноз був вірний, що | III |

| | |
|--|------|
| підтверджено ознаками запалення при бронхіальних біопсіях і кількості диференціальних клітин у зібраних зразках харкотиння. Тест був неспроможний до диференціювання цих двох груп | |
| Бронходилатаційні тести виконані з різними дихальними маневрами до і після застосування бронходилататора дають різні результати ⁸¹ | II b |
| Відповідь на короткий курс стероїдів для перорального застосування не прогнозує відповідь на довгострокову терапію ⁸² | I b |

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|--|--------------------------|
| R12 | Для більшості пацієнтів проведення спірометричного тесту на зворотність бронхообструкції, як частини діагностичного процесу або початкової стратегії терапії бронходилататорами або кортикостероїдами, не потрібне. Його проведення може бути даремне або дати неправильні результати тому що: | D |
| | • повторне вимірювання ОФВ ₁ може демонструвати спонтанну зміну результату; | B |
| | • проведення тесту на зворотність бронхообструкції в різних умовах може давати суперечливі дані; | B |
| | • діагностично достовірним може вважатися результат тесту на зворотність бронхообструкції, якщо зміна ОФВ ₁ має значення більше 400 мл; | B |
| | • визначення величини значущої зміни винятково випадкове; | B |
| | • тест на зворотність бронхообструкції не прогнозує відповідь на довгострокову терапію. | A |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------------------|------|-------------------|----------------------------|--------------|---------|--------------------------------|----------|-------|------------------|----------|----------|-------------------|--------------------|---------|---|-------|----------|--|-------|----------|--|
| R13 | ХОЗЛ і бронхіальна астма часто при зборі анамнезу (і дослідженнях) диференціюються один від одного при первинному зверненні пацієнтів, що не лікувалися раніше. Ці діагностичні ознаки (такі як наведені тут в таблиці нижче) повинні використовуватися для розмежування астми від ХОЗЛ. <i>Таб.6 Диференційна діагностика ХОЗЛ і бронхіальної астми.</i> | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Критерій</th> <th>ХОЗЛ</th> <th>Бронхіальна астма</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Курець або колишній курець</td> <td>Майже завжди</td> <td>Можливо</td> </tr> <tr> <td>Симптоми у віці після 35 років</td> <td>Зазвичай</td> <td>Іноді</td> </tr> <tr> <td>Хронічний кашель</td> <td>Зазвичай</td> <td>Невідомо</td> </tr> <tr> <td>Порушення дихання</td> <td>Стійке і прогресує</td> <td>Мінливе</td> </tr> <tr> <td>Нічні прокидання з порушенням дихання та/чи</td> <td>Рідко</td> <td>Зазвичай</td> </tr> <tr> <td>Значна денна або день від дня зміна симптомів.</td> <td>Рідко</td> <td>Зазвичай</td> </tr> </tbody> </table> | Критерій | ХОЗЛ | Бронхіальна астма | Курець або колишній курець | Майже завжди | Можливо | Симптоми у віці після 35 років | Зазвичай | Іноді | Хронічний кашель | Зазвичай | Невідомо | Порушення дихання | Стійке і прогресує | Мінливе | Нічні прокидання з порушенням дихання та/чи | Рідко | Зазвичай | Значна денна або день від дня зміна симптомів. | Рідко | Зазвичай | |
| Критерій | ХОЗЛ | Бронхіальна астма | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Курець або колишній курець | Майже завжди | Можливо | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Симптоми у віці після 35 років | Зазвичай | Іноді | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Хронічний кашель | Зазвичай | Невідомо | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Порушення дихання | Стійке і прогресує | Мінливе | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Нічні прокидання з порушенням дихання та/чи | Рідко | Зазвичай | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Значна денна або день від дня зміна симптомів. | Рідко | Зазвичай | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|------------|---|----------|
| R14 | Подальше обстеження пацієнтів (з використанням спірометрії, пікфлуометрії або загальноклінічними методами) також сприяє диференціації ХОЗЛ і астми. | D |
| R15 | При діагностичних сумнівах для ідентифікації астми повинні бути використані наступні критерії: <ul style="list-style-type: none"> • збільшення ОФВ₁(> 400 мл) у відповідь на прийом бронходилататорів; • збільшення ОФВ₁(> 400 мл) у відповідь на прийом преднізолону для перорального застосування по 30 мг щодня протягом 2 тижнів; • послідовні проведення пікфлуометрії демонструють коливання на 20 % або більше протягом дня або день за днем. Клінічно виражене ХОЗЛ не підтверджується за умов, що показники ОФВ ₁ і ОФВ ₁ /ЖЄЛ повертаються до розрахункових при використанні медикаментозного лікування. | D |
| R16 | Якщо діагностичний сумнів залишається, потрібне спрямування для детальнішого обстеження, яке включає використання методів візуалізації (рентгенографію, КТ та ін.) і вимірювання T LCO. | D |
| R17 | Якщо пацієнти повідомляють про помітне зниження вираженості симптомів у відповідь на інгаляційну терапію, діагноз ХОЗЛ повинен бути переглянутий. | D |

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за необхідне доповнити клінічну настанову даними про методику проведення реверсивного спірометричного тесту. [203]

Оцінка результатів реверсивного спірометричного тесту (з бета-агоністом/бронходилататором). [203]

| | |
|--------------------|---|
| <i>Підготовка</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Перед тестуванням стан пацієнта має бути стабільним, обов'язково відсутність респіраторних інфекцій. • Пацієнт не повинен приймати бронходилататори короткої дії впродовж 6 годин, бронходилататори пролонгованої дії впродовж 12 - 24 годин, пролонговані форми теофілінів впродовж 24 годин перед тестом, холінолітики пролонгованої дії впродовж 36 годин |
| <i>Спірометрія</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Провести базисну спірометрію • Бронходилататор призначається в певній дозі шляхом інгаляції через спейсер або небулайзер. Відповідною є протокольна доза 200-400 мкг салбутамолу * Повторити спірометрію через 15-30 хвилин після вдихання бронходилататора, оцінити зміну показників обструкції. |

1.1.5. Оцінка тяжкості і прогнозу

ХОЗЛ є гетерогенним за проявами, тому жодне окреме дослідження не може дати відповідну оцінку дійсної тяжкості хвороби у конкретного пацієнта. Оцінка ступеня тяжкості важлива, тому що це має значення для вибору терапії і впливає на прогноз.

Інші настанови використовували спірометрію для класифікації ступеня тяжкості хвороби, але така тактика використання однієї тільки спірометрії може недооцінити вплив хвороби на деяких пацієнтів. Проте, спірометрія може використовуватися для оцінки тяжкості обструкції і впливати на терапію і оцінку прогнозу.

Для визначення легкої, помірної і важкої ступенів обструкції рекомендовані пороги 80 %, 50 % і 30 %, які дозволяють визначити межі і мають значення для вибору терапії і для оцінки прогнозу, а також корелюють із значеннями, що рекомендуються в GOLD і в настанові Американського торакального товариства та Європейського респіраторного товариства.⁴⁶ [Національні Інститути Здоров'я NHLaVI. Глобальна стратегія діагностики, ведення і попередження ХОЗЛ, Глобальна ініціатива для ХОЗЛ (GOLD) 2011

Настанова NICE 2004 року стверджувала, що оцінка перебігу ХОЗЛ повинна включати оцінку ступеня обструкції дихальних шляхів, непрацездатності, частоти загострень і ряд прогностичних чинників. З того часу ряд клінічних індексів був порівняний з ОФВ₁ в оцінці наслідків ХОЗЛ⁸³⁻⁹⁷.

Клінічні показники, включаючи переносимість фізичних навантажень, працездатність, повинні використовуватися разом із спірометрією, щоб забезпечити багатовимірний індекс, а подальші дослідження вивчали можливість використання зазначених показників для оцінки прогнозу клінічного перебігу в порівнянні з ізольованим використанням ОФВ₁⁹⁸⁻¹⁰².

Необхідно оцінити, чи може багатовимірна оцінка використовуватися в звичайній практиці, щоб допомогти в прогнозуванні таких подій як загострення, госпіталізацію і смертність у людей із стабільним ХОЗЛ.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Оцінка впливу ХОЗЛ на окремого хворого, що проявляється у визначенні ризику розвитку ризиках несприятливих подій у перебігу захворювання (розвитку загострень в майбутньому, госпіталізації, смерті внаслідок ХОЗЛ) виконується із урахуванням симптомів, класифікації по спірометрії та/або з урахуванням ризику загострень. Для оцінки симптомів пропонується шкала задишки МДР або оцінка симптомів за результатом ТОХ. Рівень задишки за шкалою МДР ≥ 2 або результат ТОХ ≥ 10 балів вказують на високий рівень симптомів (Перевага надається ТОХ, тому що він повніше відображує вплив симптомів захворювання, шкала задишки оцінює лише один симптом – задишку. Можна застосовувати будь-який один тест, не обов'язково обидва).

Пропонується два метода оцінки ризику розвитку несприятливих подій захворювання в майбутньому. Один – заснований на спірометричній класифікації ступеню тяжкості бронхообструкції: 3 та 4 ступінь – тяжка та дуже тяжка ступінь бронхообструкції (ОФВ₁ < 50 % від належних) вказують на високий ризик. Інший підхід заснований на тривалості загострень протягом останнього року¹³²: 2 та більше загострень вказують на високий ризик. (При розходженні між категорією ризику згідно спірометричної класифікації та анамнезом загострень враховується найбільший ризик).

Спершу проводиться оцінка симптомів за шкалою МДР та визначається, куди відноситься пацієнт: до лівої колонки – менше симптомів (рахунок мМКД 0-1, або загальний рахунок ТОХ тесту менше 10); до правої – більше симптомів, рахунок мМКД ≥ 2 , або загальний рахунок ТОХ тесту ≥ 10).

Потім оцінюється ризик розвитку загострень, щоб визначити, до якого ряду (нижнього – низький ризик) або верхнього (високий ризик) віднести пацієнта. Це можна зробити двома шляхам. За допомогою спірометрії для визначається ступінь обмеження прохідності дихальних шляхів згідно GOLD (GOLD 1 та GOLD 2 вказують на низький ризик, GOLD 3 та GOLD 4 вказують на високий ризик та при оцінці кількості загострень у пацієнта протягом попередніх 12 місяців (0 або 1 вказує на низький ризик, 2 та більше – на високий ризик). В окремих випадках ці два шляхи оцінки ризику загострень не вказувати на однаковий ризик. В цих випадках оцінка ризику засновується на методі, який вказує на **ВИСОКИЙ** ризик розвитку несприятливих подій у перебігу захворювання.

| | | При оцінці ризику вибирати треба найбільший ризик несприятливих подій виходячи із спірометричної класифікації або анамнезу загострень | | | | |
|----------------------------|---|---|----------|----------|--------------------------------|--|
| Ризик GOLD класифікація | 4 | C | D | ≥ 2 | Ризик Анамнез загострень за | |
| | 3 | | | | | |

| | | | | | |
|--|---|----------|----------|---|-----------------------|
| обмеження прохідності дихальних шляхів | 2 | A | B | 1 | <i>попередній рік</i> |
| | 1 | | | 0 | |
| | | мМКД < 2 | мМКД ≥ 2 | | |
| | | ТОХ < 10 | ТОХ ≥ 10 | | |
| | | Симптоми | | | |

Таким чином, групи хворих можна характеризувати як:

1. Хворі групи А – низький ризик несприятливих подій, мало симптомів

Як правило, GOLD 1 або GOLD 2 та/або ≤ 1 загострень за рік та мМКД < 2 або ТОХ < 10

2. Хворі групи В – низький ризик несприятливих подій, багато симптомів

Як правило, GOLD 1 або GOLD 2 та/або ≤ 1 загострень за рік та мМКД ≥ 2 або ТОХ ≥ 10

3. Хворі групи С – високий ризик несприятливих подій, мало симптомів

Як правило, GOLD 3 або GOLD 4 та/або ≥ 2 загострень за рік та мМКД < 2 або ТОХ < 10

4. Хворі групи D – високий ризик несприятливих подій, багато симптомів

Як правило, GOLD 3 або GOLD 4 та/або ≥ 2 загострень за рік та мМКД ≥ 2 або ТОХ ≥ 10

Щодо доказовості цієї класифікації:

- Хворі з високим ризиком загострень схильні до 3 та 4 ступеню бронхообструкції згідно класифікації GOLD (тяжке та дуже тяжке обмеження прохідності повітроносних шляхів та їх можна ідентифікувати згідно з їхніми анамнестичними даними;

- Вищий рівень загострень асоціюється із більш швидким зниженням падінням ОФВ₁ та більшим погіршенням статусу здоров'я.

- ТОХ рахунок ≥ 10 балів асоціюється зі значним погіршенням статусу здоров'я.

Навіть при відсутності частих загострень хворі з категорії GOLD 3 та 4 можуть мати більший ризик госпіталізації та смерті. Важливість цього положення дозволяє віднести таких пацієнтів до групи «високого ризику».

Такий підхід, поєднаний з оцінкою потенціальних супутніх захворювань, краще ніж одновимірний аналіз обмеження прохідності дихальних шляхів, який раніше застосовувався для розподілу на стадії захворювання, створює основу для індивідуального ведення пацієнта з ХОЗЛ.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010 Рекомендації

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|----|---|--------------------------|
| U3 | <p>НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 3 (U3) ОНОВЛЕННЯ 2010 Р.</p> <p>ОФВ₁ може недостатньо відобразити втрату працездатності при ХОЗЛ. Більш повна оцінка тяжкості включає ступінь обструкції повітроносних шляхів, втрату працездатності, частоту загострень та наступні прогностичні чинники:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ОФВ₁; • 2T_{lco}; (вимагає роз'яснень) • оцінка ступеня порушення дихання (шкала МДК); • загальний стан здоров'я; • толерантність до фізичних навантажень; • індекс маси тіла; • парціальний тиск кисню в артеріальній крові (PaO₂); • наявність легеневого серця. <p>Ступінь обструкції повинен оцінюватися відповідно до зменшення ОФВ₁</p> | |

- При помірному ступені обструкції зниження повсякденної життєвої активності не відбувається. Задишка з'являється при середніх навантаженнях. Ускладнень немає.
- При середньому ступені обструкції відбувається зниження повсякденної активності. Задишка з'являється при ходьбі по рівній місцевості. Задишка прогресує. Є ускладнення. Можливі напади нічного апное.
- При важкій обструкції задишка з'являється при незначних навантаженнях. Життєва активність значно обмежена. З'являється важка гіпоксемія ($PaO_2 < 60 \text{ mm Hg} - 8 \text{ kPa}$), гіперкапінія ($PaCO_2 > 45 \text{ mm Hg} - 6 \text{ kPa}$). Розвиваються легенева гіпертензія, формується *cor pulmonale*, поліцитемія.

1.1.6 Виявлення захворювання на початковій стадії

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|--------------------|
| ХОЗЛ може бути безсимптомним ¹¹ | III |
| ХОЗЛ у пацієнтів віком > 65 років може діагностуватися при первинному зверненні ^{4,106} | III |
| При аналізі діагностованого ХОЗЛ було виявлено зменшення ОФВ ₁ у 27 % пацієнтів, які мали вік більш ніж 35 років, були активними або колишніми курцями і мали хронічний кашель ¹⁰⁷ | III |
| Рання діагностика порушення функції зовнішнього дихання виявляє захворювання на ранній стадії і є мотивацією, що забезпечує успіх лікування за рахунок припинення куріння ^{108,109} | Ib |
| Виявлення захворювання повинно базуватися на наявності чинників ризику (вік і куріння) та клінічних симптомів. Діагноз має бути підтверджений даними спірометрії | IV |

На ранніх стадіях зниження функції зовнішнього дихання може бути безсимптомним. Навіть якщо іноді з'являються симптоми, такі: задишка при фізичному навантаженні або хронічний кашель, - вони можуть не викликати настороженості у пацієнта. Припинення куріння є найбільш важливим заходом для таких пацієнтів, оскільки останнє уповільнює ступінь зниження функції легенів.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|---|--------------------------|
| R20 | Необхідно проводити спірометрію пацієнтам, вік яких складає 35 років і вище, курцям і колишнім курцям, які мають хронічний кашель. | D |
| R21 | Необхідно проводити спірометрію у пацієнтів, що страждають на хронічний бронхіт. Значна його вираженість сприяє розвитку обструкції дихальних шляхів. | B |

1.1.7 Звернення за порадою до фахівців

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--------------------------|---------|------|-----------------------------|--|-----------------------------------|--|--|--|---------------------------|--|---|---|---|---|---|--|--------------------------|--|---------------------------------|----------------------------------|---|--|--------------------------|---|---|--|------------------|---------------------|--|---|-------------------|------------------------|---------------|------------------------------|
| R22 | Рекомендується звертатися на консультації фахівців при наявності клінічних показань. Звернення може бути доречним на всіх стадіях захворювання, а не тільки в найбільш тяжких випадках | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Таблиця 7. Причини звернень до вузьких фахівців.</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 456 794 510">Причина</th> <th data-bbox="794 456 1299 510">Ціль</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 510 794 591">Діагностична невизначеність</td> <td data-bbox="794 510 1299 591">Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 591 794 667">Підозра на наявність тяжкого ХОЗЛ</td> <td data-bbox="794 591 1299 667">Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 667 794 743">Пацієнт цікавиться альтернативною думкою</td> <td data-bbox="794 667 1299 743">Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 743 794 819">Розвиток легеневого серця</td> <td data-bbox="794 743 1299 819">Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 819 794 896">Оцінка стану для призначення кисневої терапії</td> <td data-bbox="794 819 1299 896">Оптимізація терапії і вимірювання тиску газів крові</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 896 794 972">Оцінка стану для призначення довготривалої небулізаційної терапії</td> <td data-bbox="794 896 1299 972">Оптимізація терапії і виключення неправильного призначення.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 972 794 1048">Оцінка стану для призначення кортикостероїдів для перорального застосування</td> <td data-bbox="794 972 1299 1048">Підтвердження необхідності довготривалого лікування або його відміна</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1048 794 1124">Бульозна хвороба легенів</td> <td data-bbox="794 1048 1299 1124">Визначення кандидатів для хірургічного лікування</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1124 794 1200">Різка зниження ОФВ₁</td> <td data-bbox="794 1124 1299 1200">Стимулювання раннього втручання.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1200 794 1276">Оцінка стану для призначення легеневої реабілітації</td> <td data-bbox="794 1200 1299 1276">Визначення кандидатів для легеневої реабілітації</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1276 794 1352">Дисфункціональне дихання</td> <td data-bbox="794 1276 1299 1352">Підтвердження діагнозу і оптимізація фармакотерапії, консультація з іншими фахівцями.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1352 794 1429">Початок симптомів у віці молодше 40 років або сімейний анамнез дефіциту альфа-1</td> <td data-bbox="794 1352 1299 1429">Визначення дефіциту альфа-1 антитрипсину, вибір терапії і тестування членів сім'ї.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1429 794 1505">Нечіткий діагноз</td> <td data-bbox="794 1429 1299 1505">Постановка діагнозу</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1505 794 1581">Диспропорція між симптоматикою і порушеннями функції легенів</td> <td data-bbox="794 1505 1299 1581">Пошук інших пояснень, включаючи патологію серцево-судинної системи, легеневу гіпертензію, депресію та гіперінфляцію</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1581 794 1657">Часті загострення</td> <td data-bbox="794 1581 1299 1657">Виключити бронхоектази</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1657 794 1733">Кровохаркання</td> <td data-bbox="794 1657 1299 1733">Виключення карциноми бронхів</td> </tr> </tbody> </table> | | | Причина | Ціль | Діагностична невизначеність | Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії | Підозра на наявність тяжкого ХОЗЛ | Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії | Пацієнт цікавиться альтернативною думкою | Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії | Розвиток легеневого серця | Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії | Оцінка стану для призначення кисневої терапії | Оптимізація терапії і вимірювання тиску газів крові | Оцінка стану для призначення довготривалої небулізаційної терапії | Оптимізація терапії і виключення неправильного призначення. | Оцінка стану для призначення кортикостероїдів для перорального застосування | Підтвердження необхідності довготривалого лікування або його відміна | Бульозна хвороба легенів | Визначення кандидатів для хірургічного лікування | Різка зниження ОФВ ₁ | Стимулювання раннього втручання. | Оцінка стану для призначення легеневої реабілітації | Визначення кандидатів для легеневої реабілітації | Дисфункціональне дихання | Підтвердження діагнозу і оптимізація фармакотерапії, консультація з іншими фахівцями. | Початок симптомів у віці молодше 40 років або сімейний анамнез дефіциту альфа-1 | Визначення дефіциту альфа-1 антитрипсину, вибір терапії і тестування членів сім'ї. | Нечіткий діагноз | Постановка діагнозу | Диспропорція між симптоматикою і порушеннями функції легенів | Пошук інших пояснень, включаючи патологію серцево-судинної системи, легеневу гіпертензію, депресію та гіперінфляцію | Часті загострення | Виключити бронхоектази | Кровохаркання | Виключення карциноми бронхів |
| Причина | Ціль | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Діагностична невизначеність | Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Підозра на наявність тяжкого ХОЗЛ | Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Пацієнт цікавиться альтернативною думкою | Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Розвиток легеневого серця | Підтвердження діагнозу і оптимізація терапії | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Оцінка стану для призначення кисневої терапії | Оптимізація терапії і вимірювання тиску газів крові | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Оцінка стану для призначення довготривалої небулізаційної терапії | Оптимізація терапії і виключення неправильного призначення. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Оцінка стану для призначення кортикостероїдів для перорального застосування | Підтвердження необхідності довготривалого лікування або його відміна | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Бульозна хвороба легенів | Визначення кандидатів для хірургічного лікування | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Різка зниження ОФВ ₁ | Стимулювання раннього втручання. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Оцінка стану для призначення легеневої реабілітації | Визначення кандидатів для легеневої реабілітації | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Дисфункціональне дихання | Підтвердження діагнозу і оптимізація фармакотерапії, консультація з іншими фахівцями. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Початок симптомів у віці молодше 40 років або сімейний анамнез дефіциту альфа-1 | Визначення дефіциту альфа-1 антитрипсину, вибір терапії і тестування членів сім'ї. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Нечіткий діагноз | Постановка діагнозу | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Диспропорція між симптоматикою і порушеннями функції легенів | Пошук інших пояснень, включаючи патологію серцево-судинної системи, легеневу гіпертензію, депресію та гіперінфляцію | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Часті загострення | Виключити бронхоектази | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Кровохаркання | Виключення карциноми бронхів | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

R23 Пацієнти, які звертаються, не завжди повинні обстежуватися пульмонологом. В деяких випадках вони можуть бути обстежені членами команди ХОЗЛ, які пройшли відповідне навчання і атестацію. **D**

1.2 Терапія ХОЗЛ із стабільним перебігом

ХОЗЛ – гетерогенна хвороба, яка проявляється у різних пацієнтів різними симптомами. Деякі пацієнти можуть бути стурбовані задишкою, інші частими госпіталізаціями. Тактика лікування хвороби пацієнта повинна залежати від вираженості симптомів і непрацездатності, до якої вони призводять.

Цей розділ представляє твердження і рекомендації щодо ефективності і ролі методів лікування стабільного ХОЗЛ на основі доказової бази.

При оцінці об'єктивного стану пацієнта необхідно враховувати брати до уваги наявність симптомів, перерахованих в розділі 1.1.1, клінічних ознаках, перерахованих в розділі 1.1.2, результатів спірометрії, частоти загострень та класифікації, що ґрунтується на поєднанні цих даних.

1.2.1 Припинення куріння

Припинення куріння пацієнтами з ХОЗЛ є одним з найважливіших втручань. Припинення куріння уповільнює рівень зниження ОФВ₁, що приводить до уповільнення прогресування симптомів та підвищення виживаності.

Коментар робочої групи:

В Україні надання допомоги у припиненні куріння здійснюється відповідно до Стандартів первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів, затверджених наказом МОЗ 03 серпня 2012 року № 601

В Копенгагському дослідженні захворювань серця (Copenhagen City Heart Study) розраховано, що ОФВ₁ додатково знижується на 7,4 мл на кожний пачко/рік у жінок, які курять, та на 6,3 мл – у чоловіків, які курять .

Були розглянуті докази припинення куріння з використанням фармакологічних і не фармакологічних методів, оскільки вони мали пряме відношення до ХОЗЛ²⁰⁰.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|--------------------|
| Дослідження показали, що учасники двох груп, які відмовилися від куріння, мали значно менше зниження показника ОФВ ₁ ніж представники контрольної групи. Середнє число зменшення від базового до 5 років склало 267 мл для контрольної групи, 209 мл для групи, яка не курила без бронходилатаційного дослідження і 184 мл з бронходилатаційним дослідженням (p < 0.002) ^{118,113} . | I b |
| Оцінювався вплив припинення куріння на симптоми хронічного кашлю, хронічного виділення харкотиння, хрипи і задишку. Поширеність кожної з цих чотирьох ознак в двох групах, які не курили, були значно меншою, ніж в контрольній групі (p < 0.0001). Курці з раннім ХОЗЛ, яким було призначено | I b |
| Дослідження куріння мали менше респираторних симптомів через 5 років ¹¹⁹ | I b |
| Дослідження вивчали ефект бупропіону у повільного вивільнення в порівнянні з плацебо у заохоченні до утримання від куріння пацієнтів з ХОЗЛ середнього ступеня . Показники безперервного утримання від куріння протягом 4 – 7 тижнів були значно вищі у тих, хто приймав бупропіон ніж у тих, які отримували плацебо (28 % проти 16 %, p=0.003); 4 - 12 тижнів(18 % проти 10 %) і 4 до 26 тижнів(16 % проти 9 %); припинення куріння було також вище в учасників, які отримували бупропіон, ніж у тих, які отримували плацебо (p < 0.05) ¹¹⁷ . | |
| Настанова Національного інституту здоров'я і клінічного вдосконалення рекомендує фармакологічний підхід (нікотинзамісна терапія і бупропіон) для припинення куріння ^{120,53} . | NICE |

Фармакологічна терапія тютюнової залежності.

Фармакотерапія є важливим компонентом лікування тютюнової залежності. Рекомендується використовувати в якості терапії першої лінії нікотинзамісну терапію (НЗТ) чи/або бупропіон з уповільненим вивільненням в сукупності з психологічними методами.

З урахуванням протипоказань ці препарати повинні призначатися майже всім хворим, які намагаються припинити куріння.

Нікотинзамісна терапія (НЗТ)²⁰⁶

Нікотинова залежність – важливий елемент тютюнової залежності, тому стандартний підхід до фармакологічного лікування заснований на використанні НЗТ. Таке лікування направлене на отримання дози нікотину, яка приймалася раніше при викурюванні сигарет, що дозволяє зменшити синдром «відміни» після припинення куріння.

Різні форми НЗТ (жувальна гумка, трансдермальні пластирі, інгалятори, назальні спреї, сублінгвальні таблетки та ін.) ефективні та добре переносяться.

Таблиця 8 Існуючі лікувальні форми нікотинзамісних препаратів

| Лікарська форма | Продукт, що продається* |
|--------------------------------------|---|
| Трансдермальний пластир з нікотинном | 5мг, 10мг, 15мг / 16год (Нікоретте, Pfizer) 7мг, 14мг, 21мг /24 год (Nicotnell TTS 10, TTS 20, TTS 30, Novartis) 7мг, 14мг, 21мг /24 год (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline) |
| Жувальна гумка з нікотинном | 2 мг, 4 мг(Нікоретте, Pfizer; Nicotnell, Novartis) |
| Таблетки з нікотинном** | Сублінгвальні таблетки 2мг (Нікоретте мікротаб, Pfizer) Пастилки 1 мг (Nicotnell, Novartis) Пастилки 2 мг та 4 мг (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline) |
| Інгалятор з нікотинном** | Катридж для інгаляцій 10 мг та мундштук (інгалятор Нікоретте, Pfizer) |
| Назальний спрей з нікотинном** | 0,5 мг в 1 дозі в кожен ніздрю (назальний спрей Нікоретте, Pfizer) |

Коментар робочої групи:

* В дужках вказані торгові назви лікарських препаратів та їх виробники

** Лікарські форми станом на 01.11.2012 р. в Україні не зареєстровані

В даний час недостатньо доказів, щоб прийти до висновку, що одна форма НЗТ ефективніша, ніж інша.²⁰⁶

Бупропіон

Бупропіон є антидепресантом (амінокетон), що ефективно допомагає відмовитися від куріння при інтенсивності > 10 сигарет/днів і настрої пацієнта на припинення куріння. Бупропіон блокує зворотний нейрональний захват норадреналіну і допаміну при мінімальному впливі на зворотне захоплення серотоніну і відсутньої дії на моноаміноксидазу.

Згідно з мета-аналізом десяти РКД США при утриманні від паління при застосування бупропіона в порівнянні з плацебо протягом 6 - 12 місяців був 2,16 (1,51 - 3,10). 9 % пацієнтів, які отримували плацебо, не палили протягом 12 місяців, в групі бупропіона не палили 19 %. У зв'язку з цим бупропіон повинен використовуватися в комплексі з відповідною підтримкою.

Бупропіон проти НЗТ

У дослідженні порівнювалась ефективність використання бупропіону і жувальної гумки НЗТ, і не було виявлено ніякої значущої різниці між групами за порівнюваними показниками.

Комбінація бупропіону з НЗТ

У єдиному дослідженні, яке триває і зараз, результат виступав "за" комбінацію НЗТ і бупропіону проти одного тільки бупропіону, але відмінність не була статистично значущою.

Нові препарати

Варениклін рекомендується в межах його показань у курців, які хочуть покинути паління. Варениклін зазвичай призначається в складі програми поведінкової підтримки.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|---|--------------------------|
| R24 | При зборі анамнезу особливе значення має оцінка інтенсивності куріння. Ця оцінка обов'язково включає підрахунок значення загальної кількості пачко/років за наступною формулою: <u>кількість викурених за день сигарет X кількість років куріння</u> 20 | D |
| R25 | Всі пацієнти з ХОЗЛ, які продовжують палити, незалежно від віку, повинні заохочуватися до припинення куріння і отримувати необхідну допомогу для цього при будь-якій нагоді. | A |
| R26 | Якщо немає протипоказань, необхідно запропонувати НЗТ, бупропіон або варениклін пацієнтам, які планують припинити палити, при цьому забезпечуючи їх відповідною програмою підтримки, – це збільшить кількість пацієнтів з ХОЗЛ, які кинули курити ³ . | A |
| R27 | Послуги першої допомоги з припинення куріння повинні надаватися в аптеках, за сприяння місцевої влади на робочих місцях, особливо для груп важкої фізичної праці, вагітних жінок. (Настанова NICE для громадської охорони здоров'я 10) 120. | A |

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Фармакотерапія стабільного ХОЗЛ

Фармакологічне лікування спрямоване на зменшення симптомів, частоти та тяжкості загострень, покращення статусу здоров'я та переносимості фізичних навантажень. Відсутні достовірні дані, що існуючі медикаменти для лікування ХОЗЛ модифікують довготривале погіршення функції легенів^{126, 159, 175, 176}, що є першорядним для ХОЗЛ.

Класи препаратів, що застосовуються в лікуванні ХОЗЛ представлені в вставці 1, детальний опис їх дії наведений нижче. Вибір препарату в межах кожного класу залежить від доступності препарату та відповіді на нього пацієнта. В таблиці 2 наведена модель початкової фармакотерапії ХОЗЛ згідно індивідуалізованої оцінки симптомів та ризиків загострення.

Вставка 1. Форми і типові дози препаратів в лікуванні ХОЗЛ

| Препарат | Інгалятор (мкг) | Розчин для небулайзера (мг/мл) | Для перорального застосування | Ампули для ін'єкцій (мг) | Тривалість дії (годин) |
|--------------------------|---|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------|
| b2-агоніст | | | | | |
| Короткої дії | | | | | |
| Сальбутамол | 100 (ДАІ, активований вдихом інгалятор – (АВІ)) | 2,5/2,5 небули | | | 4-6 |
| Фенотерол | 100 (ДАІ) | | | | 4-6 |
| Пролонгованої дії | | | | | |
| Індакатерол | 150-300 (СПІ) | | | | 24 |

| Препарат | Інгалятор (мкг) | Розчин для небулайзера (мг/мл) | Для перорального застосування | Ампули для ін'єкцій (мг) | Тривалість дії (годин) |
|--|---|--------------------------------|-------------------------------|--|------------------------|
| Сальметерол | 25 (ДАІ) | | | | 12+ |
| Формотерол | 12 (СПІ) | | | | 12+ |
| Антихолінергетики | | | | | |
| Короткої дії | | | | | |
| Іпратропію бромід | | | | | 6-8 |
| Пролонгованої дії | | | | | |
| Тіотропію бромід | 18 (СПІ) | | | | 24+ |
| Комбінація b2-агоніста короткої дії з антихолінергетиком в одному інгаляторі | | | | | |
| Фенотерол/ іпратропію бромід | 50/20 (ДАІ) | 0,5/0,25 в 1 мл, фл. 20, 40 мл | | | 6-8 |
| Метилксантини | | | | | |
| Теофілін | | | 200 мг, 300 мг | | 10 - 12 |
| Доксофілін | | | 400 мг | | > 6 |
| Інгаляційні глюкокортикостероїди | | | | | |
| Беклометазон | 50, 250 мкг (ДАІ), 100, 250 мкг (ДАІ, АВІ) | | | | |
| Будесонід | 100, 200 мкг (СПІ) | 0.25/1; 0.5/1, небули по 2 мл | | | |
| Флютиказон | 50, 125 (ДАІ) | 0,5/2; 2/2, небули по 2 мл | | | |
| Комбінація b2-агоністів тривалої дії з глюкокортикостероїдами в одному інгаляторі | | | | | |
| Сальметерол / флютиказон | 25/50, 25/125, 25/250 (ДАІ), 50/100, 50/250, 50/500 (СПІ) | | | | |
| Формотерол/ будесонід | 4,5/160, 9/320 (СПІ) | | | | |
| Системні глюкокортикостероїди | | | | | |
| Метилпреднізолон | | | 4 мг, 8 мг (табл) | Порошок для розчину для ін'єкцій 40 мг, 80 мг, 125 мг, 500 мг, 1000 мг | |
| Преднізолон | | | 5 мг (табл) | 30 мг/мл, ампули по 1 мл | |
| Інгібітор фосфодіестерази 4 | | | | | |
| Рофлуміласт | | | 500 мкг (табл) | | 24 |
| Нестероїдні протизапальні засоби | | | | | |
| Фенспірид | | | 80 мг (табл) | | |

Перелік скорочень: ДАІ - дозований аерозольний інгалятор, СПІ - сухий аерозольний інгалятор,

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

1.2.2 Інгаляційна терапія

Інгаляційна терапія ХОЗЛ згідно з рекомендаціями настанови NICE 2004 року визначалась щодо використання інгаляційних бронходилататорів тривалої дії і інгаляційних стероїдів як окремо, так і в комбінації. За минулі роки накопичено дані щодо оцінки довгострокового використання цих лікарських засобів окремо і в комбінації.

b2-агоністи короткої дії

b2-агоністи діють безпосередньо на гладку мускулатуру бронха та приводять до бронходилатації. Це бронходилататори, які найчастіше використовуються при ХОЗЛ. Відношення доза-відповідь для сальбутамолу у пацієнтів із значним ступенем обструкції або абсолютно незворотнім ХОЗЛ є майже рівним^{124,125}.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|---------------------------|
| Щоденна задишка була зменшена з використанням b2-агоніста короткої дії ($p < 0.0001$) ¹²⁶ . | I a |
| Дослідження ефекту b2-агоніста короткої дії на здоров'я щодо якості життя показало істотне зменшення задишки ($p=0.003$) і втоми ($p=0.0003$). Для оцінки використовувався Опитувальник хронічного респіраторного захворювання. ^{128, 126} | I b |
| Використання b2-агоністів короткої дії покращує ОФВ ₁ ($p=0.008$) ¹²⁶ | I a |
| b2-агоністи короткої дії дають ефект при регулярному використанні на тлі іншого лікування ¹⁴⁰ . | I b |

Блокатори мускаринових рецепторів короткої дії

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|---------------------------|
| Використання антихолінергічних препаратів короткої дії в порівнянні з плацебо істотно збільшує ОФВ ₁ ($p < 0.001$, $p < 0.026$ і $p < 0.001$ відповідно) ¹⁵⁰⁻¹⁵² . | I b |
| При прийомі антихолінергічних препаратів короткої дії в порівнянні з плацебо задишку, визначену динамічним індексом задишки, було значно зменшено ¹⁵² . | I b |
| При використанні антихолінергічних препаратів короткої дії в порівнянні з плацебо не знайшли істотних відмінностей в симптомах, задишці або у відстані, що була пройдена пішки ^{150,151} | I b |
| Стан здоров'я впливав на якість життя (для дослідження використовувався Опитувальник хронічних респіраторних захворювань) і був значно вищий при прийомі антихолінергічних препаратів короткої дії в порівнянні з плацебо ($p=0.007$) ¹⁵² . | I b |
| Між впливом антихолінергетика короткої дії і плацебо на якість життя не виявлено істотних відмінностей в двох групах обстеження ^{150,151} | I b |
| При використанні антихолінергічних препаратів короткої дії в порівнянні з плацебо зменшується потреба в невідкладній допомозі $p < 0.047$ ¹⁵⁰⁻¹⁵² . | I b |
| Не виявлено значної різниці у потребі в невідкладній допомозі при використанні антихолінергічних препаратів короткої дії в порівнянні з плацебо ¹⁵¹ . | I b |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------------|--|---------------------------------|
| R28 | Бронходилататори короткої дії, якщо необхідно, можуть бути використані для пробного початкового лікування з метою зменшення порушення прохідності дихальних шляхів і збільшення переносимості фізичного навантаження. | B |

Регулярне застосування (в якості базисної терапії) або при потребі b2-агоністів короткої дії покращує показник ОФВ₁ та симптоми (доказовість В)¹⁹³, застосування високих доз b2-агоністів короткої дії при потребі на тлі застосування b2-агоністів тривалої дії не рекомендується через побічні ефекти.

Коментар робочої групи:

b2-агоністи короткої дії застосовуються у пацієнтів з ХОЗЛ будь-якої тяжкості в якості препаратів «швидкої допомоги» за потребою. У пацієнтів групи А, які мають незначні симптоми, низький ризик загострень (0 – 1 протягом попереднього року), ОФВ₁ >80 % від належних, b2-агоністи короткої дії за потребою рекомендуються в якості препаратів першого вибору, виходячи із їхнього впливу на функцію легенів та задишку.

b2-агоністи тривалої дії

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

b2-агоністи тривалої дії діють протягом 12 та більше годин. Формотерол та сальметерол достовірно покращують ОФВ₁ та легеневі об'єми, пов'язану із захворюванням якість життя та зменшують рівень загострень¹⁹⁵⁻²⁰⁰ (Доказовість А), але вони не впливають на смертність та швидкість зниження функції легенів. Сальметерол зменшує частоту госпіталізацій¹⁹⁵ (Доказовість В). Индакатерол – новий b2-агоністи з тривалістю дії 24 години^{201, 202}, достовірно покращує ОФВ₁, зменшує задишку та покращує пов'язану із хворобою якість життя (доказовість А).

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| Використання b2-агоністів тривалої дії зменшує інтенсивність багатьох симптомів в денний час (p=0.01) та нічний час (p=0.001). | I a |
| Використання стандартних терапевтичних доз приводить до зниження інтенсивності багатьох симптомів (p < 0.001). ^{151,162,163} | I b |
| Призначення b2-агоністів тривалої дії зменшує ступінь задишки. ¹⁵⁴ | I a |
| Використання b2-агоністів тривалої дії зменшує задишку ^{162,164} (p = 0.002 і p < 0.05 відповідно). | I b |
| b2-агоністи тривалої дії не мають жодного доведеного ефекту на здатність ходити пішки ¹⁵³ . | I a |
| b2-агоністи тривалої дії значно покращують якість життя, що визначалося використанням Респіраторного опитувальника госпіталю Святого Георгія ^{151, 157, 163} (p < 0.01, p = 0.030, p = 0.01 відповідно). | I b |

Блокатори мускаринових рецепторів тривалої дії

Тіотропію бромід в даний час – єдиний доступний антихолінергічний бронходилататор тривалої дії. Тривалість його дії дозволяє прийом препарату один раз на добу.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| Антихолінергічні препарати тривалої дії в порівнянні з плацебо продемонстрували істотне збільшення ОФВ ₁ і ФЖСЛ ^{164,169-171} (p=0.001, p < 0.001 і p < 0.01 відповідно). | I b |
| Використання антихолінергічних препаратів тривалої дії в порівнянні з плацебо продемонструвало значне поліпшення ПОШ (p < 0.005) ¹⁷¹ . | I b |
| Хрипи і дихальна недостатність були значно зменшені на тлі застосування антихолінергічних препаратів в порівнянні з плацебо ^{170,171} (p < 0.01 і p < 0.05 відповідно). | I b |

| | |
|--|-----|
| Динамічний індекс задишки збільшувався при застосуванні антихолінергічних препаратів ^{164,171} . | I b |
| При прийомі антихолінергічних препаратів, в порівнянні з плацебо, збільшується кількість пацієнтів, що досягають зміни принаймні одного показника в динамічному індексі задишки ^{164,171} ($p < 0.01$ відповідно). | I b |
| Пацієнти, які приймали антихолінергічні препарати тривалої дії, мали значно менше загострень за минулий рік, ніж пацієнти групи плацебо ($p < 0.05$) ¹⁶⁴ . | I b |

Блокатори мускаринових рецепторів тривалої дії порівняно з блокаторами мускаринових рецепторів короткої дії.

В ході проведеного порівняння рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень, починаючи з 2003 р., щодо застосування антагоністів мускаринових рецепторів тривалої дії і антагоністів мускаринових рецепторів короткої дії (мінімальна тривалість дослідження складала 6 місяців) оцінювались такі показники, як смертність, загострення, госпіталізація, зниження в ОФВ₁, погіршення якості життя (визначені за допомогою повного Респіраторного опитувальника госпіталю св. Георгія), несприятливі події (інфаркт міокарда або гостра аритмія) і посилення задишки (визначений за допомогою динамічного індексу задишки).

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|---------------------------|
| Виявлено перевагу антихолінергічних препаратів тривалої дії над антихолінергічними препаратами короткої дії стосовно впливу на ОФВ ₁ і ФЖСЛ, $p < 0.05$ ¹⁷² . | I b |
| Антихолінергічні препарати тривалої дії значно покращували ранкову і вечірню ПОШ в порівнянні з антихолінергічними препаратами короткої дії $p < 0.01$ ¹⁷² . | I b |
| Антихолінергічні препарати тривалої дії мають перевагу над препаратами короткої дії відносно впливу на задишку, що визначалось за допомогою динамічного індексу задишки, $p < 0.05$ ¹⁷² . | I b |
| Кількість пацієнтів, які мали загострення під час дослідження, була значно нижчою серед тих, що приймали антихолінергічні препарати тривалої дії (35 %) в порівнянні з хворими, що приймали короткодійчі антихолінергічні препарати (46 %), ($p = 0.014$) ¹⁷² . | I b |

NICE Clinical Guideline No 12. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. February 2004. (рекомендації № 1.2.2.3-1.2.2.5)

- Пацієнти, в яких зберігаються симптоми, для збільшення ефективності лікування повинні застосовувати бронходилататори тривалої дії або комбінацію b2-агоніста короткої дії і антихолінергетика короткої дії.
- Бронходилататори тривалої дії повинні застосовуватися у пацієнтів, які використовують бронходилататори короткої дії без ефективності, тому що ці препарати призначені для збільшення ефективності короткодійчих препаратів.
- Бронходилататори тривалої дії повинні використовуватися пацієнтами, які мають два або більше загострень протягом року.

Інгаляційні кортикостероїди (ІКС)

При ХОЗЛ інгаляційні стероїди мають інші ефекти дії на клітини запалення, ніж при бронхіальній астмі: нейтрофіли, на відміну від еозинофілів, відносно нечутливі до ефектів стероїдів. Навіть великі дози інгаляційних стероїдів не зменшують кількість запальних клітин або рівня цитокінів^{82,83}.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Вплив кортикостероїдів на запалення в паренхімі легень та системне запалення у пацієнтів з ХОЗЛ суперечливий, їх роль в лікуванні стабільного ХОЗЛ обмежена спеціальними показаннями.

Регулярне лікування ІКС покращує симптоми, функцію легень та якість життя та зменшує частоту загострень¹⁴⁴ у хворих з ХОЗЛ з ОФВ₁<60 % від належних^{195, 240-244} (Доказовість А). Припинення ІКС терапії може призвести до загострення у окремих хворих²⁴⁵. Регулярна терапія ІКС не модифікує ані довготривале погіршення ОФВ₁, ані смертність у пацієнтів з ХОЗЛ^{126, 175, 176, 195, 245, 247} (Доказовість А)

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| Дослідження у хворих з дуже тяжким ХОЗЛ (ОФВ ₁ менше 50 % прогнозованого) показало 25 %-е скорочення показників частоти загострення щорічно: від 1.32 в групі плацебо до 0.99 у тих, хто приймав флютиказон ¹⁸³ . | I b |
| Мета-аналіз показав, що ефект від прийому інгаляційних глюкокортикостероїдів найбільш виражений у пацієнтів з ОФВ ₁ <50 % прогнозованого (що мають в середньому 1.47 загострень щорічно) ¹⁹⁰ . | I b |
| В систематичному огляді не виявлено істотних відмінностей між впливом інгаляційних стероїдів і плацебо на показники летальності ¹⁸² . | I a |
| У хворих, які використовували інгаляційні стероїди виявили менш інтенсивне зниження щільності кістки в поперековому відділі хребта і стегновій кістці (p <0.01) ¹⁸⁴ . | I b |
| У пацієнтів з помірним ХОЗЛ (показники ОФВ ₁ >50 % і ОФВ ₁ /ФЖЄЛ <70 %), які приймали інгаляційні стероїди, не було виявлено істотних змін щільності кісток в порівнянні з групою плацебо протягом 3-х років ¹⁸⁶ . | I b |
| Спостерігалось скорочення летальності у пацієнтів, які використовували інгаляційні стероїди ¹⁹⁷ . | IV |
| Існує недостатня кількість доказів для встановлення мінімальної дози інгаляційних стероїдів, яка має доведений ефект. | IV |
| Досвід застосування великих доз флютиказону (більше 1000 мг/добу) (або еквівалентної дози) є обмеженим і немає доказів щодо переваг застосування. | IV |

В даний час 70 % пацієнтів з ХОЗЛ призначаються інгаляційні стероїди і приблизно 5 % - стероїди для перорального застосування^{33,181}, обґрунтування цього неясне, але окремі дані походять із екстраполяції результатів застосування цих препаратів при бронхіальній астмі та їх ефективності при загостреннях.

Дослідження Dragonetti et al. Великобританії продемонструвало, що використання інгаляційних кортикостероїдів не має позитивного ефекту у пацієнтів з помірним ХОЗЛ (ОФВ₁> 50 %), і тому не є необхідним призначенням для цієї групи пацієнтів¹⁹⁶.

При оновленні цих рекомендацій не розглядалося ізольоване використання інгаляційних кортикостероїдів. Дослідження включали застосування ІКС в комбінації з b2-агоністами тривалої дії та іншими препаратами.

Отримані нові дані щодо безпеки використання ІКС відносно розвитку остеопорозу.

Нові дані надаються також в тривалих рандомізованих дослідженнях щодо безпеки і летальності при застосуванні терапії інгаляційними кортикостероїдами.

Невелике збільшення ризику розвитку пневмонії спостерігалось у пацієнтів, які отримували інгаляційну стероїдну терапію, і це важливо для лікарів-клініцистів, щоб заздалегідь інформувати про це пацієнтів.

Отримані дані припускають, що можуть бути відмінності в ризику розвитку пневмонії при застосуванні різних інгаляційних стероїдів, і це обговорюється в розділі комбінованої інгаляційної терапії.

РКД з включенням 271 пацієнтів з ХОЗЛ, які приймали кортикостероїди для перорального застосування, виявило незначне покращення результатів захворювання. Максимальна ефективність була показана при 2-х тижневому курсі глюкокортикостероїдами для перорального застосування. Подальше продовження курсу лікування не продемонструвало поліпшення результатів. Одним з його побічних ефектів тривалого застосування глюкокортикостероїдів був розвиток гіперглікемії, яка важко піддавалась корекції¹⁹⁷.

Під час загострення у пацієнтів з легкою або середньою тяжкістю ХОЗЛ прийом кортикостероїдів для перорального застосування є більш переважним і ефективним, ніж застосування інгаляційних форм. При тяжкому загостренні, як початкове лікування, можливе успішне застосування парентеральних глюкокортикостероїдів.

При адекватній відповіді на парентеральне введення кортикостероїдів протягом 48 годин необхідно перейти на преднізолон для перорального застосування в дозі 30-50 мг/добу. Існує необхідність переглянути стратегію лікування і можливість продовження прийому інгаляційних кортикостероїдів. При виписці може бути продовжений прийом кортикостероїдів для перорального застосування в дозі 25-37,5 мг/добу протягом 7 - 14 днів з подальшою відміною препарату. Відміна кортикостероїдів не вимагає особливих рекомендацій. Проте, у пацієнтів, які приймали кортикостероїди впродовж більше трьох тижнів, безперервно виникає пригнічення гормональної системи і тому відміна препарату у них має бути поступовою.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|---|--------------------------|
| R38 | Тест з прийомом кортикостероїдів для перорального застосування на зворотність бронхообструкції не може прогнозувати реакцію пацієнта на інгаляційну терапію кортикостероїдами і не повинен використовуватися для визначення пацієнтів, яким вони мають бути призначені. | A |
| U9 | НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 9 (U9) ОНОВЛЕННЯ 2010 Р. Пам'ятайте про потенційний ризик розвитку побічних ефектів (включаючи нефатальну пневмонію) у пацієнтів з ХОЗЛ, які застосовують інгаляційні кортикостероїди, і будьте готові обговорити це з пацієнтами. | A |

Комбінована терапія

b2-агоністи, антихолінергічні препарати та інгаляційні кортикостероїди впливають на калібр дихальних шляхів і функцію легень через різні механізми, тому комбінація препаратів цих класів може потенційно давати клінічну перевагу для пацієнтів. Додаткова перевага цього підходу – здатність обмежити потенціальні побічні ефекти препаратів, уникаючи необхідності використовувати окремі препарати у високих дозах.

З моменту публікації настанови NICE в 2004 році було проведено багато великих рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень, що допомагають при виборі стратегії і відповідного використання препаратів.

Залишається нез'ясованим питання про переваги використання потрійної комбінації двох бронхолітичних засобів різних класів з інгаляційним стероїдом, або використання комбінації з двох бронхолітичних засобів тривалої дії різних класів, в порівнянні з використанням тільки одного бронхолітичного засобу тривалої дії.

Також з моменту публікації настанови NICE в 2004 році з ХОЗЛ було проведено дослідження, яке дозволяє порівняти паралельне використання двох бронхолітичних

засобів тривалої дії з одним бронхолітичним засобом тривалої дії і дослідження, яке порівнювало ефект двох бронхолітичних препаратів тривалої дії з комбінацією бронхолітичного засобу тривалої дії і інгаляційного стероїду^{178,200}.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Комбінації ІКС та b2-агоністів тривалої дії більш ефективні, ніж кожний компонент окремо щодо покращення функції легень та статусу здоров'я та зменшення загострень у пацієнтів з помірним (Доказовість В) та дуже тяжким ХОЗЛ^{195, 240, 243, 244, 246, 251-253} (Доказовість А). Велике проспективне клінічне дослідження не виявило статистично достовірної різниці в ефекті комбінованої терапії щодо смертності¹⁹⁵, в той же час подальший мета-аналіз показав, що комбінована терапія може знизити смертність у 36²⁵⁴ пацієнтів, які потребують лікування (NNT) (Доказовість В). Комбінована терапія асоціюється лише із збільшеним ризиком пневмонії²⁵⁵, і з жодними іншими значними побічними явищами (Доказовість А). Додавання до комбінації b2-агоніста тривалої дії/ІКС блокатору мускаринових рецепторів тривалої дії покращує функцію легень та якість життя^{256, 257} та може в подальшому зменшувати загострення (Доказовість В), але потрібні подальші дослідження такої потрібної комбінації²⁵⁸.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------------|--|-------------------------------------|
| R29 | Ефективність терапії бронхолітичними засобами не повинна базуватися на оцінці однієї тільки функції легень, але повинна включати безліч інших критеріїв, таких як: поліпшення симптомів, щоденну активність, працездатність і швидкість зменшення симптомів. | D |
| U4 | НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 4 (U4) ОНОВЛЕННЯ 2010 Р. Починаючи регулярну терапію, слід віддавати перевагу одноразовому застосуванню антагоніста мускаринових рецепторів тривалої дії перед чотириразовим прийомом антагоніста мускаринових рецепторів короткої дії пацієнтами із стабільним ХОЗЛ, у яких зберігається задишка або виникають загострення, не зважаючи на використання бронхолітичних засобів короткої дії за потребою. | D |

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|---|--------------------------|
| U5 | <p>НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 5 (U5) ОНОВЛЕННЯ 2010 Р.</p> <p>Пацієнтам із стабільним ХОЗЛ, у яких зберігається задишка або виникають загострення, не зважаючи на використання бронхолітичних засобів короткої дії за потребою, потрібно запропонувати наступну підтримуючу терапію:</p> <ul style="list-style-type: none"> - якщо $ОФВ_1 \geq 50\%$ від належного: будь-який β_2-агоніст або агоніст мускаринових рецепторів тривалої дії; - якщо $ОФВ_1 < 50\%$ від належного: будь-який β_2-агоніст тривалої дії з інгаляційним кортикостероїдом (ІКС) в комбінації або агоніст мускаринових рецепторів тривалої дії. | D |
| U7 | <p>Пацієнтам з ХОЗЛ, у яких зберігається задишка або виникають загострення, незважаючи на застосування β_2-агоніста тривалої дії з інгаляційним кортикостероїдом, незалежно від їх $ОФВ_1$ необхідно:</p> <ul style="list-style-type: none"> -запропонувати агоніст мускаринових рецепторів тривалої дії на додаток до β_2-агоніста тривалої дії з інгаляційним кортикостероїдом. | D |
| U8 | <p>Пацієнтам зі стабільним ХОЗЛ, із рефрактерною задишкою або з загостреннями, що виникають на фоні прийому підтримуючої терапії з агоністами мускаринових рецепторів тривалої дії незалежно від їх $ОФВ_1$, необхідно:</p> <ul style="list-style-type: none"> - розглянути використання β_2-агоніста тривалої дії з інгаляційним кортикостероїдом як доповнення до агоніста мускаринових рецепторів тривалої дії. | D |
| R33 | <p>При виборі препаратів повинні враховуватися:</p> <ul style="list-style-type: none"> -індивідуальна симптоматична реакція людини; -переваги і потенціал лікарського засобу щодо зменшення загострень; -їх побічні ефекти та вартість. | D |

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає доцільним призначати комбінацію ІКС+ β_2 -агоніста тривалої дії пацієнтам із стабільним ХОЗЛ, у яких зберігаються симптоми та загострення незважаючи на бронхолітичну терапію, відповідно до рекомендацій GOLD 2011 при $ОФВ_1 < 60\%$

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Пропонується модель для початкового фармакологічного лікування ХОЗЛ виходячи із індивідуалізованої оцінки пацієнта з урахуванням симптомів та ризиків загострень.

Вставка 2. Початкове фармакологічне лікування ХОЗЛ

| Характеристика пацієнтів (група) | Перший вибір | Другий вибір | Альтернативний вибір* |
|---|--|---|--|
| <p>A</p> <p><i>Низький ризик, симптоми менше виражені (ММКД<2, ТОХ<10), ступінь бронхообструкції</i></p> | <p>Бронхолітики короткої дії <i>за потребою</i> :</p> <p>або</p> <p>β_2-агоніст короткої дії</p> <p>або</p> <p>холінолітик короткої дії</p> | <p>Бронхолітики пролонгованої дії:</p> <p>β_2-агоніст пролонгованої дії</p> <p>або</p> <p>холінолітик пролонгованої дії</p> <p>або</p> <p>бета2-агоніст короткої дії +</p> | <p>Теофілін</p> <p>Доксофілін</p> <p>Фенспірид</p> |

| Характеристика пацієнтів (група) | Перший вибір | Другий вибір | Альтернативний вибір* |
|---|---|--|--|
| <i>згідно з GOLD 1-2</i> | | холінолітик короткої дії | |
| В <i>Низький ризик, симптоми більше виражені (мМКД\geq2, ТОХ\geq10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 1-2</i> | Бронхолітики пролонгованої дії: b2-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії | b2-агоніст пролонгованої дії та холінолітик пролонгованої дії | b2-агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії Доксофілін Теофілін Фенспірид |
| С <i>Високий ризик, симптоми менше виражені (мМКД$<$2, ТОХ$<$10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 3-4</i> | ІКС+ b2-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії | b2-агоніст пролонгованої дії та холінолітик пролонгованої дії | b2-агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії Теофілін Доксофілін Інгібітор фосфодіестерази- 4 |
| Д <i>Високий ризик, симптоми більше виражені (мМКД\geq2, ТОХ\geq10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 3-4</i> | ІКС+ b2-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії | ІКС+ b2-агоніст пролонгованої дії або комбінація b2-агоніст пролонгованої дії +ІКС + холінолітик пролонгованої дії або комбінація b2-агоніст пролонгованої дії +ІКС + інгібітор фосфодіестерази-4 або b2-агоніст пролонгованої дії + холінолітик пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії + інгібітор фосфодіестерази-4 | b2-агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії теофілін карбоцистеїн |

* Альтернативні препарати можуть застосовуватись окремо або додаватись до препаратів першого та другого вибору

Пацієнти групи А. При незначних симптомах, низькому ризику загострень обґрунтованої доказовості ефективності фармакологічної терапії не існує. Але для всіх пацієнтів цієї групи бронхолітики короткої дії рекомендуються в якості **першого вибору** (засновуючись на їх впливі на функцію легенів та задишку). **Другий вибір** – комбінації бронхолітиків короткої дії або призначення бронхолітиків тривалої дії (доказовість останнього слабка, щодо застосування комбінації існує лише декілька досліджень^{191, 386}, а більшість досліджень із застосуванням бронхолітиків тривалої дії проводилась у хворих із більш тяжким обмеженням прохідності дихальних шляхів^{212, 387}). **Альтернативні препарати** – теофілін, доксофілін; фенспірид (при нетяжких загостреннях та в складі базисної терапії протягом 2 - 5 місяців після загострення ХОЗЛ).

Коментар робочої групи:

У пацієнтів з ХОЗЛ на початку загострень збільшується ризик серцевих катастроф (інфаркту, тощо), пневмоній. В якості альтернативних препаратів рекомендується застосувати також доксофілін (він має певну протизапальну, бронхолітичну дію, але щодо теофіліну менше виражений вплив на серцево-судинну систему); фенспірид (призначається при нетяжких загостреннях та в складі базисної терапії протягом 2 - 5 місяців після загострення

ХОЗЛ у хворих групи А). Фенспірид спричиняє інгібуючу дію на активність фосфоліпази А₂, але відмінним від кортикостероїдів шляхом – блокує транспорт іонів Ca²⁺.

Пацієнти групи В (симптоми більш виражені, низький ризик загострень) – перевагу мають (*перший вибір*) бронхолітики тривалої дії (ніж короткої дії, що приймаються постійно або за потребою)^{212, 387}. Немає переваги одного класу бронхолітику тривалої дії над іншим при початковому лікуванні. У кожного окремого пацієнта вибір бронхолітика залежить від його відповіді на бронхолітик (зменшення симптомів). У хворих з *тяжкою задишкою* препарати *другого вибору* – комбінація бронхолітиків тривалої дії з різних груп^{237, 238}. Існує лише декілька коротких досліджень щодо цих комбінацій, тому за пацієнтами, які їх отримують, потрібен пильний контроль та оцінка ефективності лікування. *Альтернативний вибір* – бронхолітики короткої дії та теофілін (останній застосовується у випадках, коли інгаляційні бронхолітики не доступні або небажані), доксофілін; фенспірид (при нетяжких загостреннях та в складі базисної терапії протягом 2 - 5 місяців після загострення ХОЗЛ).

Пацієнти групи С (небагато симптомів, високий ризик загострень) – *перший вибір* – фіксована комбінація інгаляційних кортикостероїдів + b₂-агоністу тривалої дії або холінолітика тривалої дії^{195, 212, 214, 240, 244, 251, 388}. На жаль, існує лише одне дослідження щодо порівняння цих комбінацій, тому немає рекомендацій щодо переваг того чи іншого вибору³⁸⁹. *Другий вибір* – комбінація двох бронхолітиків тривалої дії, або інгаляційного кортикостероїду та холінолітика тривалої дії. Як b₂-агоністи тривалої дії, так і холінолітик зменшують ризик загострень^{212, 387}, і, хоча добрих довготривалих досліджень замало, ця комбінація заслуговує на увагу (хоча, в багатьох країнах задорога). *Альтернативний вибір* – бронхолітики короткої дії та теофілін (якщо бронхолітики тривалої дії не доступні або небажані). Розглянути застосування інгібітору фосфодіестерази-4 у хворих із хронічним бронхітом^{264, 266}.

Пацієнти групи D – багато симптомів, високий ризик загострень, ОФВ₁ < 50 % від належних – *перший вибір* – такий, як в групі С (найбільш важливо зменшення ризику загострень). *Другий вибір* – комбінація трьох класів препаратів – інгаляційні кортикостероїди/ b₂-агоністи тривалої дії/холінолітик тривалої дії²⁵⁶, однак існують суперечливі дані щодо цієї комбінації²⁵⁷, “за” таку комбінацію – головним чином короткотривалі дослідження³⁹⁰. Можливо, також у хворих із хронічним бронхітом додавання до першого вибору препаратів інгібітору фосфодіестерази-4²⁶⁶. Інгібітор фосфодіестерази-4 ефективний, коли додається до бронхолітиків тривалої дії²⁶⁴, доказовість його ефективності, коли він додається до терапії ІКС походить із менш валідних вторинних аналізів. *Альтернативний вибір* – бронхолітики короткої дії та теофілін або карбоцистеїн²⁹⁶ (якщо інгаляційні бронхолітики тривалої дії недоступні або небажані).

Системи, що використовуються для лікування пацієнтів із стабільним перебігом ХОЗЛ

Більшість хворих незалежно від віку здатні оволодіти та дотримуватись правильної техніки інгаляції, якщо їм надано правильні інструкції, за винятком тих, в кого є значні когнітивні порушення (*порушення здатності до навчання*) (в кого рахунок за скороченою шкалою розумового рахунку за Ходкінсом (Hodkinson Abbreviated Mental Test Score) ≤ 4) і, хто взагалі не здатний використовувати будь-які форми доставкових пристроїв. Однак, для більшості пацієнтів рекомендується індивідуальний практичний підхід щодо вибору доставкового пристрою.

Системи, що доставляють лікарські препарати в легені, у багатьох відношеннях такі ж важливі як і безпосередньо самі препарати. Якщо пристрій неефективно доставляє препарат до легенів або є складним у використанні для пацієнтів (таким, що вимагає спеціального навчання), тоді ефективність терапії буде зниженою.

Ця проблема складна для проведення сліпих рандомізованих досліджень, оскільки пристрій не може бути прихований від пацієнтів і немає ніяких затверджених стандартизованих методів, тому можна оцінювати тільки зручність використання або переваги пацієнта.

Таблиця 9. Інгаляційні пристрої

| Вид системи | Препарат | Опис |
|-------------|--------------------------|-------------------------------|
| Дозований | Qvar* (беклометазон 50 і | Інгалятори, що найбільш часто |

| Вид системи | Препарат | Опис |
|-----------------------------------|---|--|
| інгалятор (ДАІ) | 100мкг), Flixotide* (флютиказон 50, 125 і 250мкг), Atrovent* (20мкг.) Atrovent Forte* (40мкг.) – (іпратропію бромід). Ventolin* , Asmol* , Airomir* , Epaq* -(сальбутамол 100мкг). Serevent* (сальметерол 25мкг), Seretide* (флютиказон 50, 125 і 250мкг в комбінації з сальметеролом 25мкг). | використовуються. Деякі пацієнти мають труднощі в процесі синхронізації вдихання з вивільненням лікарської речовини. У таких випадках рекомендується застосовувати дозований інгалятор, що забезпечений спейсером. |
| Спейсери | Aerochamber* , Breath-A-Tech* , Fisonair* , Nebuhaler* , Volumatic* . Спейсер невеликого об'єму застосовується при життєвій ємкості легенів менше ніж 1,5 літра. | Спейсер є резервуаром для аерозолю, що виділяється дозованим інгалятором. Пацієнт звільняється від необхідності проводити вдихання лікарської речовини безпосередньо після виділення дози. Використання спейсера для інгаляцій ГКС зводить нанівець можливість розвитку такого ускладнення, як кандидоз. Дозований інгалятор із спейсером так само ефективний, як і небулайзер при використанні еквівалентних доз. |
| Autohaler | Airomir* (сальбутамол 100 мкг), Qvar* (беклометазон 50 і 100мкг), Atrovent* (іпратропію бромід 20мкг). | Дозований інгалятор, що містить 200 доз лікарської речовини. Дозволяє здійснювати інгаляційну терапію у пацієнтів з незадовільною технікою застосування дозованих інгаляторів. Коли пацієнт починає повільно і глибоко дихати, клапан відкривається і автоматично виділяється доза. |
| Порошкові інгалятори (СПІ) | | |
| Accuhaler | Serevent* (сальметерол 25мкг) Flixotide* (флютиказон 100, 250 і 500мкг) Seretide* (сальметерол 50 мкг в комбінації з флютиказоном 100, 250, 500 мкг). | Сухий порошковий, багатодозовий інгалятор, містить 60 окремо розфасованих доз. Забезпечений індикатором, який показує кількість доз лікарської речовини, що залишилися. Він дозується точно і видає кількість лікарської речовини, пропорційну потоку, що вдихається (30-120 л/хв.). Лактоза, додана до лікарської речовини, дозволяє пацієнтові переконатися в тому, що він прийняв дозу ліків. |
| Aerolizer | Foradile* (формотерол 12 мкг) | Інгалятор роздільно-дозовий, заряджається стрічкою з капсулами, що містять лікарську речовину у вигляді порошку, які покриті захисною фольгою. При кожній інгаляції одна капсула поміщається в пристрій і там проколюється, після чого проводиться інгаляція. Aerolizer видає дозу лікарської речовини пропорційну величині вдихуваного потоку. |
| Turbuhaler | Bricanyl* (тербуталін 500мкг), Pulmicort* (будесонід 100, | Багатодозові інгалятори, що містять 60 (Oxis) і 200 (Pulmicort, Bricanyl) доз, не потребують заправки лікарських речовин. Доза |

| Вид системи | Препарат | Опис |
|-------------|--|---|
| | 200 і 400мкг), Oxis* (еформотерол 12 мкг). | виділяється наполовину, якщо пацієнт не створює потік вище 30 л/хв. При цьому виділяється дрібнодисперсний порошок і пацієнти, часто його не відчують. Індикатор показує, коли залишається 20 доз і коли пристрій повністю порожній. Інгалятор містить осушувач, який можна визначити його струшуванням. Ексикант, що пересипається всередині інгалятора, може бути помилково прийнятий пацієнтом за залишок ліків. |
| Handihaler | Spiriva* (тіотропію бромід) антихолінергетик, який має тривалість дії більше 24 годин і приймається один раз на добу. | Діюча речовина інгалюється у вигляді сухого порошку. Капсула, що містить тіотропію бромід, розміщується в Handihaler і проколюється натисненням кнопки на пристрої. Для ефективного використання ліків інгаляція здійснюється через мундштук. Пацієнти з тяжким ступенем захворювання за допомогою Handihaler можуть створити необхідний для евакуації порошку з капсули потік (до 20л/хв). |
| Breezhaler | Onbrez* (індакатерол) | |
| Небулайзери | Більшість небулайзерів (аерозолів) потребують живлення від електромережі, але є і ультразвукові аерозольні апарати з живленням від батарей. Ультразвукові небулайзери прості у використанні та ідеально підходять для поїздки. Вони мають штекер для під'єднання до гнізда прикурювача автомобіля. При використанні для введення аерозолів ГКС великим струменем необхідна щоденна заправка апарату. | Аерозоль не повинен потрапляти в очі у разі застосування глюкокортикостероїдів та Атровента*, тому що це може привести до розвитку глаукоми. Після аерозольної терапії, для повного видалення препарату з шкіри, пацієнти повинні витирати насухо обличчя. Атровент* може комбінуватися з b2-агоністами, але неможлива його комбінація з глюкокортикостероїдами. |

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Australian and New Zealand Management Guidelines and the COPD Handbook. Version 1, November 2002. The Thoracic Society of Australia and New Zealand. The Australian Lung Foundation. copd@lungnet.com.au

Коментар робочої групи:

* Торгові назви лікарських препаратів, в дужках вказані їх міжнародні непатентовані назви.

Станом на 01.11.2012 р. в Україні лікарський засіб тербуталін міститься тільки у складі комбінованих лікарських засобів.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

| | |
|----------------------------|---------------------------|
| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|----------------------------|---------------------------|

| | |
|--|-----|
| В систематичному огляді, метою якого було порівняння переваг використання ДАІ з іншим переносним інгаляційним пристроєм (турбохалер і ротохалер), не показано істотних відмінностей ^{226,243} . | I a |
| Дослідження переваги використання респірату в порівнянні з ДАІ показало значне збільшення ОФВ ₁ та ФЖЄЛ (відмінність в коливанні від базового показника 70 мл) ²⁴⁴ . | |
| Не виявлено клінічної переваги використання небулайзера на додаток, або як альтернатива ДАІ з або без СПІ при стабільному ХОЗЛ. Для оцінки використовувався показник ОФВ ₁ ¹⁴⁹ . | I a |
| Не знайдено істотних відмінностей між застосуванням ДАІ із спейсером та використанням великих доз через небулайзер ^{227,228} . | I b |
| Догляд за СПІ вважається більш простим, ніж за ДАІ (p=0.014) і тому використання СПІ продемонструвало перевагу над ДАІ (p < 0.001) ²²⁷ . | I b |
| Простота у використанні і переважний вибір пацієнтами були значно вищі для СПІ (p=0.014 і p < 0.001) в порівнянні з ДАІ ²²⁷ . | I b |
| Найбільш важливими моментами з числа розглянутих пацієнтами є зручність і вартість. | IV |
| При визначенні здатності пацієнта похилого віку використовувати ручні інгалятори або небулайзери когнітивна функція і практика важливіші ніж вік. | IV |
| Пацієнти похилого віку часто швидко забувають правила техніки використання інгалятора. | IV |
| Пацієнти, які зазнають труднощів при застосуванні ручних інгаляторів, можуть також мати труднощі при використанні інгалятора або небулайзера. | IV |
| Не всі препарати мають форму, яка може використовуватися в небулайзері. | IV |
| Регулярне використання великих доз бронхолітичних засобів через небулайзер може впливати на виникнення побічних ефектів (наприклад, тахікардія і тремор). | IV |
| Небулайзерна терапія бронхолітичними засобами може привести до значного зменшення симптомів, поліпшення працездатності і якості життя, які не корелюють із змінами ОФВ ₁ . | IV |
| Значні зміни функції легенів не є найбільш адекватними критеріями для оцінки переваг небулайзерної терапії. | IV |

Рекомендації щодо інгаляторів:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|--|--------------------------|
| R45 | В більшості випадків терапія бронходилататорами здійснюється за допомогою кишенькових інгаляторів (забезпечених відповідним спейсером). | D |
| R46 | Якщо пацієнт не в змозі задовільно використовувати конкретний пристрій або він не придатний для нього, повинна бути знайдена альтернатива. | D |
| R47 | Інгалятори повинні призначатися тільки після того, як пацієнти отримають відповідну підготовку з застосування інгалятора і продемонструють задовільну техніку його використання. | D |
| R48 | Навички володіння технікою інгаляції мають перевірятись компетентними медпрацівниками, якщо техніка незадовільна, | D |

| | | |
|--|------------------------------------|--|
| | треба надати повторний інструктаж. | |
|--|------------------------------------|--|

Коментар робочої групи:

Техніка інгаляції повинна перевірятись при кожному контакті з лікарем

Рекомендації щодо спейсерів:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|---|--------------------------|
| R50 | Спейсер повинен бути сумісним з дозованим інгалятором. | D |
| R51 | Рекомендується, щоб спейсери використовувалися таким чином: <ul style="list-style-type: none"> • Препарат доставляється шляхом повторих вприскувань із інгалятора в спейсер, після кожного вприскування робиться вдих із спейсера. • Затримка між вприскуванням препарату в спейсер і вдихом із нього має бути найкоротшою. • Спокійне дихання так саме ефективно, як і поодинокі вдихи. | D |
| R52 | Спейсери повинні чиститися не частіше, ніж раз на місяць, оскільки більш часте очищення впливає на їх характеристики (із-за накопичення статичної електрики). Вони повинні бути очищені водою з миючим засобом і залишені для повного висихання. Загубник протирається перед застосуванням миючим засобом. | D |

Рекомендації щодо небулайзерів:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|--|--------------------------|
| R53 | У пацієнтів з виснаженням або порушенням дихання, не зважаючи на застосування дозованих інгаляторів, повинна бути взята до уваги можливість терапії за допомогою небулайзерів. | D |
| R54 | Не можна продовжувати застосування небулайзерів, якщо не спостерігається одне або більше із наступного: <ul style="list-style-type: none"> • зменшення симптомів захворювання; • збільшення здатності здійснювати щоденну діяльність; • збільшення переносимості фізичних навантажень; • покращення функції легенів. | D |
| R55 | Лікування за допомогою небулайзерів не повинне призначатися без оцінки спроможності пацієнта використовувати його. | D |
| R56 | Застосовувати рекомендується ту небулайзерну систему, яка є доведена ефективна. | D |
| R57 | Пацієнтам повинні пропонуватися на вибір маска на обличчя або мундштук для здійснення терапії небулайзером, якщо лікарська речовина не вимагає особливого мундштука (наприклад, антихолінергічні препарати). | D |

| | | |
|------------|---|----------|
| R58 | Якщо показане застосування небулайзера, пацієнт повинен бути забезпечений устаткуванням, сервісом, консультацією і технічною підтримкою. | D |
|------------|---|----------|

1.2.3 Терапія лікарськими засобами для перорального застосування

Таблетовані (пероральні) форми кортикостероїдів

В одному мета-аналізі, що включав десять досліджень, порівнювались ефект прийому стероїдів для перорального застосування з плацебо. Основним критерієм оцінки ефекту був ОФВ₁^{179,180}.

Важливо відзначити, що всі ці дослідження сконцентровані на короткострокових ефектах відносно ОФВ₁. Ніяких довгострокових досліджень не було проведено. Отже, ефекти тривалого прийому стероїдів для перорального застосування на ОФВ₁ і потенційні побічні ефекти при довгостроковій терапії не були встановлені.

Використання таблетованих форм кортикостероїдів в терапії ХОЗЛ, як правило, не рекомендоване. Деякі пацієнти з ХОЗЛ можуть приймати підтримуючу дозу кортикостероїдів для перорального застосування, за умови неможливості їх повної відміни. В цих випадках дози кортикостероїдів для перорального застосування мають бути настільки низькими, наскільки це можливо.

Пацієнти, які тривалий час застосовують таблетовані кортикостероїди, повинні бути під наглядом лікаря з метою ранньої діагностики розвитку остеопорозу і їм повинна проводитися профілактика цього ускладнення. Пацієнти у віці старше 65 років мають отримувати профілактичне лікування одночасно з початком застосування кортикостероїдів.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Кортикостероїди для перорального застосування спричиняють численні побічні явища. Важливий побічний ефект при тривалому лікуванні ОКС – міопатія^{259, 263}, яка обумовлює м'язову слабкість, зменшення активності, дихальну недостатність у хворих з дуже тяжким ХОЗЛ. Через добре відому токсичність довготривалого прийому кортикостероїдів для перорального застосування, проспективні дослідження довготривалого застосування цих препаратів обмежені^{262, 263}.

Коментар робочої групи

Кортикостероїди для перорального застосування можна застосовувати лише при загостренні ХОЗЛ протягом короткого часу та в адекватних дозах.

Застереження щодо призначення їх у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|---------------------------|
| Відсутні дослідження, які встановлюють переваги тривалого прийому стероїдів для перорального застосування при ХОЗЛ. | IV |
| Хворим віком більше 65 років, яким призначається довгострокова терапія кортикостероїдами, рекомендується при стероїд-індукованому остеопорозі починати профілактичне лікування без подальшого контролю наявності остеопорозу ²⁵⁰ . | IV |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------------|---|---------------------------------|
| R41 | Не рекомендується підтримуюча терапія кортикостероїдами для перорального застосування при ХОЗЛ. Деякі пацієнти з прогресуючим ХОЗЛ можуть мати потребу в підтримуючій терапії кортикостероїдами для перорального застосування, які | D |

| | | |
|------------|--|----------|
| | не можна відмінити після припинення загострення. В таких випадках доза кортикостероїдів для перорального застосування повинна бути настільки низькою, наскільки це можливо. | |
| R42 | Пацієнтам, які знаходяться на довгостроковій терапії кортикостероїдами для перорального застосування, потрібно проводити контроль можливості розвитку остеопорозу, їм повинна бути проведена відповідна профілактика. Пацієнтам віком більше 65 років необхідно почати профілактичне лікування без контролю наявності ознак остеопорозу. | D |

Теофіліни для перорального застосування

Теофілін і його похідні використовувалися багато років для лікування пацієнтів з ХОЗЛ. Механізм дії цих препаратів залишається невідомим, але вважається, що вони розслаблюють гладку мускулатуру дихальних шляхів²⁵¹. Теофілін у пацієнтів з ХОЗЛ може також збільшувати діафрагмальну силу²⁵² і впливати на кліренс в'язкого епітелію²⁵³. Також із-за потенційної токсичності і значних взаємодій з іншими препаратами теофілін не рекомендують використовувати на початку емпіричного лікування²⁵⁵.

Проаналізовано один систематичний огляд, в якому у пацієнтів із стійким ХОЗЛ розглядався ефект використання теофіліну для перорального застосування в порівнянні з плацебо. В систематичний огляд були включені двадцять міжнародних рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень, тривалість яких коливалася від 7 до 90 днів і всі, окрім двох досліджень, були подвійними сліпими²⁵⁷.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|--------------------|
| Виявлено статистично значиме поліпшення показників ОФВ ₁ і ЖЄЛ на користь пацієнтів групи, що приймала теофілін в порівнянні з групою плацебо ²⁵⁷ . | Ia |
| В групі пацієнтів, які лікувалися теофіліном, виявлено статистично значиме збільшення поглинання кисню (VO ₂ max) ²⁵⁷⁻²⁵⁹ . | Ia |
| Під час лікування теофіліном виявлено статистично значиме збільшення РаО ₂ ²⁵⁷ . | Ia |
| Встановлено статистично значиме зменшення показника РаСО ₂ в групі пацієнтів, що приймали теофілін в порівнянні з групою плацебо ²⁵⁷ . | Ia |
| Пацієнти частіше відчували нудоту при прийомі теофіліну порівняно з пацієнтами групи плацебо ^{257,260,261} . | Ia |
| У пацієнтів, що приймали теофілін, не виявлено ніяких статистично значимих відмінностей в симптомах при ходьбі, впливі на задишку, симптомах диспное, виникненні загострень в порівнянні з групою плацебо ²⁵⁷ . | Ia |
| Хоча препарати теофіліну є ефективними, їх цінність обмежена необхідністю контролювати плазмові рівні і їх потенціал взаємодії з іншими ліками. | IV |

Коментар робочої групи:

В Україні зареєстрований препарат нового покоління похідних ксантину – доксофілін – має значно більш високий профіль безпеки та ефективності в порівнянні з теофіліном. Експериментальні дослідження показали, що доксофілін спричинює сильну бронходилатуючу дію при менш вираженими поза легневими ефектами ніж теофілін при призначенні навіть у високих дозах (400 мг 3 рази на добу).

Доксофілін діє виключно на гладкі м'язи судин легенів та бронхів, викликаючи дилатацію. На відмінну від інших ксантинів, він не блокує аденозинові рецептори і не чинить вплив на транспорт іонів кальцію, таким чином, не спричиняє стимулюючої дії на ЦНС і не впливає на роботу серця, судин та нирок.

VA/DoD clinical practice guideline for management of outpatient chronic obstructive pulmonary disease.

Передумови

Теофіліни мають вузький терапевтичний діапазон з можливістю розвитку таких небажаних ускладнень, як безсоння, тривога, нудота, блювота, тремор, аритмії, делірій, судоми і смерть. Можуть застосовуватися багато препаратів групи теофілінів, але перевага надається пролонгованим формам, які мають тривалу дію і кращі результати по запобіганню нічному диспноє.

Рекомендації

Застосування теофілінів можливе з метою поліпшення функціональної здатності легенів, зменшення симптоматики, збільшення активності пацієнтів з ХОЗЛ, при умові, що це не досягається шляхом застосування інгаляційних бронходилататорів [А].

Пацієнти з ХОЗЛ, у яких не досягається адекватний контроль симптомів за допомогою інгаляційних бронходилататорів, можуть розглядатися щодо додавання терапії теофілінами з початковою дозою від 400 до 600 мг/добу і цільовим рівнем в сироватці крові в межах 5-12 мкг/мл [А].

Рівень теофіліну в сироватці крові має вимірюватись після початку або зміни дози [І].

Після досягнення стабілізації на початку лікування, необхідна корекція дози препарату відповідно зміні вираженості симптоматики, регресії проявів захворювання, взаємодії з іншими препаратами, або появи симптомів побічної дії теофілінів. [І].

Якщо користь була виявлена з високим рівнем теофіліну в сироватці крові (15 мкг/мл), необхідний уважний моніторинг. Співвідношення користь/ризик знижується вище концентрації 12 мкг/мл, особливо у пацієнтів старшого віку [В].

Ознаки взаємодії теофілінів з іншими лікарськими речовинами є загальновідомими і можуть проявлятися в потенціюванні або, навпаки, уповільненні їх метаболізму. Всі зміни в лікувальному процесі мають оцінюватися з погляду на можливий вплив на рівень теофілінів в плазмі крові. [С].

Продовження застосування теофілінів можливе у тих пацієнтів, які демонструють значний позитивний ефект від їх застосування, а саме, зменшення диспноє (задишки) і збільшення толерантності до фізичного навантаження. Підвищення функціональної здатності легенів у відповідь на застосування теофілінів може не бути виявленим при проведенні легеневих функціональних тестів. Проте, терапія може бути перервана за відсутності об'єктивних або суб'єктивних ознак поліпшення стану пацієнтів протягом кількох тижнів прийому теофіліну [D].

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за необхідне відзначити, що визначення рівня теофілінів в сироватці крові на сьогоднішній момент не є можливим в зв'язку з відсутністю необхідного лабораторного устаткування, а також вартістю даного дослідження.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|--|--------------------------|
| R34 | Теофілін має використовуватися тільки після пробного лікування бронхолітичними засобами короткої дії і бронхолітичними засобами тривалої дії або у хворих, які нездатні використовувати інгаляційну терапію, оскільки існує необхідність контролювати плазмові рівні і взаємодію теофіліну з іншими препаратами. | D |
| R35 | Потрібна виняткова увага при застосуванні теофіліну у пацієнтів похилого віку, оскільки можливі відмінності у фармакокінетиці, існує вірогідність супутніх захворювань і одночасного застосування інших медикаментів. | D |
| R36 | Необхідно переконатися в ефективності застосування теофіліну при зміні симптомів, збільшенні життєвої активності, витривалості при фізичних навантаженнях і зміні функціональної здатності легенів. | D |
| R37 | Призначена доза теофіліну повинна бути зменшена, якщо одночасно застосовуються антибіотики з групи макролідів або фторхінолонів (або інших препаратів, здатних до взаємодії). | D |

1.2.4. Комбінація теофілінів для перорального застосування з інгаляційними препаратами

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| Пацієнти групи, що використовували комбінацію сальметерол/теофілін на 12-му тижні застосування показали значно більше поліпшення показників ОФВ ₁ і ЖЄЛ ніж група, що приймала сальметерол або теофілін окремо ($p < 0.02$) ³⁰⁶ . | Ib |
| Пацієнти в групі, які застосовували комбінацію сальметерол/теофілін мали значно більше безсимптомних днів в порівнянні з пацієнтами групи, які приймали теофілін ($p = 0.023$) ³⁰⁶ . | Ib |
| Група, в якій приймали комбінацію сальметерол/теофілін, відзначила значно більше зменшення диспное (за шкалою динамічного індексу задишки) в порівнянні з групою, в якій використовували один сальметерол або теофілін ³⁰⁶ . | Ib |
| У пацієнтів, які відносилися до групи тих, що приймали комбінацію окситропіум/теофілін на протязі 4-8 тижнів, показники ОФВ ₁ і ЖЄЛ були вищі ніж у тих, що приймали лише окситропіум чи теофілін. Але не було виявлено статистично істотних відмінностей між групами ³⁰⁷ . | Ib |
| При додаванні теофілінів для перорального застосування до базової терапії замість того, щоб збільшити дозу вже вживаного препарату, перш за все необхідно враховувати ризик розвитку несприятливих подій. | IV |
| Комбінуючи методи лікування, необхідно враховувати переваги з погляду зручності, відповідності дози і вартості, за умови призначення еквівалентної дози того ж самого препарату інгаляційним шляхом. | IV |

Коментар робочої групи

Станом на 01.11.2012 р. в Україні лікарський засіб окситропіум не зареєстрований.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------------|--|-----------------------------|
| R43 | <p>Якщо у пацієнтів залишаються симптоми при монотерапії, їх лікування має бути посилене комбінацією препаратів різних класів.</p> <p>Ефективні комбінації включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b2-агоніст і теофілін; • Антихолінергічний препарат і теофілін. | A |

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)**Інгібітори фосфодіестерази-4**

Основна дія інгібітора фосфодіестерази-4 – зменшення запалення шляхом інгібіції внутриклітинної ЦАМФ^{264, 256}. Інгібітор фосфодіестерази-4 рофлуміласт дозволений до застосування лише в окремих країнах. Цей препарат застосовується 1 раз на добу, він не має прямої бронходилататорної дії, хоча, як було показано, покращує ОФВ₁ у хворих, що лікувались із застосуванням сальметерола або тіотропію броміду²⁶⁴. Рофлуміласт на 15-20 % зменшує помірні та тяжкі заострення, що лікуються із застосування кортикостероїдів у хворих з хронічним бронхітом, тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ та анамнезом заострень²⁶⁶ (Доказовість А). Ефект на функцію легенів спостерігався також при додаванні рофлуміласту до бронходилататорів тривалої дії²⁶⁶ (Доказовість А), тоді як його вплив на заострення залишається спірним²⁶⁵. Немає досліджень щодо порівняння або додавання рофлуміласту та ІКС.

Інгібітор фосфодіестерази-4 рофлуміласт може також застосовуватись з метою зменшення заострень у хворих з хронічним бронхітом, тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ та частими заострєннями, якщо вони не адекватно контролюються призначенням довготривалої дії бронходилататорами (Доказовість В) стор. 37

Коментар робочої групи

Робоча група вважає доцільним призначати рофлуміласт до препаратів першого та другого вибору у хворих ХОЗЛ при ОФВ₁ < 50 % від належних (тяжкий та дуже тяжкий ХОЗЛ) та ≥ 2 заострень за рік при недостатній ефективності терапії першого вибору.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010**Муколітики для перорального застосування**

У багатьох пацієнтів з ХОЗЛ підчас кашлю виділяється харкотиння³. Муколітики – засоби, які збільшують кількість харкотиння, зменшуючи його в'язкість. Деякі з цих препаратів, особливо ацетилцистеїн, має ефект антиоксиданту, який покращенню клінічного ефекту.

У деяких європейських країнах широко призначаються муколітики, оскільки вважається, що вони зменшують частоту заострень і/або зменшують виразність симптомів у хворих на хронічний бронхіт. Навпаки, у Великобританії муколітики не були рекомендовані в попередній настанові і до недавнього часу широко не призначалися.

Недавнє збільшення використання муколітиків було наслідком публікації вищезазначених досліджень і настанови NICE 2004 року. Проте, в практиці часто немає впевненості, в яких ситуаціях повинні використовуватися муколітики, а в яких ні.

Поточні рекомендації декларують, що муколітики повинні бути призначені при хронічному кашлі з виділенням харкотиння. Немає ніяких рекомендацій щодо використання муколітиків з метою запобігання заострень.

Метою оновлення цієї настанови є встановлення чи може бути рекомендований муколітик для запобігання заострень. Хоча дослідження демонстрували що, в порівнянні з плацебо при призначенні муколітиків, дійсно був позитивний ефект, відмічено, що якість оцінки була дуже сумнівною – був високий ступінь гетерогенності пацієнтів і короткі періоди спостереження.

Зареєстрований позитивний ефект від використання муколітиків спостерігався переважно у осіб з хронічним бронхітом (регулярний кашель з виділенням харкотиння), а не у пацієнтів без виділення харкотиння²⁶³⁻²⁶⁵.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------------|---|--------------------------|
| R94 | Муколітичні препарати мають бути призначені пацієнтам з хронічним кашлем і виділенням харкотиння. (Увага! Дослідження були розроблені для пацієнтів з хронічним бронхітом, а не з ХОЗЛ). | B |
| R95 | Муколітична терапія має продовжуватися, якщо є ознаки покращення клінічного стану (наприклад, зменшення частоти кашлю і виділення харкотиння). | D |
| U10 | НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 10 (U10) ОНОВЛЕННЯ 2010 Р. Не використовуйте муколітичні препарати для запобігання загостренню у пацієнтів із стабільним ХОЗЛ. | D |

Антиоксиданти для перорального застосування

В теперішній час є достовірні докази наявності оксидантного стресу в осіб з ХОЗЛ²⁷⁴.

В проведених дослідженнях були зроблені різні спроби збільшити антиокислювальну діяльність легенів. Пацієнтам призначали антиоксиданти такі як вітамін С і вітамін Е, додавали безпосередньо глутатіон або його попередник, такий як ацетилцистеїн. Виявлено, що ацетилцистеїн, окрім муколітичної дії має антиоксидантні властивості і впливає на скорочення строків загострення²⁷⁵.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.11.2012 р. в Україні лікарський засіб глутатіон не зареєстрований.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| Не виявлено переваг впливу додаткового призначення токоферолу або бета-каротину на симптоми ХОЗЛ. Але сприятливу дію має дієтичне харчування з включенням фруктів і овочів ²⁷⁶ . | Ib |
| Жоден з антиоксидантних препаратів не мав статистично істотного ефекту на ризик госпіталізації з приводу ХОЗЛ ²⁷⁶ . | Ib |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------------|---|--------------------------|
| R96 | Застосування токоферолу і бета-каротину, окремо або в комбінації, не рекомендоване. | A |

Терапія спрямована на боротьбу з кашлем

Кашель - найбільш поширений симптом ХОЗЛ, але терапія протикашльовими засобами використовується не всіма країнами. Це може бути обумовлено недостатністю даних про докази їх ефективності. Розглядаючи дослідження, що були проведені в цій області, важливо відзначити труднощі в демонстрації критеріїв ефективності.

Не було знайдено систематичних оглядів стосовно використання протикашльової терапії, а лише ідентифіковано чотири рандомізованих плацебоконтрольованих дослідження²⁷⁸⁻²⁸¹ і одне обсерваційне дослідження²⁸². Але всі 5 досліджень мали методологічні обмеження, такі, як: невеликі розміри вибірки, потенційні систематичні помилки і порушення конфіденційності, коротка тривалість дослідження та ін.

Тому через методологічні обмеження, очевидні в цих дослідженнях, потрібно оцінювати всі результати з обережністю.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------------|---|--------------------------|
| R97 | Протикашльова терапія не повинна застосовуватися при лікуванні ХОЗЛ зі стабільним перебігом. | D |

Профілактика антибіотиками для перорального застосування

Профілактичне лікування антибіотиком використовувалося декілька років тому з метою запобігти загостренням, і інтерес до цього питання був нещодавно відновлений.

Було знайдено один систематичний огляд, в якому аналізувались результати використання профілактичного лікування антибіотиками при хронічному бронхіті, але зміст в межах огляду постраждав від методологічних проблем²⁸³.

Ще дев'ять статей за результатами досліджень різного дизайну було виключено через різномірність вибірки^{284,298-305}.

Тому результати всіх цих досліджень потрібно розглядати з обережністю через властиве їм методологічне обмеження і в світлі їх невідповідності для представлення доказів, заснованих на цих даних.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------------|--|--------------------------|
| R98 | Недостатньо доказів, щоб рекомендувати профілактичне лікування антибіотиком пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ. | D |

Коментар робочої групи:

Призначення антибіотиків з метою профілактики, без належних показань може алергізувати пацієнта та спричинити розвиток резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, що ускладнює лікування гнійного загострення ХОЗЛ в майбутньому.

1.2.5 Киснева терапія

У пацієнтів з прогресуючим ХОЗЛ часто виникає гіпоксемія. Багато пацієнтів добре переносять помірну гіпоксемію, але при падінні PaO₂ нижче за 8 kPa (*Примітка робочої групи: нижче 60 мм рт.ст*) пацієнтів починають турбувати симптоми легеневого серця, переважно периферійні набряки. Як тільки це відбувається, прогноз погіршується і, якщо не застосовувати ніяких заходів, 5-річна виживаність складає менше ніж 50 %.

У пацієнтів з ХОЗЛ, що одержують кисневу терапію має поліпшуватися фізична активність і зменшуватися непрацездатність. Кисень також використовується як симптоматичний засіб для полегшення задишки.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Доведено, що тривале призначення кисневої терапії (>15 годин на добу) пацієнтам з хронічною дихальною недостатністю покращує виживаність пацієнтів з тяжкою гіпоксемією в спокої³⁵⁹ (доказовість B). Довготривала киснева терапія показана хворим при наявності:

- PaO₂ ≤7,3 kPa (55 мм рт.ст.), або SaO₂ ≤88 %, з або без гіперкапнії, підтвердженої двічі протягом 3-х тижнів (Доказовість B); або

- PaO₂ 7,3 kPa (55 мм рт.ст.) – 8,0 kPa (60 мм рт.ст.), або SaO₂ до 88 %, при наявності легеневої гіпертензії, периферичних набряків, що свідчить про серцеву недостатність, або поліцитемію (гематокрит >55 %) (Доказовість D).

Рішення щодо призначення довготривалої киснетерапії має засновуватись на PaO_2 в спокої або SaO_2 , вимірювання яких повторюється двічі протягом 3-х тижнів у хворого в стабільному стані. Дані, отримані на сьогоднішній день, не підтримують застосування кисню в амбулаторних умовах пацієнтами, які не відповідають цим критеріям³⁶⁰.

Киснева терапія повинна застосовуватись з обережністю у пацієнтів з ХОЗЛ, тому що у деяких пацієнтів респіраторний драйв залежить від ступеню гіпоксії в більшій мірі, ніж від гіперкапнії. У таких хворих неконтрольована киснева терапія може призвести до пригнічення респіраторного драйву, наркозу CO_2 та зупинці дихання (респіраторному аресту).

Таким чином, при стабільному ХОЗЛ киснева терапія має призначатись довготривало, вдень та вночі (довготривала киснева терапія – ДКТ), як амбулаторно (можливо як частини ДКТ, або самостійно), або короткими курсами для зменшення симптомів.

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за необхідне відзначити, що застосування кисневої терапії (оксигенотерапії) в Україні можливе тільки в умовах відділень реанімації або інтенсивної терапії, де є для цього технічні умови.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Перед початком кисневої терапії необхідно оптимізувати лікування пацієнтів керуючись такими об'єктивними тестами, як $ОФВ_1$ і ЖЄЛ. Терапія повинна бути максимально спрямованою на зменшення обструкції. Необхідно звернути увагу на харчування і масу тіла пацієнтів. Мають бути використані всі ресурси легеневої реабілітації. Повинен здійснюватися контроль над інфекційними захворюваннями і лікуванням легеневого серця.

Критеріями для оцінки адекватності кисневої терапії є усунення гіпоксемії ($PaO_2 > 8 \text{ kPa}$ і $SaO_2 > 90 \%$) і/або збільшення толерантності до фізичних навантажень, підвищення рівня оксигенації артеріальної крові в нічний час.

Довготривала терапія киснем (ДКТ)

ДКТ покращує виживання пацієнтів з ХОЗЛ, які мають серйозну гіпоксемию ($PaO_2 < 8 \text{ kPa}$, зменшує частоту поліцитемії, уповільнює прогресування легеневої гіпертензії та покращує нервово-психологічний стан.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|--|--------------------------|
| R59 | Клініцисти повинні розуміти, що неадекватна киснева терапія пацієнтів з ХОЗЛ може викликати пригнічення дихання. | C |
| R60 | ДКТ показана пацієнтам з ХОЗЛ при значенні PaO_2 стабільно менше ніж 7,3 кПа або більше, ніж 7,3 кПа, але менше 8 кПа при супутніх патологічних станах: вторинна поліцитемія, периферичні набряки, легенева гіпертензія або нічна гіпоксемія (SaO_2) менше 90 %, протягом більш ніж 30 % нічного сну). | A |
| R61 | Для досягнення цілей ДКТ пацієнти повинні вдихати додатковий кисень принаймні 15 годин на добу. Кращі результати виявлено у пацієнтів, які одержували кисень 20 годин на добу. | A |
| R62 | Потреба в кисневій терапії оцінюється за наступними критеріями: <ul style="list-style-type: none"> • наявність дуже тяжкої бронхообструкції ($ОФВ_1$ менш | D |

| | | |
|-----|---|---|
| | <p>ніж 30 % від належного);</p> <ul style="list-style-type: none"> • наявність ціанозу; • поліцитемія; • периферичні набряки; • пацієнти із збільшеним тиском в яремній вені; • при $SaO_2 \leq 92$ % при диханні повітрям. <p>Можливість застосування ДКТ повинна також розглядатися у пацієнтів з тяжкою бронхообструкцією (ОФВ₁ 30-49 % від належного).</p> | |
| R63 | Щоб переконатися в тому, що виявлені всі пацієнти, які потребують ДКТ, заклади охорони здоров'я мають бути забезпечені пульсоксиметрами. | D |
| R64 | Обстеження пацієнтів для ДКТ має включати вимірювання газів артеріальної крові принаймні двічі протягом 3 тижнів, особливо у пацієнтів з визначеним діагнозом ХОЗЛ, які отримують оптимальне лікування з приводу ХОЗЛ і, в кого перебіг ХОЗЛ стабільний. | D |
| R65 | Пацієнти, які одержують ДКТ, повинні обстежуватися принаймні один раз на рік лікарем, який добре знайомий з ДКТ, і цей огляд повинен включати пульсоксиметрію. | D |
| R66 | Для забезпечення стабільної довготривалої амбулаторної кисневої терапії необхідно використовувати кисневі концентратори. | D |
| R67 | Пацієнти повинні бути попереджені про можливість спалаху і вибуху, якщо вони продовжують палити при проведенні киснетерапії. | D |

Коментар робочої групи:

Необхідно наполягати на необхідності повністю відмовитись від паління, особливо під час киснетерапії

Амбулаторна киснева терапія

Амбулаторна киснева терапія визначена як киснева терапія, що надається портативним устаткуванням. Це забезпечує доставку кисню під час здійснення фізичних навантажень та повсякденної діяльності. Така терапія може використовуватися як частина ДКТ, а може самостійно, з розрахунком, що вона може покращити переносимість фізичних навантажень та якість життя хворих.

Ефективність амбулаторної кисневої терапії в даний час обмежується тривалістю часу використання із портативних циліндрів навіть при низькому рівні споживання.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|--|--------------------------|
| R68 | Пацієнтам, які отримують ДКТ, бажають продовжувати кисневу терапію поза помешканням і підготовлені до її застосування, можна призначити кисневу терапію в амбулаторних умовах. | D |

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|---|--------------------------|
| R69 | Питання щодо призначення амбулаторної кисневої терапії розглядається у пацієнтів, у яких виникає десатурація при навантаженнях, щодо яких доведено, що переносимість навантажень покращується та/або задишка зменшуються при вживанні кисню, і які мають мотивацію для застосування кисню. | D |
| R70 | Амбулаторна киснева терапія не рекомендується при ХОЗЛ якщо PaO ₂ більше 7,3 кРа та немає десатурації при фізичних навантаженнях. | D |
| R71 | Амбулаторна киснева терапія має призначатись лише після відповідної оцінки спеціаліста. Мета оцінки – визначити вираженість десатурації, чи покращується переносимість фізичних навантажень при проведенні кисневої терапії, чи потрібний рівень потоку, необхідний для корекції десатурації. | D |
| R72 | Для лікування пацієнтів з ХОЗЛ існують маленькі легкі циліндри з киснем та портативні системи з рідким киснем. | D |
| R73 | Вибір відповідного устаткування повинен враховувати час (тривалість) застосування кисню, необхідний пацієнту, та необхідний рівень потоку. | D |

Короткоімпульсна (інтермітуюча) киснева терапія

Короткоімпульсна киснетерапія широко застосовується³²¹ та є одним із найбільш дорогих методів лікування. Доведено, що вона може бути як дороге плацебо, і що деякі із її корисних проявів виникають внаслідок більш вірогідно, охолоджуючого впливу на обличчя, а не корекції гіпоксії.

Короткоімпульсна киснева терапія зазвичай призначається пацієнтам, які не відповідають критеріям для довготривалої кисневої терапії (ДКТ), але в кого, незважаючи на інші види терапії, залишається задишка після мінімального навантаження. Зазвичай, вона проводиться за допомогою циліндрів.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|--|--------------------------|
| R74 | Короткоімпульсна киснева терапія повинна використовуватися тільки у випадках тяжкого порушення дихання у пацієнтів з ХОЗЛ за відсутності полегшення від інших засобів лікування. | C |
| R75 | Короткоімпульсна киснева терапія може бути продовжена тільки у випадку, якщо було задокументовано поліпшення дихання. | D |
| R76 | Якщо показана короткоімпульсна киснева терапія, вона повинна проводитися з балонів. | D |

1.2.6 Неінвазивна вентиляція

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

НІВ легенів (НІВЛ) все частіше застосовується у пацієнтів з стабільним дуже тяжким ХОЗЛ. Комбінація НІВЛ з довготривалою кисневою терапією може принести певну користь окремим пацієнтам, особливо тим, в кого є вираженна гіперкапнія в денний час³⁶⁵. Вона може покращити виживаність, але не покращує якість життя³⁶⁵. Однак, у пацієнтів з поєднаною патологією – ХОЗЛ та синдром обструктивного апное-гіпноное сну спостерігається визначений

корисний вплив застосування позитивного тривалого тиску в повітроносних шляхах (CPAP, BiPAP) як на виживаність, так і на ризик госпіталізації³⁶⁶.

Коментар робочої групи:

Неінвазивна допоміжна вентиляція легень – найефективніший спосіб лікування синдрому обструктивного апное-гіпноє сну. За висновками експертів Американської Академії Медицини Сну позитивний тиск в дихальних шляхах – це терапія вибору при всіх формах синдрому обструктивного апное-гіпноє сну і повинна бути запропонована кожному хворому з вказаною патологією.

Типи приладів, що створюють позитивний тиск в дихальних шляхах:

А. CPAP – доставка фіксованого тиску в дихальні шляхи пацієнта протягом ночі (CPAP – continuous positive airway pressure – постійний позитивний тиск в дихальних шляхах). Прилади CPAP мають блок, що генерує повітряний потік, який спрямовують у дихальні шляхи пацієнта через маску. Створений позитивний тиск перешкоджає спаданню верхніх дихальних шляхів.

В. BiPAP (bilevel positive airway pressure – дворівневий позитивний тиск в дихальних шляхах) – доставка більш високого IPAP (inspiratory positive airway pressure) під час вдиху та більш низького EPAP (expiratory positive airway pressure) під час видиху в дихальні шляхи пацієнта. BiPAP-терапія використовується у пацієнтів з поєднанням СОАГС та тяжкого перебігу ХОЗЛ, гіповентиляційним синдромом, а також при поганій переносимості CPAP-терапії пацієнтом.

С. AutoCPAP – режим з автоматичними змінами тиску для підтримки прохідності дихальних шляхів в залежності від респіраторних потреб пацієнта. AutoCPAP полегшує початкову титрацію лікувального тиску і підвищує прихильність пацієнтів до терапії.

НІВс методом вентиляційної підтримки, який не вимагає використання ендотрахеальної трубки. Зазвичай проводиться через маску, яка покриває ніс, але іноді використовується повнолицьова маска, що покриває ніс і рід. Апарати є компактними і портативними деякі можуть працювати як від електричної мережі, так і від автомобільної батареї. Застосовується при гострій дихальній недостатності під час загострення ХОЗЛ

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|---|--------------------------|
| R77 | Пацієнти з хронічною гіперкапнічною дихальною недостатністю, що одержують адекватну терапію, і які потребують застосування допоміжної вентиляції (інвазивної або неінвазивної) при загостренні або пацієнти з гіперкапнією чи ацидозом при лікуванні ДКТ, повинні бути направлені в спеціалізований центр для призначення довгострокової НІВ. | D |

1.2.7 Діагностика та лікування cor pulmonale

У контексті цієї настанови, термін "легеневе серце" може бути прийнятий для визначення патологічного стану, що виявляється на підставі клінічних проявів.

Синдром легеневого серця включає хворих з недостатністю правих відділів серця внаслідок захворювань легень і пацієнтів, у яких розвиток периферичних набряків первинно обумовлений впливом інших факторів, пов'язаних із затримкою солі та води.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

ХОЗЛ та супутні захворювання.

ХОЗЛ часто співіснує з іншими захворюваннями, які значно погіршують прогноз^{100, 135, 142, 467}. Деякі з них розвиваються незалежно від ХОЗЛ, інші – можуть розвинути внаслідок ХОЗЛ, мати спільні причини та чинники ризику, одне захворювання може само по собі збільшувати

ризик розвитку іншого. Можливо, що ознаки ХОЗЛ, такі як системне запалення, беруть участь в розвитку інших захворювань і це демонструє зв'язок між ХОЗЛ та іншою супутньою патологією. Такі ризики супутньої патології можуть збільшуватись наслідками ХОЗЛ, наприклад, зменшенням фізичної активності. Незалежно від того, чи пов'язані ХОЗЛ та супутні захворювання між собою, ведення пацієнтів з ХОЗЛ має включати ідентифікацію та лікування цих супутніх захворювань. Важливо, що супутні захворювання з симптомами, які часто асоціюються з ХОЗЛ, можуть бути недооцінені, наприклад, серцева недостатність та рак легені (задишка) або депресія (втомлюваність та зниження фізичної активності).

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Легенева гіпертензія і cor pulmonale (легеневе серце)

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (2010)

Легка або помірна легенева гіпертензія може розвинути по мірі прогресування ХОЗЛ внаслідок гіпоксичної вазоконстрикції маленьких легених артерій, що призводить до структурних змін – гіперплазії інтими, пізніше – гіпертрофії/гіперплазії гладких м'язів¹⁷. Ця відповідь на запалення в судинах подібна тій, що спостерігається в дихальних шляхах, і обумовлює дисфункцію клітин ендотелію. Втрата капілярного ліжка в легенях при емфіземі може сприяти підвищенню тиску в малому колі. Прогресування легеневої гіпертензії може призводити до гіпертрофії правого шлуночка і зрештою до недостатності правих відділів серця (cor pulmonale).

Діагностика cor pulmonale:

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (2010)

Вимірювання тиску в яремній вені та наявність набряку щиколоток часто найбільш інформативні ознаки, що підтверджують cor pulmonale в клінічній практиці. Однак, часто вимірювання тиску в яремній вені викликає труднощі у хворих на ХОЗЛ, внаслідок великого розмаху внутригрудного тиску. Підтвердити діагноз можна за допомогою комплексу досліджень, включаючи радіографію, ЕКГ, ЕхоКГ, радіонуклідну сцинтиграфію та МРТ. Однак усі ці методи досліджень мають на увазі деякі невід'ємні неточності діагностики.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------------|--|-------------------------------------|
| R78 | Діагноз легеневого серця необхідно розглядати у хворих при наявності у них: <ul style="list-style-type: none"> • периферійних набряків • підвищеного венозного тиску • систолічної парастернальної пульсації • посилення другого тону на легеневій артерії. | D |
| R79 | Рекомендується, щоб діагноз легеневого серця базувався на клінічних симптомах, і цей процес повинен супроводжуватися виключенням інших захворювань, які можуть бути причиною периферичних набряків. | D |

Лікування cor pulmonale

Лікування cor pulmonale передбачає зменшення гіпоксії та зниження затримки солі і води.

Неконтрольовані дослідження використання інгібіторів АПФ показали неоднозначні результати і не можуть бути рекомендовані на підставі доказової медицини.

Діуретики широко використовуються для лікування cor pulmonale, але не проведені дослідження їх ефекту при ХОЗЛ. Є теоретична думка, що вони можуть зменшити фракцію серцевого викиду, зменшуючи шлуночковий тиск, але вони можуть також викликати метаболічний алкалоз, зменшуючи вентиляційну потужність.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|--------------------|
| Довготривала киснева терапія зменшує прогресування підвищення тиску у пацієнтів з гіпоксією ³¹⁰ . | Ib |
| Кисень зменшує патологічне підвищення тиску в легеневій артерії, яке спостерігалось під час навантаження, і запобігає зниженню фракції викиду правого шлуночка. ^{312,339} . | IIa |
| Існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати зміну клінічної практики відносно використання діуретиків для лікування периферичних набряків у пацієнтів з <i>cor pulmonale</i> . | IV |
| Проведені дослідження, тривалістю 3 і 18 місяців не змогли довести перевагу ніфедіпіну у лікуванні <i>cor pulmonale</i> ^{343,342} . | Ib |
| Альфа-блокатори зменшують легеневий тиск у пацієнтів з ХОЗЛ, але їх використання обмежене через їх побічні ефекти ³⁴⁴⁻³⁴⁶ . | IIb |
| Дослідження ефекту дігосину не довели перевагу його застосування при <i>cor pulmonale</i> при відсутності супутньої лівошлуночкової недостатності ³⁴⁷⁻³⁴⁹ . | IIa |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|---|--------------------------|
| R80 | Пацієнти з <i>cor pulmonale</i> повинні бути обстежені щодо потреби в довготривалій кисневій терапії. | A |
| R81 | При набряках, пов'язаних з <i>cor pulmonale</i> , може застосовуватися симптоматичне лікування діуретиками. | D |
| R82 | При лікуванні <i>cor pulmonale</i> не рекомендується : <ul style="list-style-type: none"> • Інгібітори АПФ; • Блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію); • Альфа-адреноблокатори; • Дігосин (виключення - фібриляція передсердя) | C |

Коментар робочої групи:

Ускладненням ХОЗЛ також може бути дихальна недостатність. Для її корекції доцільно застосовувати НІВ легень в комбінації з довготривалою кисневою терапією у пацієнтів з дуже тяжким ХОЗЛ, особливо при наявності гіперкапнії в денний час. Вона може покращити виживаність.

У пацієнтів з ХОЗЛ при наявності синдрому обструктивного сонного апное рекомендується терапія позитивним тривалим тиском в повітроносних шляхах, вона покращує виживаність та зменшує ризик госпіталізації.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Супутні захворювання зустрічаються при усіх ступенях тяжкості ХОЗЛ¹³¹ та можуть викликати затруднення при диференціальній діагностиці. Наприклад, у пацієнта з ХОЗЛ та серцевою недостатністю загострення ХОЗЛ може супроводжуватись погіршенням серцевої недостатності.

Наведений короткий огляд ведення ХОЗЛ та окремих супутніх захворювань. Рекомендації можуть бути недостатніми для ведення усіх пацієнтів та не замінюють існуючі настанови щодо ведення цих нозологій.

Захворювання серцево-судинної системи – це одна з основних супутніх патологій у пацієнтів з ХОЗЛ і, ймовірно, найчастіша та найважливіша, що співіснує з ХОЗЛ^{478, 479}. Треба зважати на: ІХС, серцеву недостатність, фібриляцію шлуночків та гіпертензію.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) розповсюдженість ІХС підвищується при ХОЗЛ в деякій мірі завдяки несприятливому профілю ризику у пацієнтів з ХОЗЛ^{478, 479}. Є докази, що

ушкодження міокарду випускається з уваги і, таким чином, ІХС гіподіагностується у хворих ХОЗЛ 480.

Лікування ІХС у пацієнтів з ХОЗЛ відповідно до настанов, немає доказів, що ІХС треба лікувати інакше при наявності ХОЗЛ. У значної частини пацієнтів з ІХС показані бета-блокатори для лікування стенокардії або після інфаркту міокарда. Застосування селективних бета-блокаторів безпечніше⁴⁸¹, але ці докази походять із відносно короткотривалих досліджень. Користь від призначення селективних бета₁-блокаторів, коли вони показані при ІХС значно більша, ніж потенціальний ризик пов'язаний з їх застосуванням, навіть у хворих з тяжким ХОЗЛ.

Лікування ХОЗЛ при ІХС – звичайне, оскільки немає доказів, що ХОЗЛ має лікуватись інакше за наявності ІХС. Це походить із результатів великих довготривалих досліджень тільки ХОЗЛ^{195, 214, 482}, але немає великих довготривалих досліджень у хворих з поєднанням ХОЗЛ та ІХС. Хоча немає досліджень щодо медикаментів, що застосовуються для лікування ХОЗЛ у хворих із нестабільною стенокардією, вірогідно є сенс уникати надвисоких доз β₂-агоністів.

Серцева недостатність: часта супутня патологія при ХОЗЛ. Приблизно 30 % хворих із стабільним ХОЗЛ мають серцеву недостатність будь-якого ступеню⁴⁸³, та погіршення серцевої недостатності є достовірним диференціально діагностичним критерієм загострення ХОЗЛ. Приблизно 30 % хворих з клінічними проявами серцевої недостатності мають ХОЗЛ⁴⁸⁴, і наявність супутнього ХОЗЛ часто являється причиною гострої серцевої недостатності⁴⁸⁵. Показник ОВФ₁ є важливим предиктором смертності при серцевій недостатності⁴⁸⁶. Часто діагнози серцевої недостатності, ХОЗЛ та бронхіальної астми плутають, оскільки їх провідний симптом – задишка, тому до їх діагностики треба підходити уважніше.

Лікування серцевої недостатності у хворих на ХОЗЛ: відповідно до існуючих настанов, оскільки немає доказів, що серцева недостатність має лікуватись інакше за наявності ХОЗЛ. Застосування селективних бета₁-блокаторів має значний вплив на виживаність пацієнтів з серцевою недостатністю за наявності ХОЗЛ і це має бути аргументом для пацієнтів, які не отримують належної терапії⁴⁸⁷. Однак, як при ІХС, лікування селективними бета₁-блокаторами вважається більш безпечним у хворих з серцевою недостатністю із супутнім ХОЗЛ⁴⁸¹. Дослідження показали, що лікування із застосуванням бісопролола у хворих з серцевою недостатністю при супутньому ХОЗЛ зменшує ОФВ₁, але не погіршує симптоми та якість життя⁴⁸⁸ та, що селективні бета-блокатори безумовно мають перевагу перед неселективними в лікуванні пацієнтів з серцевою недостатністю із супутнім ХОЗЛ⁴⁸⁹. Переваги селективних бета₁-блокаторів в лікуванні серцевої недостатності значно перевищують потенціальні ризики, пов'язані з лікуванням навіть у хворих з тяжким ХОЗЛ.

Лікування ХОЗЛ у хворих з серцевою недостатністю – лікується звичайно, немає доказів, що воно має лікуватись інакше за наявності СН. Це походить з результатів великих довготривалих досліджень у пацієнтів з серцевою недостатністю із супутнім ХОЗЛ^{195, 214, 482}. Обсерваційне дослідження виявило, що ризик смерті та госпіталізації збільшується серед пацієнтів з серцевою недостатністю, які лікувались бета-агоністами⁴⁹⁰, що, можливо, вказує на необхідність тісного спостереження за хворими із тяжкою серцевою недостатністю, які отримують таке лікування при ХОЗЛ.

Фібриляція передсердь – це найчастіша серцева аритмія і у пацієнтів з ХОЗЛ її розповсюдженість збільшена⁴⁹¹. ХОЗЛ та фібриляція передсердь викликають труднощі у клініцистів, тому що задишка та втрата працездатності – результат співіснування обох цих захворювань.

Лікування фібриляції передсердь у хворих ХОЗЛ: згідно з існуючими настановами з фібриляціями передсердь, немає доказів, що пацієнти з ХОЗЛ мають лікуватись інакше за наявності ФШ. Якщо застосовуються бета-блокатори, перевага надається селективним бета₁-блокаторам.

Лікування ХОЗЛ у хворих з фібриляцією шлуночків – як звичайно, однак, немає достовірних даних щодо застосування препаратів для лікування ХОЗЛ у хворих з фібриляцією шлуночків, оскільки вони зазвичай виключаються із клінічних досліджень. Існує клінічна думка, що потрібно з обережністю призначати високі дози β₂-агоністів, бо вони можуть створити труднощі при контролі ЧСС.

Артеріальна гіпертензія: схоже, найчастіша патологія при ХОЗЛ і має значення при прогнозі⁴⁷⁷. Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з ХОЗЛ виконується згідно з існуючими настановами, немає доказів, що вона має лікуватись інакше за наявності ХОЗЛ. Перевага надається селективним бета₁-блокаторам. Лікування ХОЗЛ у хворих з гіпертензією – як звичайно, немає доказів, що ХОЗЛ має лікуватись інакше за наявності гіпертензії.

Остеопороз: Одна з основних супутніх патологій у пацієнтів з ХОЗЛ^{135, 477}, часто гіподіагностується⁴⁹², асоціюється з поганим статусом здоров'я та прогнозом. Частіше спостерігається у хворих з емфіземою⁴⁹³, у хворих з пониженою вагою (зменшений ІМТ)⁴⁹⁴ та масою вільного жиру⁴⁹⁵.

Лікування остеопорозу у пацієнтів з ХОЗЛ – згідно з клінічними настановами з остеопорозу. Немає доказів, що остеопороз при наявності ХОЗЛ треба лікувати інакше. Лікування ХОЗЛ у пацієнтів з остеопорозом – ХОЗЛ лікується звичайно, немає доказів, що стабільний ХОЗЛ має лікуватись інакше у хворих з остеопорозом. Інгаляційний триамсінолон асоціюється з збільшенням втрати кісної маси (згідно результатів Lung Health Study II)⁴⁹⁶, тоді як в дослідженнях будесоніду (дослідження EUROSCOP)¹⁷⁵ та інгаляційного флютиказону (дослідження TORCH)²⁵⁰ подібні результати не були отримані. Зв'язок між інгаляційними кортикостероїдами та переломами був знайдений у фармакоепідеміологічних дослідженнях, однак ці дослідження не враховували тяжкість ХОЗЛ та загострення та їх лікування.

Системні кортикостероїди значно підвищують ризик остеопорозу, тому при можливості потрібно, уникати, повторних курсів системних кортикостероїдів при загостреннях ХОЗЛ.

Тривожність та депресія: Одні з найголовніших супутніх станів у пацієнтів з ХОЗЛ^{117, 497-499} та обидва асоціюються з поганим прогнозом, часто виникають в більш молодому віці, жінок, курців, при більш низькому ОФВ₁, кашлі, більш низькій якості життя (більш високий рахунок по опитувальнику госпіталю Св. Георгія), пов'язаній із захворюванням, наявності в анамнезі серцево-судинних захворювань^{117, 499}.

Лікування тривожності та депресії у пацієнтів з ХОЗЛ – обидва захворювання лікуються згідно з існуючими настановами, немає доказів, що вони мусять лікуватись інакше при наявності ХОЗЛ. Лікування ХОЗЛ при тривожності та депресії – немає доказів, що стабільний ХОЗЛ має лікуватись інакше. Потрібно підкреслити потенційний вплив пульмональної реабілітації, тому що окремі дослідження позитивно впливають на депресію в цілому⁵⁰¹.

Коментар робочої групи:

Згідно з оновленою Наставною з ведення миготливої аритмії (Guidelines for Management of Atrial Fibrillation 2010 and Focused Update (2012), ESC Clinical Practice Guidelines) слід уникати застосування пропранолу для відновлення нещодавнього пароксизму фібриляції передсердь серед пацієнтів, що страждають на тяжкий перебіг ХОЗЛ. Використання препаратів, що зменшують прояв бронхоспазму, особливо теофіліни та бета-агоністи можуть провокувати напади фібриляції передсердь (рівень доказу III C).

Антиаритмічне лікування показане всім хворим з фібриляцією передсердь, за виключенням тих випадків, коли хворий належить до низької групи ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень. Використання шкали CHADS₂ для стратифікації ризику дозволить виявити хворих високої групи ризику, яким обов'язковим є призначення антагоністу вітаміна К під контролем МНО (2-3) <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-afib-FT.pdf>.

ХОЗЛ часто супроводжується наявністю легеневої гіпертензії (ЛГ), яка зрештою може стати однією із причин cor pulmonale. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та лікування легеневої гіпертензії 2009 рекомендоване призначення таким пацієнтам інгібіторів фосфодіестерази-5 (рівень доказу IA) та антагоністів рецепторів ендотеліну (рівень доказу IA). Проте, призначення специфічної терапії проти ЛГ пацієнтам із ЛГ, що розвинулась внаслідок ХОЗЛ не рекомендоване (рівень доказу III C)

<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-PH-FT.pdf> (Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension 2011)

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Виявлення і лікування тривожності та депресій.

Фахівці охорони здоров'я повинні мати настороженість щодо депресій у пацієнтів з ХОЗЛ.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-------------|---|--------------------------|
| R103 | <p>Можливість наявності тривоги і депресії потрібно припускати у пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • з гіпоксією; • з наявністю важкого диспное; • у госпіталізованих в стаціонар з ХОЗЛ. | D |

Настанова NICE з лікування і ведення депресії у дорослих з хронічними фізичними проблемами із здоров'ям (жовтень 2009) оновлює рекомендації щодо лікування депресії у пацієнтів з ХОЗЛ.

Це зауваження до рекомендацій акцентує увагу на пропозиції психологічних і психосоціальних втручань перш ніж призначати антидепресанти.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Рак легені часто спостерігається у пацієнтів з ХОЗЛ, вважається найчастішою причиною смерті пацієнтів з легким ХОЗЛ²¹⁷.

Лікування – згідно з існуючими настановами, немає доказів, що рак легенів у пацієнтів з ХОЗЛ має лікуватись інакше. Однак, часто знижена функція легенів при ХОЗЛ може бути фактором, що обмежує можливість хірургічного втручання при раку.

Лікування ХОЗЛ у хворих на рак – звичайне, немає доказів, що стабільний ХОЗЛ має лікуватись інакше у хворих на рак.

Інфекції: тяжкі інфекції, зокрема респіраторні, часто спостерігаються у пацієнтів з ХОЗЛ⁵⁰³. Лікування інфекцій у пацієнтів з ХОЗЛ – макроліди збільшують концентрацію теofilіну в сироватці крові. Крім цього, немає доказів, що інфекції мають лікуватись інакше, ніж звичайно. Однак, повторні курси антибіотиків при загостреннях можуть збільшувати ризик виникнення антибіотико-резистентних штамів та сприяти поширенню важких інфекцій.

Лікування ХОЗЛ у хворих з інфекціями Відсутні докази, що стабільний перебіг ХОЗЛ має лікуватись інакше, ніж звичайно. Якщо у хворих, які приймають інгаляційні кортикостероїди розвиваються повторні пневмонії, прийом цих препаратів має бути припинений, щоб з'ясувати, чи є ці препарати причиною пневмонії.

Метаболічний синдром та цукровий діабет часті у пацієнтів з ХОЗЛ, можуть погіршувати прогноз¹⁴².

Лікування цукрового діабету у хворих ХОЗЛ – згідно з прийнятими настановами, немає доказів, що він має лікуватись інакше. Однак, у хворих з тяжким ХОЗЛ не рекомендується зменшення індексу маси тіла нижче 21 кг/м².

Лікування ХОЗЛ у хворих на цукровий діабет – відсутні докази щодо інакшого лікування, ніж звичайно.

1.2.8. Пульмональна(легенева) реабілітація

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Основна мета пульмональної реабілітації – зменшити симптоми, покращити якість життя, фізичну та емоціональну участь у повсякденній активності^{313, 314}. Пульмональна реабілітація

охоплює коло непульмональних проблем, на які не спрямована медикаментозна терапія ХОЗЛ, включаючи непереносимість фізичних навантажень, відносна соціальна ізоляція, погіршення ментального статусу (особливо депресія), виснаження м'язів, втрата ваги. Пульмональна реабілітація уважно досліджувалась у великій кількості клінічних досліджень і було доведено, що вона збільшує поріг пікового навантаження, пік споживання кисню та час витривалості³¹⁵. Покращення визначалось при проведенні програм в амбулаторних умовах, в стаціонарних, та вдома^{315, 316}, вибір місця проведення залежить від вартості та доступності цього методу. Позитивні моменти пульмональної реабілітації:

- Покращує переносимість фізичних навантажень (Доказовість А);
- Зменшує інтенсивність відчуття задишки (Доказовість А) ;
- Покращує якість життя (Доказовість А) ;
- Зменшує кількість госпіталізацій та днів, проведених в стаціонарі (Доказовість А) ;
- Зменшує тривогу та депресію, які пов'язані з ХОЗЛ (Доказовість А) ;
- Силові тривалі вправи верхніх кінцівок покращує їх функціонування (Доказовість В) ;
- Під час тренувань покращується самопочуття (Доказовість І) ;
- Покращує виживаність (Доказовість С) ;
- Покращується функція дихальних м'язів (Доказовість С) ;
- Покращує одужання після госпіталізації через загострення (Доказовість В) ;
- Покращує ефект бронхолітиків довготривалої дії (Доказовість В).

Мінімальна тривалість ефективних реабілітаційних програм 6 тижнів, чим довше триває програма, тим більш ефективний результат³²¹⁻³²³. Однак, ще немає програм, які підтримують ефект довгий час³²⁴.

Пульмональна реабілітація визначається, як мультидисциплінарна програма ведення пацієнтів з хронічною респіраторною недостатністю, яка розробляється індивідуально для кожного пацієнта, і її метою є оптимізація функціонального і соціального статусу пацієнта.

Популярність пульмональної реабілітації збільшується і, вона є ефективною у хворих із помірним – тяжким ХОЗЛ. Мета її – попередити погіршення фізичного стану та надати хворому допомогу справлятися з хворобою. Більшість програм проводяться в умовах стаціонару та містять індивідуальні тренувальні програми та освітні бесіди.

Компоненти реабілітаційних програм різні, але всеохоплюючі програми вміщують фізичні тренування, припинення паління, поради щодо харчування та освіту хворих.

Фізичне тренування. Переносимість фізичного навантаження може бути оцінена за допомогою як велоергометра, так і тредміла при дослідженні різних фізіологічних параметрів, включаючи максимальне споживання кисню, максимальну частоту серцевих скорочень і максимальну виконану роботу. Менш складний підхід – використання тесту з 6-хвилинною ходьбою. Шатл-тест з ходьбою є компромісом між простим тестом – надає більш повну інформацію, ніж тест з 6-хвилинною ходьбою, та складним – більш простий у виконанні, ніж тредміл тест¹⁵³.

Фізичні тренування різні за частотою (від щоденних до одного разу на тиждень), тривалістю (від 10 до 45 хвилин за тренування, інтенсивністю (від 50 % піку споживання кисню (VO₂max) до максимально переносимого²⁵³). Оптимальна тривалість фізичних тренувань не досліджувалась в РКД, але більшість досліджень із менш ніж 28 тренуваннями показали гірший результат порівняно із більш тривалими тренуваннями³²⁷. В практиці тривалість залежить від доступних ресурсів і зазвичай коливається від 4 до 10 тижнів, більш тривалі програми дають кращий ефект ніж короткі³¹⁸.

В багатьох програмах, особливо при простій ходьбі по коридору, пацієнтам пропонується ходити із максимальною швидкістю, обмеженням якої є поява симптомів, відпочинок і продовження ходьби тривають поки не мине 20 хвилин тренування. При можливості, перевагу має тренування на витривалість на рівні 60-80 % обмеженого симптомами максимум навантаження. Тренування на витривалість можуть бути постійно тривалі або з інтервалами. В останніх пацієнти виконують також загальну роботу, але поділену на короткі періоди високо інтенсивних тренувань, які корисні, коли проведення тренування обмежене іншими супутніми захворюваннями^{328, 329}. Застосування простої ходьби із допомогою колеса може збільшити

дистанцію ходьби та зменшити задишку у пацієнтів з ХОЗЛ із тяжкою інвалідністю³³⁰⁻³³². Інші підходи для покращення результату – застосування кисню під час тренування³³³, вдихання гелієвої суміші³³⁴, або інші – на даний час досліджуються.

Тяжкість задишки – стратифікація інтенсивності задишки за шкалою мМКД може бути корисною для визначення хворих, у яких буде найбільш вірогідна, добра відповідь на реабілітаційні програми. Хворі із 4 ступенем можуть не відчувати покращення (Доказовість В).

Навчання хворих – більшість реабілітаційних програм містить освіту хворих. Темі для обговорення: припинення паління, базова інформація про ХОЗЛ, загальні підходи до терапії та специфічні аспекти медикаментозного лікування, навички самолікування, стратегії щодо мінімізації задишки, поради щодо того, коли звертатись за допомогою, самостереження і поведінка при загостреннях, тощо. Інтенсивність і вміст програм залежать від тяжкості захворювання. Дослідження показали, що навчання хворих самостійно не покращує переносимість фізичних навантажень або функцію легенів³⁵⁴⁻³⁵⁷, але може грати роль в покращенні навичок, можливості справлятися з захворюванням, статусу здоров'я³⁵⁸. Ці параметри зазвичай не досліджуються в клінічних дослідженнях, але можуть мати найважливіше значення, коли фармакологічне втручання не приводить до покращення функції легенів.

Оцінка та подальше спостереження: початкова та кінцева оцінка кожного учасника реабілітаційної програми має проводитись для кількісного визначення індивідуальної користі і цілі для покращення. Оцінка має вміщувати:

- Детальний анамнез та фізикальний огляд;
- Постбронхолітичну спірометрію;
- Оцінку здатності переносити фізичне навантаження;
- Оцінку статусу здоров'я та вираженості задишки (ТОХ, мМКД);
- Оцінку сили дихальної мускулатури та верхніх кінцівок (квадрицепса) у хворих, в кого є виснаження м'язів.

Перші два дослідження важливі для початкової оцінки чи підходить хворий для програми та вихідного рівня, та не мають користі для оцінки наприкінці програми. Останні три проводяться на початку і в кінці програми. Для оцінки статусу здоров'я розроблені декілька опитувальників, серед них є і специфічні для пацієнтів з ХОЗЛ (опитувальник Хронічних респіраторних захворювань²³⁶, госпіталю св. Георгія³⁴², тест оцінки ХОЗЛ⁴²⁴). Статус здоров'я також можна оцінити за допомогою загальних опитувальників – Коротка форма дослідження медичних наслідків (SF36)³⁴³, щоб порівняти якість життя при різних захворюваннях. Для покращення виявлення та лікування тривоги та депресії застосовуються Шкала госпітальної тривоги та депресії (HADS)³⁴⁴, Опитувальник пацієнтів з виявлення ментальних порушень на первинному рівні медичної допомоги (PRIME-MD)³⁴⁵.

Поради щодо харчування: Стан харчування важливий фактор для симптомів, інвалідності та прогнозу ХОЗЛ, як надлишок, так і нестача ваги є проблемою³¹³. Приблизно 25 % хворих із ступенем порушень GOLD 2 – 4 мають зменшені ІМТ та маси вільного жиру.

Докази, отримані на сьогодні, свідчать, що тільки харчові добавки можуть не бути повноцінною стратегією. Збільшене поглинання калорій найкращим чином поєднуються з тренувальними режимами, які мають неспецифічну анаболічну дію, є певні докази, що це допомагає навіть пацієнтам без тяжкого харчового виснаження³⁵⁰. Харчова підтримка (наприклад, креатин) не посилює істотний тренувальний ефект мультидисциплінарної пульмональної реабілітації у пацієнтів з ХОЗЛ³⁵¹. Анаболічні стероїди у пацієнтів з ХОЗЛ із зниженою вагою збільшують масу тіла та м'язову масу, але мають незначний або жодного ефекту на толерантність до фізичного навантаження^{352, 353}.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|--------------------|
| Пульмональна реабілітація приводить до статистично істотних і клінічно | Ia |

| | |
|---|---------|
| значущих поліпшень якості життя та витривалості при фізичних навантаженнях ³⁵¹ . | |
| Пульмональна реабілітація зменшує задишку ^{350,351} . | IV & Ia |
| Пацієнти, які пройшли реабілітацію, проводили в лікарні під час загострення меншу кількість днів порівняно з групою контролю (10.4 днів проти 21.0 дня відповідно, $p=0.022$) ³⁵⁴ . | Ib |

Таблиця 10. Програми легеневої реабілітації, що пропонуються пацієнтам з ХОЗЛ після загострення, у світовій практиці

| Включені випробування | Тривалість | № | Деталі реабілітації |
|--------------------------------|------------|----|---|
| Behnke 2000 ^{370,371} | 18 місяців | 26 | Стационарна реабілітація, що складається з вправ на витривалість (ходьба – 5 сеансів на день) протягом 10 днів; супроводжується амбулаторною реабілітацією протягом 6 місяців – базові вправи на витривалість (ходьба – 3 сеанси на день). |
| Kirsten 1998 ³⁷² | 11 днів | 29 | Стационарна реабілітація починається через 6-8 днів після стабілізації стану пацієнта. Стационарна реабілітація складається з навчання виконувати програму (ходьба 5 сеансів на день та 6 тестів MWD) щодня протягом 10 днів. |
| Nava 1998 ³⁷³ | 6 тижнів | 80 | Стационарна реабілітація починається через 2-5 днів після визнання пацієнта клінічно стабільним. Стационарна реабілітація складається з двох щоденних сеансів навчання з прогресуючим навантаженням та навчання вправам. Повна тривалість перебування під контролем 33.2 дні проти реабілітації 38.1 день. |
| Eaton 2009 ³⁶⁸ | 3 місяці | 97 | Стационарна реабілітація складається з вправ і заохочень пацієнтів до тренувань протягом 30 хв/день, яка потім супроводжується амбулаторною реабілітацією. Амбулаторна реабілітація складається з контрольованого навчання вправам плюс навчання в лікарні базовій амбулаторній програмі, двічі на тиждень протягом 8 тижнів. |
| Mann 2004 ³⁷⁴ | 3 місяці | 42 | Амбулаторна реабілітація починається протягом 10 днів після виписки з лікарні та складається з 8-тижневої програми реабілітації по 2 заняття на тиждень навчанням вправам та заохочення до виконання домашніх базових вправ протягом 20 хв./день. |
| Murphy 2005 ³⁷⁵ | 6 місяців | 26 | Амбулаторна реабілітація починається відразу після виписки з лікарні і складається з контрольованих сеансів двічі на тиждень плюс вправи вдома протягом 6 тижнів. |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|---|-----------------------------|
| U11 | НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 11 (U11) ОНОВЛЕННЯ 2010 Р. Пульмональна реабілітація повинна бути доступною для всіх пацієнтів з ХОЗЛ (див. R84) включаючи тих, хто був госпіталізований у зв'язку із її загостренням протягом останнього часу | |
| R84 | Пульмональна реабілітація повинна проводитися всім пацієнтам, які самі пов'язують свій стан з ХОЗЛ (зазвичай ступінь МДК 3 і вище). Пульмональна реабілітація не придатна для пацієнтів, які не в змозі ходити, мають нестабільну стенокардію або, які недавно перенесли інфаркт міокарду. | D |
| R85 | Для більшої ефективності програм пульмональної реабілітації і підвищення їх адекватності вони повинні реалізовуватися у відповідний для пацієнтів час і в досяжних для них місцях, а також повинні бути доступні людям з обмеженими можливостями – інвалідам. Місця мають бути доступні в межах прийняттого часу від направлення. | D |
| R86 | Програми пульмональної реабілітації повинні мати багатокомпонентну, мультидисциплінарну дію, що базується на індивідуальних потребах пацієнта. Процес реабілітації повинен включати програму фізичних тренувань, ознайомлення з суттю захворювання, харчове, психологічне і поведінкове втручання. | A |
| R87 | Пацієнти повинні бути обізнаними щодо переваг пульмональної реабілітації і зацікавлені в її застосуванні. | D |

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за необхідне доповнити рекомендації відносно пульмональної реабілітації даними, щодо санаторно-курортного лікування хворих на ХОЗЛ.

В країнах ЄС та США санаторно-курортне лікування не входить до переліку медичних послуг, які надає система охорони здоров'я, тому наукові оцінки та дослідження впливу санаторно-курортного лікування на здоров'я організму в цих країнах відсутні. Базуючись на аналізі публікацій, наведених у списку літератури, яка була використана робочою групою для адаптації настанови, та особистим клінічним досвідом спеціалістів з санаторно-курортного лікування вважаємо за необхідне додати наступний фрагмент.

Одним із шляхів реалізації легеневої реабілітації для хворих із стабільним перебігом ХОЗЛ є санаторно-курортне лікування.

Головними ефектами санаторно-курортного лікування ХОЗЛ є:

- зменшення (усунення) етіологічних впливів та факторів ризику;
- тренування адаптаційно-приспосувальницького потенціалу організму, імунокомпонентних та стреслімітуючих систем;
- зменшення явищ запалення в дихальних шляхах;
- зменшення обструкції та покращення дренажної функції бронхів;
- покращення функції зовнішнього дихання та толерантності до фізичного навантаження;
- корекція вегетативних зрушень;
- зменшення частоти та тривалості загострень;
- покращення працездатності та якості життя.

Результативність санаторно-курортного лікування пацієнтів з ХОЗЛ, в першу чергу залежить від правильного санаторно-курортного відбору. Санаторно-курортний відбір

передбачає відповідний медичний відбір (оцінку загального стану, даних функціональних, клініко-інструментальних, лабораторних досліджень, даних клінічного перебігу, стадії ХОЗЛ та ступеню важкості, наявності супутньої патології тощо) та добір конкретного санаторно-курортного закладу, реабілітація в якому буде для хворого найбільш ефективною. Санаторно-курортний відбір зазвичай здійснюється санаторно-відбірною комісією дільничних поліклінік, керуючись показаннями та протипоказаннями щодо санаторно-курортного лікування (**Хвороби системи дихання // Показання та протипоказання щодо санаторно-курортного лікування в санаторіях закритого акціонерного товариства «Укрпроффоздоровниця» : Довідник. -Київ, 2003.-с.57-60.**).

Внаслідок проходження пацієнтами санаторно-відбірної комісії йому надається санаторно-курортна карта (форма 072-У).

Загальноприйнятим показником для оцінки ступеню обструкції у пацієнтів з ХОЗЛ, а відтак й ступеню важкості захворювання вважається об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) після бронходилаттації (GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, revised 2008 <http://www.goldcopd.org/>).

Санаторно-курортне лікування призначають пацієнтам з ХОЗЛ I-II стадії із стабільним перебігом лише у фазі повної та неповної ремісії без значних порушень вентиляційної функції, без бронхоектазів, що супроводжуються виділенням великої кількості мокротиння, з легеневою недостатністю не вище за II ступінь. Пацієнти з ХОЗЛ з легеневою недостатністю (ЛН) I ступеню направляються у кліматичні курорти, які розташовані в зоні лісів та приморських берегів, а пацієнти з II ступенем ЛН - у місцеві санаторно-курортні заклади (Червинская А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких /А.В.Червинская// Физиотерапия: национальное руководство / под ред.Г.Н.Пономаренко. - м., 2009. - с.384-388.). Обмеженими слід вважати показання до санаторно-курортного лікування пацієнтів з ХОЗЛ у холодний період року або період різких коливань метеофакторів на курорті. Найбільш рекомендованими є кліматолікувальні курорти південного берегу Криму.

Пацієнтам, що прибувають на санаторно-курортне лікування рекомендовано перед призначенням комплексу лікування доцільно виконати спірометрію, ЕКГ, загальний аналіз крові та за необхідності рентгенологічне дослідження.

На сьогодні в Україні використовуються такі методи санаторно-курортного лікування як кліматолікування, фізіотерапевтичні методи, лікувальна фізична культура та лікувальний масаж.

Кліматолікування — використання метеорологічних факторів, кліматичних та погодних умов той чи іншої місцевості у лікувальних та профілактичних цілях. Взаємодія з зовнішнім середовищем та пристосування до його умов має позитивний вплив на процеси обміну речовин, окислювальні процеси, терморегуляцію організму тощо. При цьому формування відповідних реакцій здійснюється на усіх рівнях структурно-функціональної організації організму (Физиотерапия и курортология /Под. ред. В. М. Боголюбова: Бином, Москва, Кн. 2 - 2008. — 311 с.). При легкому перебігу патологічного процесу можливо направляти пацієнтів з ХОЗЛ на курорти різного типу незалежно від їх географічного розташування. Степовий клімат рекомендують для лікування хворих з бронхореєю при задовільному стані компенсаторних механізмів, при проявах астеничного синдрому рекомендований лісовий клімат. Курортне лікування на узбережжі Чорного та Азовського морів у теплий період року ефективно для хворих з незавершеним запальним процесом при належності легеневої гіпертензії, наявності дискринії□, сухості слизової оболонки бронхів

Виділяють умовно такі види кліматотерапії — аеротерапію, геліотерапію, таласотерапію та ін. Геліотерапія - лікувальний вплив променевої енергії сонячного випромінювання. Таласотерапія - купання в морі або інших відкритих водоймищах, сприяє закалюванню, тренуванню терморегуляції. Аеротерапія - метод природної оксигенотерапії, який здійснюється через прогулянки, повітряні ванни, перебування в кліматопавільйонах, сон біля моря.

До фізіотерапевтичних методів відносяться: інтервальні гіпоксичні тренування (ІГТ), спелеотерапія (галотерапія), галоаерозольотерапія, вуглекислі ванни, пелюдолікування

(лікувальні грязі), хлоридні-натрієві ванни, магнітоterapia низькочастотна, лікарський електрофорез, лазеротерапія (ЛТ), діадинамотерапія, ампліпульстерапія тощо.

Інтервальні гіпоксичні тренування (ІГТ) (або переривчаста гіпоксична терапія) — метод, заснований на перебудові діяльності дихальної, серцево-судинної та нервової системи у відповідь на мінливу концентрацію кисню у повітряній суміші що вдихують, за умов нормального атмосферного тиску. ІГТ знижує середнє число загострень ХОЗЛ за рік з $2,68 \pm 0,12$ до $1,1 \pm 0,06$ ($p < 0,01$) (Юсупталієва М.М. Нормобарическая гипоксически гиперкапническая стимуляция при ХОЗЛ на курорте / М.М. Юсупталієва, В.М. Савченко, С.И. Ковальчук // Физиотерапевт — 2011. — №. — С.14 - 15. ІГТ призначають пацієнтам з ХОЗЛ для зниження реактивності бронхіальних рецепторів, зниження активності запального процесу у бронхах, стимуляції мукоциліарного кліренсу для поліпшення відходження мокротини незалежно від фази захворювання.

Галотерапія — метод лікування з перебуванням у штучно створеному мікрокліматі соляних печер, призначають при ХОЗЛ I-III ступеня, у стані ремісії

Вуглекислі ванни (ВВ) — лікувальне зовнішнє подразнення теплових рецепторів шкіри бульбашками вуглекислого газу, що мають $T 12 - 13^{\circ}\text{C}$ при $T^{\circ}\text{C}$ води (до $32 - 33^{\circ}\text{C}$), сприяє поліпшенню клінічного перебігу ХОЗЛ I-II ступеню важкості. Хлоридно-натрієві ванни показані пацієнтам з ХОЗЛ з проявами млявоплинного запалення і в фазі ремісії процесу.

Індивідуальний відбір пацієнтів з ХОЗЛ на щоденну пелоїдотерапію поліпшує результати лікування, підсилює редукцію клінічної симптоматики, поліпшує стан системи імунітету, скорочує строки санаторно-курортного лікування на 6-8 днів без зниження ефективності і зриву адаптаційних можливостей пацієнта. (Математическое прогнозирование эффективности пелоидотерапии у больных хроническим бронхитом и обструктивной болезнью легких / Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, И.Н. Смирнова, В.Б. Хон // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 2012. — № 1. — С. 9 — 13)

Магнітоterapia низькочастотна - лікувальне застосування магнітної складової змінного електромагнітного поля низької частоти Терапію низькочастотним змінним магнітним полем у переривчастому режимі, доцільно застосовувати у пацієнтів з супутніми захворюваннями серцево-судинної системи, слабких, похилого віку.

Лазеротерапія (ЛТ) — лікувальне застосування низькоінтенсивного лазерного випромінювання, доцільно самостійно застосовувати у фазі неповної ремісії та при незначних порушеннях показників імунітету. Виділяють такі види ЛТ: неінвазивна магніто-лазеротерапія (НМЛТ), лазеропунктура низькоінтенсивним лазером, низькоінтенсивне гелій-неонове лазерне випромінювання, інвазивна ЛТ.

Діадинамотерапія, ампліпульстерапія — методи лікувального впливу на організм діадинамічними або синусоїдальними модульованими імпульсними струмами (СМТ). Показана пацієнтам з ХОЗЛ у фазі стійкої ремісії або нестійкої ремісії, протипоказаннями для призначення є пневмоклероз, емфізема легень.

1.2.9 Вакцинація і противірусна терапія.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Протигрипозна вакцинація може зменшувати тяжкість таких захворювань, як інфекції нижніх дихальних шляхів, що потребують госпіталізації²⁶⁷, та знижувати смертність у хворих на ХОЗЛ²⁶⁸⁻²⁷⁰ (Доказовість А).

Рекомендується вакцина, що містить вбиті або живі, інактивовані віруси²⁷¹, оскільки вона більш ефективна у пацієнтів з ХОЗЛ похилого віку²⁷². Штами корегуються щороку, щоб була адекватна ефективність, та призначаються 1 раз на рік щороку²⁷³. Пневмококова вакцинація рекомендується пацієнтам з ХОЗЛ у віці старше 65 років, а також у молодих пацієнтів при наявності у них значних супутніх захворювань (наприклад, захворювань серцево-судинної системи²⁷⁴⁻²⁷⁶). Також пневмококова вакцина зменшує виникнення негоспітальної пневмонії у хворих у віці молодше 65 років при $\text{ОФВ}_1 < 40\%$ від належних²⁷⁷ (Доказовість В).

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

У настанові також наголошується, що занамівір повинен застосовуватися з обережністю у пацієнтів з ХОЗЛ через ризик бронхоспазму. Якщо пацієнтам з ХОЗЛ призначений занамівір, вони повинні бути обізнаними про можливість прояву цього ускладнення. Їм необхідно мати при собі швидкодіючий бронходилататор.

Коментар робочої групи:

Комітет прийшов до висновку, що занамівір і озельтамівір, рекомендовані для лікування дорослих групи ризику, які мають грипозподібний стан і можуть почати терапію протягом 48 годин з моменту виникнення симптомів»

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|---|--------------------------|
| R88 | Пневмококова і антигрипозна вакцини повинні пропонуватися всім пацієнтам з ХОЗЛ, згідно з рекомендаціями МОЗ. | HSC |

1.2.10 Хірургічне лікування.

Операція на легенях.

Булектомія, хірургічне зменшення об'єму легенів та їх пересадка використовувалися для лікування пацієнтів з ХОЗЛ. Булектомія вимагає видалення великої ділянки булли, яка призводить до пошкодження навколишньої тканини легень. Хірургічне лікування ставить за мету зменшити задишку, видаляючи області погано функціонуючої ділянки легень, таким чином зменшуючи внутрішньогрудний об'єм.

Хірургічне лікування і трансплантацію розглядають при прогресуванні хвороби, яка не піддається медикаментозному лікуванню, і для таких пацієнтів життєво необхідна.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-----|---|--------------------------|
| R90 | Пацієнти із задишкою, які мають єдину велику булу, виявлену при комп'ютерній томографії і ОФВ ₁ менше ніж 50 % від належного, повинні бути направлені в спеціалізований стаціонар для вирішення питання про булектомію. | C |
| R91 | Пацієнти з важким ХОЗЛ, у яких продовжує зберігатися задишка і є істотне обмеження їх повсякденної активності при адекватній медикаментозній терапії (включаючи реабілітацію), повинні бути направлені в спеціалізовані центри для вирішення питання резекції частини легень, якщо виконуються наступні умови: <ul style="list-style-type: none"> • ОФВ₁ більше ніж 20 % від належного; • РаСО₂ менше ніж 7,3 kPa; • емфізема, що розповсюджується на верхню частку легенів; • TLCO більше ніж 20 % від розрахункового. | A |

| | | |
|------------|--|----------|
| R92 | <p>Пацієнти з важкими проявами ХОЗЛ та вираженою задишкою і значним обмеженням їх щоденної діяльності при максимальній терапії повинні розглядатися як кандидати для пересадки легень з урахуванням супутньої патології і місцевих хірургічних протоколів.</p> <p>При цьому необхідно враховувати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вік; • ОФВ₁; • РаСО₂; • гомогенний розподіл емфіземи за даними комп'ютерної томографії; • наростаючу легенеvu гіпертензію з прогресивним погіршенням. | С |
|------------|--|----------|

1.2.11 Альфа-1 антитрипсин замісна терапія

Дефіцит альфа-1 антитрипсину є рідкісною причиною ХОЗЛ, складаючи приблизно 2 % випадків.

Зараз рекомбінантний альфа-1 антитрипсин доступний для замісної терапії і може пропонуватися для лікування пацієнтів з дефіцитом альфа-1 антитрипсину.

При аналізі досліджень не виявлена достовірно доведена ефективність проведення замісної терапії альфа-1 антитрипсином, при тому, що дослідження були проведені, але результати не представлені як докази через методичні обмеження⁴⁰⁰⁻⁴⁰².

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------------|--|--------------------------|
| R93 | Альфа-1 антитрипсин замісна терапія не рекомендована при лікуванні пацієнтів з дефіцитом альфа-1 антитрипсину. | D |

1.2.12 Комплексне лікування

Лікарі, медичні сестри, фізіотерапевти і фармацевти є членами мультидисциплінарної команди лікування пацієнтів з ХОЗЛ. При тяжкому ХОЗЛ мультидисциплінарна команда також включатиме: лікаря-дієтолога, підготовленого фахівця з психічного здоров'я, медсестру з поведінкової терапії, соціального працівника, клінічного психолога або психіатра.

Комплексний підхід має на увазі, що різноманітні лікувальні заходи для пацієнтів з ХОЗЛ можуть бути проведені фахівцями різних спеціальностей. Деякі з цих заходів може бути виконано в клініці або амбулаторно, але за певних обставин пацієнтові може знадобитися консультація в спеціалізованому відділенні, наприклад, у пульмонологічному відділенні, наприклад фізіотерапія.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------------|---|--------------------------|
| R99 | Лікування ХОЗЛ повинне бути призначено мультидисциплінарною командою. | D |

| | | |
|-------------|--|----------|
| R100 | <p>Діяльність мультидисциплінарної команди повинні визначати наступні функції:</p> <ul style="list-style-type: none"> • огляд пацієнтів, який включає проведення спірометрії, оцінку потреби в кисневій терапії, допоміжних засобах для оптимізації повсякденного життя і відповідних засобах інгаляційної терапії; • лікування пацієнтів, включаючи НІВ, пульмонологічну реабілітацію, госпіталь вдома / схеми ранньої виписки, проведення паліативного лікування, виявлення і лікування тривоги і депресії, навчання пацієнтів методам релаксації, рекомендації щодо дієти, фізичних вправ, соціального забезпечення і подорожей; • консультування пацієнтів з питань проведення самолікування; • виявлення пацієнтів з високим ризиком загострень і обмеженням активності, спостереження за ними з метою профілактики; • консультування пацієнтів щодо застосування фізичних вправ; • освітні програми для пацієнтів і професійних медичних працівників. | D |
|-------------|--|----------|

Середній медичний персонал з респіраторних захворювань

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-------------|---|--------------------------|
| R101 | Рекомендується, щоб середні медичні працівники з респіраторних захворювань були частиною мультидисциплінарної команди ХОЗЛ. | D |

Фізіотерапія.

Респіраторна фізіотерапія – спеціалізована область лікування і має три головні мети:

- допомогти зменшити утруднення дихання пов'язаного з респіраторним захворюванням;
- допомогти відновити максимальне функціонування пацієнтів;
- допомогти зменшити слабкість периферичної і дихальної мускулатури.

Методики, що застосовуються для зменшення інтенсивності роботи дихального апарату, наприклад, контроль дихання в спокійному стані в позиції, яка б дозволила максимізувати функцію дихальних м'язів та збільшити переміщення діафрагми. При хронічній астмі застосування діафрагмального дихання спричиняє значний вплив на якість життя, пов'язану із захворюванням⁴⁰³. Видихання скрізь стиснуті губи може бути ефективним в зменшенні задишки, хоча отримані дані обмежені.

Фізіотерапевтичні методики лікування задишки можуть містити техніки покращення кліренсу харкотиння. Часто застосовується активний цикл дихання, коли форсований видих стимулює відкашлювання. Виявлено, що технологія форсованого видиху покращує транспорт слизу в периферійних відділах у хворих з нормальною або підвищеною еластичною віддачею. Якщо секрет, який накопичується в базальних відділах, в'язкий, покращити відходження харкотиння може допомогти дренаж з мануальною перкусією.

Основним методом респіраторної фізіотерапії є створення позитивного тиску на видиху.

Позитивний тиск на видиху дозволяє збільшити відходження харкотиння. Застосовують спеціальну маску, яка міцно закриває рот і ніс. Вдих і видих відбуваються через спеціальний клапан, що дозволяє встановити на видиху будь-який опір. Тиск, що виникає при цьому (позитивний тиск на видиху або позитивний тиск в кінці видиху) можна побачити на манометрі.

При цьому розширюються дихальні шляхи під час видиху або попереджує розвиток бронхіального колапсу при нестабільному стані.

Розтягування дихальних шляхів призводить до посиленого відриву слизу від бронхіальної стінки. Як правило, цей метод застосовують 2-3 рази на день по 15 хвилин. Дуже сприятливо діє PEP-маска в комбінації з аерозолем. Промисловість пропонує спеціальні системи, в яких поєднується інгаляція і видих з тиском в кінці. Наприклад, дихальний тренажер PEP 2, VRP-2 (PARI, Німеччина) [207]

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-------------|--|--------------------------|
| R102 | Якщо пацієнти мають надмірне виділення харкотиння, вони повинні бути навчені: <ul style="list-style-type: none"> • використанню дихальних масок з позитивним тиском; • використанню дихальних тренажерів. | B D |

Дієта в лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ

Багато пацієнтів з ХОЗЛ втрачають вагу внаслідок зменшення вживання їжі через задишку, порушення всмоктування як результату гіпоксії та збільшення витрат енергії в стані спокою внаслідок збільшення роботи дихання⁴³². Механізм цього залишається неясним, можливо, це пов'язано з системним впливом цитокінів, зокрема фактору некрозу пухлин- α ⁴³³.

Наслідки втрати ваги викликали певний інтерес, зокрема, чи є втрата ваги незалежним предиктором результату, та чи ефективні втручання щодо збільшення впливу ваги на результат захворювання.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-------------|--|--------------------------|
| R107 | Необхідно обчислити індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнтів з ХОЗЛ: <ul style="list-style-type: none"> • Нормальний діапазон для ІМТ - більше 20, але менш ніж 25⁴⁵¹; • Якщо ІМТ не відповідає показникам норми (високий або низький), або змінюється, пацієнт повинен бути направлений на консультацію до дієтолога; • Якщо ІМТ має низький рівень, пацієнтам необхідно провести корекцію харчування, рекомендувати збільшення споживання калорій і по можливості здійснювати фізичні вправи. | D |
| R108 | У пацієнтів похилого віку необхідно звернути увагу на зміну ваги, особливо якщо коливання більше ніж 3 кг. | D |

Паліативне лікування

Паліативне лікування – активна всебічна турбота про пацієнтів та їх родини мультидисциплінарною командою у випадку, коли хвороба пацієнта більше не реагує на призначене лікування. Така тактика подібна, хоча і відрізняється від термінального лікування. Хоча традиційне паліативне лікування пов'язано з раком, зараз все більше і більше визначається його важливість для пацієнтів, які вмирають від неракових хвороб, включаючи ХОЗЛ.

Ведення важкого ХОЗЛ має великий паліативний елемент і зосереджується на оптимізації контролю і якості життя.

Принципи паліативного лікування сприяють відкритому спілкуванню між лікарем і пацієнтом, який включає доступ до інформації про діагноз і відповідний прогноз.

| | |
|--|---|
| Інтерес пацієнтів до Попередніх розпоряджень 89 % пацієнтів заявили, що більше цікавитимуться вивченням Попередніх розпоряджень, 69 % хотіли більше дізнатися про особливості інтубації і механічної вентиляції | Ш |
| Дискусії доктора і пацієнта про проблеми кінця життя 99 % пацієнтів повідомили, що вважають прийнятним обговорення з лікарем Попередніх розпоряджень, прийнятність інтубації і механічної вентиляції, тільки 19 % вже мали обговорення Попередніх розпоряджень з лікарями і лише 15 % мали дискусію про втручання для підтримки життя | |
| Думка пацієнтів була розділена 50:50 щодо того, чи думали пацієнти про те, кому повинна належати ініціатива почати дискусію про Попередні розпорядження (лікарі повинні почати обговорення чи чекати, доки це питання буде підняте пацієнтами). Проте дані показали, що очікування лікарем початку обговорення було неефективною стратегією; з 20 пацієнтів, у яких вже були дискусії про Попередні розпорядження, 19 з них почали ці обговорення самостійно | Ш |
| Інтерес пацієнтів до прийняття рішень Більшість пацієнтів хотіли брати активну участь в ухваленні рішення про підтримку життя. У разі госпіталізації з серйозним захворюванням 72 % заявили, що хочуть самостійно вирішувати питання про підтримку життя | Ш |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|---|--------------------------|
| R109 | У пацієнтів з термінальною стадією ХОЗЛ можуть бути використані опіоїди для полегшення страждань, якщо вони не реагують на іншу терапію. | D |
| R110 | Для пацієнтів з термінальною стадією ХОЗЛ, які не реагують на іншу терапію, також можуть використовуватися, у разі необхідності, бензодіазепіни та трициклічні антидепресанти, транквілізатори і кисень. | D |
| R111 | Пацієнти з термінальною стадією ХОЗЛ, члени їх родин і особи, які здійснюють догляд, повинні мати доступ до цілого ряду послуг, що надаються мультидисциплінарними паліативними командами підтримки, включаючи приміщення в хоспісах. | D |

Оцінка щодо працетерапії

Працетерапія може стосуватися всього спектру ХОЗЛ, включаючи:

- у недавно діагностованих пацієнтів;
- під час загострень;
- під час легеневої реабілітації;
- як частина паліативного лікування.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|---|--------------------------|
| R112 | Пацієнти необхідно регулярно опитувати про можливість здійснювати повсякденну діяльність та інтенсивність задишк, яку вони мають під час цієї діяльності. | D |
| R113 | Клініцисти, які працюють з пацієнтами, які страждають на | D |

| | | |
|--|--|--|
| | ХОЗЛ, повинні оцінити їх можливості щодо виконання трудової діяльності, використовуючи валідні інструменти. | |
|--|--|--|

Соціальні послуги

Пацієнти, які страждають на тяжку форму ХОЗЛ мають право на отримання пільг для осіб, які не можуть працювати, і пільги на додаткові витрати з інвалідності. Так само пацієнти можуть бути наділені правами як люди з обмеженими можливостями.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-------------|--|--------------------------|
| R114 | Пацієнти, які втратили працездатність внаслідок ХОЗЛ, повинні перебувати на обліку в службах соціальної допомоги. | D |

Рекомендації для подорожей

Рекомендації для пацієнтів, які планують подорож літаком ⁴⁶⁷

Сучасні літаки з герметичними кабінами піднімаються на висоту до 2438 м (8000 футів) і при такій висоті знижується парціальний тиск кисню. Артеріальна напруга кисню відносно знижується і у здорових пасажирів, тим більше підняття на висоту підсилить гіпоксемію у пацієнтів з ХОЗЛ, особливо у тих, хто мав гіпоксемію на рівні моря. Фізіологічна компенсація гострої гіпоксемії у спокої виявляється легкою або помірною гіпервентиляцією (пониження $PaCO_2$ пом'якшує гіпервентиляцію) і помірною тахікардією, але клінічний прояв гіпоксемії, яка викликана підняттям на висоту, у пацієнтів з ХОЗЛ до кінця не з'ясовані. У дослідженнях, які моделюють підняття на висоту було встановлено, що зниження $OFV_1 < 50\%$ прогнозованого є чинником ризику для виникнення десатурації.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|--------------------|
| <p>Важливі моменти для пацієнтів з ХОЗЛ, які розглядають можливість подорожі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • плануйте поїздку заздалегідь; • будьте реалістичні; • підберіть відповідний варіант за вартістю і за доступністю підтримки (особливо киснем) та ознайомтесь з інструкціями доступних засобів пересування: авіалінії, поїзд, автобус і пороми; • поставте питання, що цікавлять вас; • під час подорожі майте при собі необхідні ліки; • будьте впевнені, що необхідне лікування буде доступне під час поїздки при необхідності. | IV |
| Придатність до польоту повинна бути оцінена початковим вимірюванням артеріальної кисневої насиченості з використанням пульсоксиметра, в комбінації з вивченням історії хвороби, експертизою (особлива увага повинна бути приділена рекомендаціям щодо кардіореспіраторної хвороби, диспное, та інформації про попередній досвід перельотів) та результатами спірометрії. | IV |
| Залежно від результатів початкової оцінки гіпоксії може бути необхідним тестування (див. Таблицю 11). | IV |

Таблиця 11. Результати початкової оцінки гіпоксії

| Дані обстеження | Рекомендації |
|--|---|
| На рівні моря SaO ₂ > 95 % | Кисень не потрібний (B) |
| На рівні моря SaO ₂ > 92 – 95 % і немає додаткових чинників ризику* | Кисень не потрібний (C) |
| На рівні моря SaO ₂ > 92 – 95 % і є додаткові чинники ризику* | Потрібне вимірювання рівня гіпоксії в артеріальних капілярах. (B) |
| На рівні моря SaO ₂ < 92 % | Під час польоту потрібний кисень (B) |
| Отримання додаткового кисню на рівні моря | Збільшення потоку під час перебування на крейсерській висоті (B) |

*Додаткові чинники ризику:

- гіперкапінія;
- ОФВ₁ < 50 % розрахункового;
- рак легенів;
- рестриктивна хвороба легенів із залученням паренхіми (фіброз), стінки грудної клітки (кіфосколіоз) або дихальної мускулатури;
- вентиляційна підтримка;
- цереброваскулярна або серцево-судинна хвороба;
- загострення хронічного легеневого або серцевого захворювання протягом останніх 6 тижнів.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|--|--------------------------|
| R115 | Всі пацієнти, які знаходяться на довгостроковій кисневій терапії та планують авіапереліт, повинні бути оцінені лікарем відповідно до рекомендацій BTS. | D |
| R116 | Всі пацієнти з ОФВ ₁ менше ніж 50 % розрахункового, які планують авіаподорож, повинні бути проконсультовані своїм лікарем відповідно до рекомендацій BTS. | D |
| R117 | Всі пацієнти, які мають бульозну хворобу, повинні бути попереджені, що під час авіаперельоту є підвищений ризик розвитку пневмотораксу. | D |
| R118 | Підводне плавання взагалі не рекомендується для пацієнтів з ХОЗЛ. Рекомендуйте таким людям звертатися з питаннями до фахівця. | D |

Освіта

Розглядаючи докази в цій області було очевидно, що освіта зазвичай пропонується як частина всебічної програми легеневої реабілітації.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|---|--------------------------|
| R119 | Є значні відмінності у сприйнятті освітніх програм у пацієнтів з ХОЗЛ і бронхіальною астмою. Програми, розроблені для бронхіальної астми, не повинні бути використані у пацієнтів з ХОЗЛ. | A |
| R120 | Повинні бути розроблені спеціальні освітні комплекси для пацієнтів з ХОЗЛ. <ul style="list-style-type: none"> • Запропоновані теми для освоєння вказані в Додатку 2. • Пакети програм повинні враховувати різні потреби | D |

| | | |
|-------------|---|----------|
| | пацієнтів на різних етапах захворювання. | |
| R121 | Пацієнти з помірним і важкими ХОЗЛ повинні бути знайомі з технікою НІВ. Переваги і обмеження даного методу повинні бути пояснені для того щоб при потребі в майбутньому, пацієнти могли бути компетентні в цих питаннях. | D |

Самолікування

Самолікування при ХОЗЛ розроблене для своєчасного реагування пацієнтами на перші симптоми загострення. При правильному використанні рекомендацій щодо самолікування пацієнти раніше починають застосування антибіотиків або інгаляційних стероїдів, які були їм призначені, тим самим зменшується кількість госпіталізацій в стаціонар.

План самолікування повинен бути структурований і враховувати вік і психічний стан пацієнта з ХОЗЛ.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-------------|--|-------------------------------------|
| R122 | Пацієнти з високим ризиком загострення ХОЗЛ повинні бути проінструктовані з питань проведення самолікування, яке б швидко і адекватно реагувало на симптоми загострення. | A |
| R123 | Пацієнти повинні заохочуватися до проведення раннього самолікування у відповідь на появу перших симптомів загострення шляхом: <ul style="list-style-type: none"> • початку прийому кортикостероїдів для перорального застосування, якщо пацієнт виявляє зниження повсякденної активності через порушення дихання (якщо немає протипоказань); • початку застосування антибіотиків, якщо харкотиння набуває гнійного характеру; • застосування бронходилататорів для зменшення обструкції. | D |
| R124 | Пацієнтам з високим ризиком загострення ХОЗЛ необхідно приймати курс антибіотиків і таблетованих кортикостероїдів, щоб уникнути госпіталізації і залишатися в домашніх умовах, що є частиною стратегії самолікування. | D |
| R125 | Необхідно контролювати правильне використання лікарських засобів пацієнтом в процесі самолікування. | D |
| R126 | Пацієнти, які отримали схеми самолікування, повинні бути попереджені, що у разі відсутності ефекту від їх застосування, необхідно звертатися до професійних медичних працівників. | D |

1.2.13 Показання до хірургічного лікування

При аналізі ключових статей було з'ясовано, що у пацієнтів з ХОЗЛ збільшений ризик післяопераційних легеневих ускладнень (3.0 для загальної хірургії і 4.7 для торакальної і абдомінальної хірургії⁴⁸⁴). Ризик може збільшитися відповідно до тяжкості ХОЗЛ, а також залежить від тривалості анестезії і характеру втручання⁴⁸⁵.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|-------------------------------|
| Одні тільки легеневі чинники ризику не впливають на прогноз розвитку післяопераційних легеневих ускладнень. | IV |
| ОФВ ₁ має низьку клінічну користь прогнозування післяопераційних легеневих ускладнень ⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁸ . | III |

| | |
|--|----|
| Для оцінки ризику і планування лікування пацієнтів може використовуватися система комплексної інструментальної оцінки Американського товариства анестезіологів ⁴⁸⁹ (ASA). | IV |
|--|----|

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|---|--------------------------|
| R127 | Остаточне клінічне рішення про доцільність хірургічного лікування повинне ґрунтуватися на консультації анестезіолога та хірурга, наявності супутньої патології, оцінки функціонального стану пацієнта і необхідності проведення хірургічного лікування. | D |
| R128 | Рекомендується щоб функція легень не була єдиним критерієм при оцінці стану пацієнтів з ХОЗЛ перед хірургічним лікуванням. Всебічні інструменти оцінки такі, як система оцінки ASA, є найкращими для оцінки ступеня ризику. | D |
| R129 | Якщо дозволяє час, медикаментозне лікування пацієнта повинне коригуватися застосуванням курсу пульмональної реабілітації, що може допомогти уникнути хірургічного втручання. | D |

1.2.14 Подальше спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ

Лікування ХОЗЛ під час всього курсу буде розділено між фахівцями охорони здоров'я, які надають первинну і вторинну медичну допомогу.

Пацієнтам з симптомами легкого і помірного ступеня, а також тим, у кого немає частих загострень, допомога надаватиметься переважно на первинному рівні медичної допомоги. Спостереження за пацієнтами з важким перебігом хвороби також переважно здійснюватиметься фахівцями, які надають первинну медичну допомогу, але буде потреба і в доступі до вторинного рівня медичної допомоги, оскільки у пацієнтів, ймовірно, будуть часті загострення, що призводять до госпіталізацій. У таких хворих часто бувають проблеми з супутніми захворюваннями, що призводить до загострення ХОЗЛ і потреби в контрольованій довготривалій кисневій терапії.

У лікарів, які надають первинну медичну допомогу, є навички для оцінки симптомів пацієнтів відповідно до контрольних показників. Моніторинг розвитку хвороби дозволяє вчасно виявити розвиток ускладнень і потребу у вторинній допомозі або консультації інших фахівців (див. розділ щодо направлення до фахівців). Немає даних для вирішення питання про частоту спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ, але ясно, що цей показник змінюватиметься під впливом окремих обставин і ступеня тяжкості хвороби пацієнта. Оскільки у деяких пацієнтів з ХОЗЛ погіршення відбувається швидше ніж у інших, важливо виявляти таких людей, тому що вони вимагатимуть лікування фахівцем.

Багато з рекомендацій в цьому розділі засновані на думці експертів, а не на результатах досліджень через нестачу доказів і труднощі у проведенні досліджень в цій області. Це не знижує цінність або важливість цих рекомендацій, оскільки вони впливають на якість лікування, і його результати важливі для пацієнтів з ХОЗЛ.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| Спостереження за пацієнтами з легким або помірним ХОЗЛ (ОФВ ₁ >50 %) здійснюється переважно на рівні первинної медичної допомоги. | IV |
| Для пацієнтів з важким перебігом хвороби і лікуванням, розмежованим між стаціонаром і командою первинної медичної допомоги, повинен бути стандарт передачі даних між етапами допомоги для забезпечення кращого клінічного ефекту. | IV |

| | |
|--|----|
| Пацієнти з важким перебігом хвороби, які вимагають втручання НІВ повинні регулярно оглядатися фахівцями. | IV |
|--|----|

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|--|--------------------------|
| R130 | Спостереження всіх пацієнтів з ХОЗЛ має включати: <ul style="list-style-type: none"> • виділення діагнозу ХОЗЛ під час запису і використання спеціальних кодів при внесенні до комп'ютерної бази даних; • запис показників спірометрії в діагнозі (як абсолютні величини, так і відсоток від норми); • рекомендації про припинення куріння; • запис вимірювання спірометричних показників (зменшення на 500 мл або більше за 5 років вказує на пацієнтів з швидким розвитком хвороби, яких необхідно додатково направити до фахівців і провести обстеження). | D |
| R131 | Пацієнти з легким або помірним перебігом ХОЗЛ повинні оглядатися принаймні один раз на рік або частіше якщо необхідно. При огляді необхідно з'ясувати питання, вказані в таблиці 12. | D |
| R132 | Для більшості пацієнтів із стабільним перебігом захворювання немає необхідності в регулярному огляді в умовах лікарні, проте необхідно за наявності показань мати можливість для швидкої госпіталізації. | D |
| R133 | Вперше виявлені пацієнти з важким перебігом ХОЗЛ повинні оглядатися принаймні двічі на рік, і особлива увага повинна приділятися питанням, вказаним в таблиці 12. | D |
| R134 | Пацієнти з важким перебігом захворювання, яке вимагає втручання, наприклад, довготривалу НІВ, повинні регулярно оглядатися фахівцями. | D |

Таблиця 12. Курація пацієнтів з ХОЗЛ при первинному огляді

| | Легкий / помірний / важкий перебіг захворювання | Дуже важкий перебіг захворювання |
|-----------------|--|---|
| Частота | Принаймні 1 раз на рік | Принаймні двічі на рік |
| Клінічна оцінка | <ul style="list-style-type: none"> • Куріння і бажання кинути; • Контроль адекватності симптомів: <ul style="list-style-type: none"> - порушення дихання (задишка) - витривалість при фізичних навантаженнях - частота загострень • Наявність ускладнень; • Ефект від застосування кожного препарату; • Техніка інгаляцій; • Потреба в терапевтичній допомозі і зверненні до фахівців; • Потреба в пульмонологічній реабілітації. | <ul style="list-style-type: none"> • Куріння і бажання кинути; • Контроль адекватності симптомів: <ul style="list-style-type: none"> - порушення дихання (задишка) - витривалість при фізичних навантаженнях - частота загострень • Наявність <i>cor pulmonale</i>; • Потреба в довготривалій кисневій терапії; • Дієт-статус пацієнта; • Наявність депресії; • Ефект від застосування кожного препарату; • Техніка інгаляцій; • Потреба в соціальній допомозі і праце терапії; • Потреба в зверненні до терапевтичної допомоги і фахівців; • Потреба в пульмонологічній реабілітації. |
| Необхідні тести | <ul style="list-style-type: none"> • ОФВ₁ і ФЖЄЛ • ІМТ • Показник задишки за шкалою МДК | <ul style="list-style-type: none"> • ОФВ₁ і ФЖЄЛ • ІМТ • Показник задишки за шкалою МДК • SaO₂ |

1.3. Лікування загострень ХОЗЛ

1.3.1 Визначення загострення

Загострення – це стійке посилення інтенсивності симптомів в порівнянні із зазвичай стабільним станом, при якому мінливість симптоматики перевищує повсякденну і особливо гостра на початку. Найбільш частими симптомами є: збільшення задишки, кашель, збільшення кількості харкотиння та зміна його кольору і характеру, наявність хрипів. Зміна інтенсивності цих симптомів часто вимагає корекції лікування.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Загострення ХОЗЛ – гостра подія, що проявляється погіршенням респіраторних симптомів хворого, яке виходить за межі повсякденної варіабельності та призводить до змін в лікуванні ¹²⁸⁻¹³⁰.

Загострення – важливі епізоди в перебігу ХОЗЛ, тому що:

- Погіршують якість життя хворих ^{144, 391};
- Погіршують симптоми та функцію легень, на видужування потрібно декілька тижнів ³⁹⁸;
- Прискорюють швидкість погіршення функції легенів ^{399, 400};
- Асоціюються із значною смертністю, зокрема в тих пацієнтів, які потребують госпіталізації;
- Мають високу соціо-економічну вартість ⁴⁰¹.

Причини загострень

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Як відомо багато чинників викликають загострення ХОЗЛ: бактерії, віруси (особливо в зимові місяці) і неінфекційні, забруднення повітря.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Є частина хворих ХОЗЛ, у яких загострення виникають часто, у інших – рідко. Пацієнтів, в кого загострення виникають ≥ 2 разів на рік, часто називають «хворі із частими загостреннями» ¹³², фенотип, стабільний протягом часу.

У хворих ХОЗЛ респіраторні симптоми загострення (особливо задишка), додатково до інфекції та впливу поллютантів, можуть розвиватись за іншими механізмами, і у окремих хворих ці механізми можуть перехрещуватись. Стани, що можуть мімікрувати та/або ускладнювати загострення – пневмонія, тромбоемболія легеневої артерії, серцева недостатність, аритмія, пневмоторакс, плевральний випіт, з ними треба проводити диференційну діагностику та по виявленні, лікувати ^{128, 291, 398, 417}. Доведено, що переривання терапії також призводить до загострення.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| Відомі причини загострень ХОЗЛ ⁴⁹⁸ . Інфекції: Rhinoviruses, Influenza, Parainfluenza, Coronavirus, Adenovirus, Respiratory Syncytial Virus, C. pneumoniae, H. influenzae, S.pneumoniae, M.catarrhalis, Staph. Aureus, P. aeruginosa Загальні забруднювачі: діоксид азоту, макрочастки, діоксид сірки, озон. | IV |
| Причина загострення може бути нерозпізнаною в 30 % випадків загострень. | IV |

Ознаки загострення

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

На сьогоднішній день діагноз загострення заснований виключно на клінічних проявах: пацієнт відмічає гострі зміни наявних симптомів (задишки, кашлю, та/або виділення харкотиння), що виходить за межі повсякденної варіабельності.

Загострення можуть проявлятися різними поєднаннями симптомів і мати різну тяжкість у різних пацієнтів. Не існує окремого симптому, який визначає загострення.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|---------------------------|
| Загострення ХОЗЛ може проявлятися наступними симптомами: <ul style="list-style-type: none"> • посилення задишки; • поява гнійного харкотиння; • збільшення кількості харкотиння; • посилення кашлю; • ураження верхніх дихальних шляхів (наприклад, тонзилітом); • посилення хрипів; • відчуття стиснення в грудях; • зниження фізичної активності; • поява набряків; • підвищення втоми; • гострі порушення. | IV |
| Біль в грудях і лихоманка нехарактерні для загострення ХОЗЛ і повинні спонукати до пошуку іншої причини захворювання. | IV |

Диференціальний діагноз загострення

У пацієнтів з ХОЗЛ, ознаками подібними до загострення, можуть проявлятися інші стани. Таким чином при постановці діагнозу загострення ХОЗЛ необхідно виключити деякі захворювання.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|---------------------------|
| Інші причини симптомів, подібних до загострення, у пацієнтів з ХОЗЛ: <ul style="list-style-type: none"> • пневмонія; • пневмоторакс; • лівошлуночкова недостатність/набряк легенів; • легенева емболія; • рак легені; • туберкульоз; • обструкція верхніх дихальних шляхів; • плевральний випіт; • аспірація. | IV |

Оцінка тяжкості загострення

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Оцінка загострення заснована на анамнезі хворого, клінічних ознаках тяжкості, та деяких лабораторних аналізах (якщо вони доступні):

- тяжкість базується на ступені обмеження повітроносних шляхів;
- тривалості погіршення або появі нових симптомів;
- кількості попередніх загострень (загальна кількість/госпіталізацій)
- наявність супутньої патології;

- лікувальний режим на сьогоднішній день;
- анамнез попередніх випадків застосування механічної вентиляції.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Деякі загострення є помірними і пацієнти часто лікують їх вдома самостійно. Інші загострення серйозніші, оскільки несуть ризик смерті, і вимагають госпіталізації. Багато чинників можуть використовуватися для оцінки тяжкості загострення, але потрібно враховувати, що всі ці чинники не обов'язково знаходяться у одного пацієнта. Виникнення будь-якої з ознак важкого загострення повинно насторожувати клініциста.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|---------------------------|
| <p>Ознаки важкого загострення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • помітна задишка; • тахіпное; • дихання з витягнутими губами; • використання допоміжної мускулатури при диханні; • парадоксальні рухи грудної стінки; • критичне збудження або порушення ментального статусу; • погіршення або поява центрального ціанозу; • поява периферичних набряків; • скорочення повсякденної активності. | IV |

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Наступні тести можуть допомогти в оцінці тяжкості загострення:

- Пульсоксиметрія: корисна для визначення потреби та моніторингу киснетерапії. Вимірювання газів артеріальної крові необхідно при наявності ознак гострої або підгострої дихальної недостатності ($PaO_2 < 8,0$ кПа (60 мм рт.ст.) на тлі або без $PaCO_2 > 6,7$ кПа (50 мм. рт.ст.) при вдиханні повітря. Оцінка кислотно-лужного статусу необхідна перед початком механічної вентиляції^{291, 418};

- Рентген органів грудної клітки – для виключення альтернативних діагнозів;
- ЕКГ – для виключення супутньої патології серцево-судинної системи;
- Загальний аналіз крові для виключення поліцитемії (гематокрит $> 55\%$), анемії або лейкоцитозу;

- Наявність гнійної харкотиння під час загострення є достатнім аргументом для призначення емпіричної антибактеріальної терапії¹⁴. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* найбільш розповсюджені бактеріальні чинники загострень ХОЗЛ, у хворих із $ОФВ_1 < 50\%$ (згідно спірометричної класифікації ступінь 3, 4) може визначатись *Pseudomonas aeruginosa*.

1.3.2 Визначення необхідності в госпітальному лікуванні

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Більшість пацієнтів із загостренням ХОЗЛ можуть лікуватися вдома. Але дехто через тяжкість загострення або потребу в методах лікування недоступних в домашніх умовах (кисень або небулізовані бронходилататори) чи необхідність спеціального втручання (НІВ), потребують госпіталізації.

Рішення про направлення в стаціонар вимагає оцінки:

- тяжкості симптомів (особливо ступеня задишки, наявності ціанозу або периферичного набряку і рівня свідомості);
- наявності супутніх захворювань;
- чи отримує пацієнт довготривалу кисневу терапію;
- рівень фізичної активності;

- можливість для пацієнта лікуватись в домашніх умовах.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-------------|--|--------------------------|
| R135 | Чинники, які необхідно розглядати при вирішенні питання щодо потреби в госпіталізації пацієнтів вказані в таблиці 13. | D |

Таблиця 13. Показання для лікування вдома та в умовах стаціонару

| Чинник | Лікування вдома | Лікування в лікарні |
|--|-----------------|-------------------------------------|
| Можливість справитися вдома | так | ні |
| Порушення дихання (задишка) | помірна | важка |
| Загальний стан | задовільний | поганий / погіршується |
| Рівень активності | задовільний | поганий / пацієнт прикутий до ліжка |
| Ціаноз | ні | так |
| Наростання периферичних набряків | ні | так |
| Рівень свідомості | нормальна | ослаблена |
| Чи отримував ДКТ | ні | так |
| Соціальні обставини | хороші | живе один / не справляється |
| Гостра сплутаність свідомості | ні | так |
| Часте повторення нападів | ні | так |
| Значні супутні захворювання (особливо хвороби серця і інсулінозалежний діабет) | ні | так |
| SaO ₂ <90 % | ні | так |
| Зміни на рентгенограмі грудної клітки | ні | так |
| Рівень pH артеріальної крові | ≥ 7,35 | <7,35 |
| Артеріальна PaO ₂ | ≥7кПа | <7кПа |

1.3.3 Дослідження загострення

Діагноз загострення формується на основі клініки захворювання і не залежить від результатів досліджень; проте, в певних ситуаціях дослідження можуть допомогти у виборі адекватного лікування.

Рекомендації:

| № | Рекомендація для первинного рівня медичної допомоги | Ступінь рекомендованості |
|---|--|--------------------------|
| R136 | <p>Пацієнтам із загостренням, яких ведуть на первинному рівні, необхідно провести:</p> <ul style="list-style-type: none"> • не рекомендується збір і направлення харкотиння на посів у рутинній практиці; • проведення пульсоксиметрії має значення, якщо виражена симптоматика загострення. | D |
| Рекомендації для пацієнтів, яких направлено до госпітала | | |
| R137 | <p>Всім пацієнтам із загостренням, направленим в лікарню, необхідно:</p> <ul style="list-style-type: none"> • зробити рентгенограму грудної клітки; • провести аналіз газового складу артеріальної крові і записати концентрацію поглинання кисню; • записати ЕКГ (щоб виключити супутні захворювання); • зробити повний аналіз крові і сечі, а також визначити рівень електролітів крові; • пацієнтам, які приймають теофіліни, під час госпіталізації повинен бути виміряний рівень теофіліну в плазмі крові; • якщо харкотиння гнійного характеру, воно має бути направлене для мікроскопії і посіву на бактерії та чутливість до антибіотиків; • якщо пацієнта лихоманить, повинен бути взятий аналіз крові для посіву на стерильність. | D |

1.3.4 Стационар вдома та допоміжні схеми лікування

Впродовж минулих років була проявлена зацікавленість щодо оцінки стану деяких госпіталізованих пацієнтів для їх ранньої виписки на доліковування в домашніх умовах. При цьому пацієнти забезпечуються необхідною підтримкою мультидисциплінарної команди, відвідуються спеціально навченими медичними сестрами, їм може надаватися необхідне додаткове устаткування (наприклад, небулайзер, компресор або кисневий концентратор)^{499,500}.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|--------------------|
| У пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, які знаходяться на долікуванні в лікарні не виявлено істотних відмінностей в розмірі показника ОФВ ₁ та кількості повторних госпіталізацій, а також кількості днів, протягом яких надавалась допомога при порівнянні з пацієнтами, що доліковувалися в домашніх умовах ⁵⁰¹⁻⁵⁰⁴ . | Ib |
| Між пацієнтами, що отримували долікування вдома і стаціонарних умовах не виявлено істотних відмінностей в коливанні показника смертності ⁵⁰¹⁻⁵⁰⁴ . | Ib |
| Між групами, що доліковувалися вдома і в стаціонарі, при дослідженні якості життя з використанням анкетного респіраторного опитувальника не знайдено істотних відмінностей ^{501,502} . | Ib |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|---|--------------------------|
| R138 | Стаціонар вдома та схеми допоміжного лікування ефективні і безпечні та можуть використовуватися як альтернативний спосіб лікування пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, які повинні були б бути госпіталізовані в стаціонар для продовження лікування. | A |
| R139 | Для виконання цих схем потрібна мультидисциплінарна команда, яка включає представників суміжних медичних професій з досвідом лікування пацієнтів з ХОЗЛ. Також в цю команду можуть бути включені медичні сестри, фізіотерапевти, терапевти загального профілю та ін. медичні працівники. | D |
| R140 | В даний час недостатньо даних, щоб давати тверді рекомендації, щодо того, яким пацієнтам із загостренням найбільш показано лікування в стаціонарі вдома або рання виписка із стаціонару. Відбір таких пацієнтів повинен залежати від доступних ресурсів і відсутності поганих прогностичних чинників, наприклад, ацидозу. | D |
| R141 | Повинно братися до уваги, якому лікуванню віддає перевагу пацієнт, вдома чи в лікарні. | D |

1.3.5 Фармакологічне лікування**Інгаляційні бронходилататори**

Збільшення ступеня порушення дихання є загальною характеристикою загострення ХОЗЛ. Загострення зазвичай лікується підвищенням доз бронходилататорів короткої дії або зміною шляхів введення препаратів.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Незважаючи на те, що відсутні контрольовані дослідження, у лікуванні загострень надається перевага β_2 -агоністам короткої дії в комбінації або без холінолітиків короткої дії^{290, 291} (Доказовість C). Відсутні клінічні дослідження щодо оцінки інгаляційних бронхолітиків довготривалої дії (як β_2 -агоністів, так і холінолітиків) в комбінації або без з ІКС під час загострення. Систематичні огляди шляхів введення бронходилататорів короткої дії показали, що немає суттєвої різниці щодо впливу на ОФВ₁ при призначенні препаратів через ДАІ (із або без спейсера) або через небулайзер⁴²⁰, хоча для ослаблених хворих краще застосовувати небулайзери.

Ефекти бронходилататорів розглянуті в попередніх розділах.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010**Системи доставки інгаляційних препаратів при загостренні.**

Бронходилататори використовуються для терапії посиленої задишки при загостренні. Деякі пацієнти, що використовують дозовані інгалятори, під час загострень переходять на терапію небулайзером.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| При загостреннях ХОЗЛ однаково ефективні в досягненні бронходилатації як дозовані інгалятори (при використанні спейсера і правильній інгаляційній техніці) так і небулайзери ²⁴¹ . | IV |
| Для терапії невеликими дозами бронходилататорів (наприклад, 100-400 мг | IV |

| | |
|--|----|
| сальбутамолу або тербуталіну) зручніше застосувати дозовані інгалятори, але при застосуванні небулайзера можливе застосування вищих доз ²⁴⁰ . | |
| При використанні дозованого інгалятора пацієнти із задишкою не завжди здатні вдихати поволі і достатньо глибоко ²⁴⁰ . | IV |
| Застосування небулайзерів широко поширене в лікарнях, оскільки не вимагає спеціального навчання або спостереження ²⁴¹ . | IV |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|--|--------------------------|
| R142 | Для проведення інгаляцій під час загострення ХОЗЛ можуть бути використані як небулайзери, так і кишенькові інгалятори. | A |
| R143 | Вибір системи для введення препаратів повинен враховувати необхідну дозу лікарської речовини, здатність пацієнта використовувати пристрій і можливість контролю терапії. | D |
| R144 | Пацієнти повинні переходити на кишенькові інгалятори як тільки їх стан стабілізується, оскільки це дозволить здійснити більш ранню виписку із стаціонару. | D |
| R145 | При наявності у пацієнта гіперкапнії або ацидозу розпилювання повинне проводитися стиснутим повітрям, але не киснем (щоб уникнути посилення гіперкапнії і пригнічення дихання). Якщо одночасно потрібна киснева терапія, вона повинна здійснюватися через носовий катетер. | D |
| R146 | Газ, що вводиться при аерозольній терапії, завжди повинен бути зазначений у призначенні. | D |

Системні кортикостероїди

Цей розділ зосереджується на застосуванні пероральних або системних кортикостероїдів (виключаючи інгаляційні стероїди) при загостренні ХОЗЛ.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Результати досліджень, проведених на вторинному рівні медичної допомоги свідчать, що застосування системних кортикостероїдів при загостреннях ХОЗЛ скорочує термін одужання, покращує функцію легенів (ОФВ₁), та артеріальну гіпоксемію (PaO₂)⁴²⁸⁻⁴³¹ (Доказовість A), та зменшує ризик раннього повторення загострення, невдач лікування та тривалість лікування в стаціонарі^{428, 430, 432}. Рекомендується застосування преднізолону в дозі 30-40 мг на добу протягом 10-14 днів (Доказовість D). Перевагу має застосування преднізолону для перорального застосування⁴³³. Небулізований булесонід може бути альтернативою кортикостероїдам для перорального застосування в лікуванні загострення ХОЗЛ^{429, 4343, 435}.

Коментар робочої групи:

Робоча група рекомендує також застосування небулізованого флютиказну в еквівалентних дозах.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| У пацієнтів, які приймали ГКС протягом принаймні 72 годин при загостренні ХОЗЛ виявлено підвищення ОФВ ₁ порівняно з групою плацебо ⁵¹⁰⁻⁵¹² . | Ia |
| Виявлено статистично істотне поліпшення артеріального PaO ₂ за перші 72 години на користь групи, що приймала стероїди в порівнянні з групою плацебо (p<0.05) ^{514,51} . | Ib |
| Значно коротша тривалість госпіталізації була продемонстрована у пацієнтів, які | Ib |

| | |
|--|----|
| приймали стероїди, в порівнянні з плацебо (p=0.027) (p=0.03) ^{515,516} відповідно. | |
| Не виявлено статистично істотних відмінностей між групою, яка приймала стероїди, і групою плацебо відносно показника смертності ⁵¹¹ . | Ia |
| Не виявлено ніяких важливих клінічних відмінностей в результатах загострень між пацієнтами, які приймали системні кортикостероїди двох тижневим курсом, і тими, хто приймав ліки вісім тижнів ⁵¹⁶ . Все ще мають місце суперечки відносно оптимальної дози і тривалості лікуваннями стероїдами під час загострення. Невеликі дослідження стверджують, що нижчі дози і коротші курси лікування також можуть бути ефективними ^{515,518} . | Ia |
| Пацієнти, що одержували лікування кортикостероїдами мали побічні дії в 3.7 рази частіше ніж ті, які отримували плацебо ^{515, 516, 518} . | Ia |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|--|--------------------------|
| R147 | За відсутності значних протипоказань всім госпіталізованим пацієнтам із загостренням ХОЗЛ можуть бути призначені кортикостероїди для перорального застосування разом з іншими видами терапії. | A |
| R148 | За відсутності значних протипоказань пацієнтам, які знаходяться на лікуванні в амбулаторних умовах із загостренням ХОЗЛ і мають значні порушення дихання, які створюють перешкоди у повсякденній діяльності, можна розглянути питання щодо призначення кортикостероїдів для перорального застосування. | B |
| R149 | Пацієнти, які потребують застосування кортикостероїдів, повинні заохочуватися до раннього початку лікування, щоб отримати максимальний результат. | D |
| R150 | При загостренні необхідно призначити преднізолон для перорального застосування 30 мг протягом 7 - 14 днів. | D |
| R151 | Рекомендується, щоб курс лікування кортикостероїдами не перевищував 14 днів, оскільки немає необхідності в пролонгованій терапії. | A |
| R153 | Пацієнтам, які часто одержують курси кортикостероїдів для перорального застосування, повинна бути проведена профілактика остеопорозу. | D |
| R154 | Пацієнти повинні бути ознайомлені з оптимальною тривалістю лікування і побічними ефектами пролонгованої терапії глюкокортикостероїдами. | D |
| R155 | Пацієнтам, особливо тим, які виписуються з лікарні, повинні бути надані ясні інструкції відносно того чому, коли і як, припиняти лікування кортикостероїдами. | D |

Антибіотики**GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)**

Доведено, що застосування антибіотиків при загостренні ХОЗЛ показано при наявності клінічних ознак бактеріальної інфекції, наприклад, збільшенні вірулентності харкотиння¹¹⁴. Систематичний огляд обмеженої кількості плацебоконтрольованих досліджень показав, що антибіотики зменшують ризик ранньої смертності на 77 %, невдач лікування на 53 %, гнійність харкотиння на 44 %. Цей огляд підкріплював застосування антибіотиків у помірно-тяжких та у тяжких хворих із загостреннями ХОЗЛ при збільшенні кашлю та гнійній мокроті^{437, 438}.

Дослідження хворих із загостреннями ХОЗЛ, які потребували застосування механічної вентиляції (інвазивної або неінвазивної) показали, що призначення антибіотиків не асоціювалось із збільшенням випадків вторинної нозокоміальної пневмонії⁴⁴⁰.

Призначення антибіотиків показано хворим із загостреннями ХОЗЛ при наявності 3-х кардинальних симптомів: збільшення задишки, збільшення обсягу харкотиння та гнійності харкотиння (Доказовість В); мають 2 кардинальних симптоми, якщо один з них – збільшення гнійності харкотиння (Доказовість С); або потребують механічної вентиляції (інвазивної або неінвазивної) (Доказовість В)²⁷³. Рекомендується тривалість антибіотикотерапії 5-10 днів (Доказовість D).

Вибір антибіотика має засновуватись на локальному патерні антибіотико резистентності

Зазвичай початкова терапія починається з амінопеніциліну (не захищеного або захищеного) макроліду або тетрацикліну. У хворих із частими загостреннями, тяжкою бронхообструкцією^{417, 441}, та/або загостреннями, що потребують механічної вентиляції⁴¹², рекомендується проводити мікробіологічне дослідження харкотиння або іншого матеріалу для виявлення грам-негативних бактерій (*Pseudomonas species*), або резистентних до вищезазначених антибіотиків штамів. Шлях введення (пероральний або парентеральний) залежить від спроможності пацієнта ковтати та фармакокінетики антибіотика, хоча перевага надається пероральним формам. На клінічний успіх вказують зменшення задишки та гнійності харкотиння.

VA/DoD Clinical Practice Guideline For Management of Outpatient COPD, 2007

12.2 Антибіотики

З ІСТОРІЇ ПИТАННЯ

До половини загострень ХОЗЛ пов'язано з бактеріальною інфекцією дихальних шляхів. Лікування загострень ХОЗЛ бактеріального походження за допомогою антибіотиків прискорює одужання і може запобігти ускладненням. Визначення загострень, які ймовірно пов'язані з бактеріальною інфекцією, допоможе обрати відповідну антибактеріальну терапію. Стратифікація хворих із загостреннями на неускладнених (див. таблицю 13) і складних пацієнтів з клінічними критеріями, які легко визначити, допомагає визначити антибіотик вибору.

ПОЛОЖЕННЯ ЩОДО ДІЇ

Призначають курс антибіотиків при загостреннях ХОЗЛ, якщо симптоми вказують на бактеріальну інфекцію; вибір антибіотика може бути заснований на ступені складності (кількість загострень, ОФВ1, попереднє застосування антибіотиків, наявність серцевих захворювань).

РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ, які мають принаймні два з наступних прояви, швидше за все будуть мати користь від антибактеріальної терапії [A]:
 - Збільшення гнійного мокротиння (зміна кольору мокротиння)
 - Збільшення обсягу мокротиння
 - Збільшення задишки.
2. Вибір антибіотиків, може бути визначений на основі місцевої бактеріальної резистентності. [C]
3. Вибір антибіотиків може ґрунтуватися на частоті загострень протягом останніх 12 місяців, тяжкості ХОЗЛ, наявності захворювання серця, і недавнього (в межах 3 місяців) прийому антибіотиків пацієнтом. [B]
4. Для неускладнених загострень ХОЗЛ слід розглянути застосування доксицикліну, триметоприму/сульфаметоксазолу, цефалоспоринів другого покоління. [C]
5. Для ускладнених загострень ХОЗЛ, слід розглянути бета-лактамі інгібітори або фторхінолони. [C]

Стратифікація хворих із загостреннями на неускладнених і складних пацієнтів може бути корисна для вибору антибіотика та наведена у таблиці 13.

Таблиця 13. Визначення рівня ускладнень пацієнта і антибіотиків

| Характеристика хворих | Антибіотики |
|--|-----------------------------------|
| Пацієнти без підвищеного ризику ускладнень | |
| 1. Мали менше 3 загострень протягом останніх 12 місяців | Доксициклін |
| 2. Базове значення ОФВ1 > 50% від належного | Триметоприм/сульфаметоксазол |
| 3. Відсутні захворювання серця | Цефалоспорины II та III покоління |
| 4. Не отримували антибіотики протягом останніх 3 місяців | Макроліди широкого спектру дії |
| Пацієнти з підвищеним ризиком ускладнень | |
| 1. Мали більше 3 загострень протягом останніх 12 місяців | Бета-лактамі антибіотики |
| 2. Базове значення ОФВ1 < 50% від належного | Фторхінолони ^a |
| 3. Наявні захворювання серця | |
| 4. Отримували антибіотики протягом останніх 3 місяців | |

^aДля точного визначення пацієнтів, які отримають користь від застосування хінолонів, варто пам'ятати, що використання цих препаратів при неускладнених загостреннях не рекомендується.

ОБГРУНТУВАННЯ

- ▶ Бактеріальна інфекція є однією з основних причин загострення ХОЗЛ. Лікування пацієнтів із загостренням ХОЗЛ за допомогою антибіотиків корисно, коли доведена бактеріальна інфекція. У зв'язку з тим, що визначення культури мокротиння і резистентності рідко доступні, визначення резистентності не рекомендоване в якості критеріїв вибору антибіотиків під час амбулаторної допомоги. Для амбулаторного лікування значного загострення ХОЗЛ наявність симптомів є достатньою і аналіз мокротиння не рекомендується. Основними бактеріями, що викликають загострення ХОЗЛ є *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas spp.*, and *Enterobacteriaceae spp.*
- ▶ Сучасний підхід до лікування загострень досить субоптимальний. Частота рецидивів після амбулаторного лікування загострення ХОЗЛ може бути від 20 до 25 відсотків випадків. Рецидиви пов'язані зі значною захворюваністю і збільшенням витрат. Найбільша частина витрат пов'язана з невдалим лікуванням, особливо якщо воно закінчується госпіталізацією (Miravittles et al., 2002).
- ▶ Практика показує, що число пацієнтів з патогенними бактеріями в респіраторному секреті і бронхіальне бактеріальне навантаження збільшується під час загострень. Крім того, місцеві запальні реакції також сприяють збільшенню бактеріального навантаження. Можна припустити, що для того щоб з'явилися симптоми загострення, повинна бути мінімальне бактеріальне навантаження в дихальних шляхах, тобто поріг, вище якого запальна реакція є досить серйозною та може викликати клінічні симптоми загострення. Цей поріг може змінюватися від пацієнта до пацієнта через різні змінні фактори. Деякі з цих факторів можуть бути визнані факторами ризику рецидиву, такі, як старший вік, порушення функції легень, супутні захворювання або часті загострення в минулому.
- ▶ Хоча це і не доведено, дуже ймовірно, що відповідне лікування окремих пацієнтів більш ефективними антибіотиками дійсно може скоротити число госпіталізацій і витрати на лікування. Раннє агресивне лікування загострень амбулаторно має потенціал для зниження госпіталізації, в результаті чого зменшиться використання антибіотиків при госпіталізації та появи резистентності.

ПОЛОЖЕННЯ ДОКАЗІВ

- Бактеріальна інфекція призводить до важких загострень ХОЗЛ (Sethi et al, 2002).
- РКВ (стратифіковані на використання стероїдів), які порівнювали хінолони зі стандартним лікуванням антибіотиками (наприклад, амоксицилін, кларитроміцин, або цефуроксим [250 мг два рази протягом 7 днів]) (Wilson et al, 2002, 2004) показали більш швидке зняття симптомів, менші невдачі лікування, меншу потребу в додаткових антибіотиках, і меншу частоту рецидивів загострень у наступні 6 місяців у пацієнтів, які отримували хінолони. Ці клінічно значущі результати, показали перевагу хінолонів.
- Антибіотики є корисним у хворих із загостренням ХОЗЛ і симптомами бактеріальної інфекції (Allegra et al, 2001; Anthonisen et al, 1987; Nouira et al, 2001; Saint et al, 1995).
- Аналіз мокротиння не рекомендується для визначення бактеріальної інфекції при амбулаторному лікуванні загострення ХОЗЛ (NICE, 2004).
- Гнійне мокротиння або збільшення продукції мокротиння, яке супроводжується збільшенням задишки, вказує на чутливість до антибактеріальної терапії (Anthonisen et al, 1987; Stockley et al, 2000).
- Пацієнти з важким загостренням, більш імовірно, будуть мати резистентність до антибіотиків та найгірший результат загострення (Martinez et al, 2005; Miravittles et al, 2001; O'Donnell et al, 2003). Вихідні характеристики пацієнтів, такі як ступінь задишки, супутня ішемічна хвороба серця, і кількість попередніх загострень респіраторних захворювань тісно пов'язані з підвищеним ризиком рецидиву після амбулаторного лікування загострень (Miravittles et al, 2001).
- Систематичний огляд 11 (917 пацієнтів) РКВ, який оцінював вартість антибіотиків при лікуванні важких загострень ХОЗЛ (період пошуку: 1966 - 2005), показав, що при лікуванні загострення ХОЗЛ з сильним кашлем і гнійним мокротинням антибіотиками, незалежно від вибору, відмічалось зниження ризику короткострокової смертності на 77 %, зниження ризику невдачі лікування на 53 %, а ризик гнійного мокротиння на 44 %; з невеликим збільшенням ризику діареї. Антибіотики не покращували рівень газів артеріальної крові і піковий потік. Ці результати слід інтерпретувати з обережністю у зв'язку з відмінностями у відборі пацієнтів, виборі антибіотиків, невеликою кількістю включених досліджень, а також недостатнім контролем заходів, що впливають на результат, такі, як використання системних кортикостероїдів та вентиляція легень. Тим не менш, цей огляд підтримує використання антибіотиків у пацієнтів з ХОЗЛ з посиленням кашлю і гнійним мокротинням, які мають помірні або значні прояви хвороби (Ram et al, 2006).
- У клінічному дослідженні взяло участь 369 пацієнтів з популяції, якій необхідне було лікування (187 отримували левофлоксацин та 182 отримували амоксицилін/клавуланат). У загальній кількості 175 пацієнтів була мікробіологічно чутливі (86 отримували левофлоксацин і 89 отримували амоксицилін / клавуланат). У процесі лікування, значно вища частка мікробіологічно чутливих пацієнтів в групі левофлоксацину мала гнійне мокротиння (57,5% проти 35,6%, $p < 0,006$), виділення мокротиння (65,4% проти 45,3%, $p < 0,013$) і кашель (60,0% проти 44,0%, $p < 0,045$), у порівнянні з групою амоксицилін/клавуланат. Тим не менш, ніяких істотних відмінностей між групами на етапі після лікування не спостерігалось (Grossman et al., 2006).
- РКВ MOSAIC рандомізувало хворих із загостренням до моксифлоксацину та трьох інших стандартних схем лікування антибіотиками. Подальший пошуковий аналіз проводився для виявлення прогностичних факторів короткострокових і довгострокових клінічних результатів. Пацієнти були оцінені через 7-10 днів після лікування, а потім щомісячно до нового загострення хронічного бронхіту або на термін до 9 місяців. Лікування моксифлоксацином мало позитивний вплив на клінічне одужання (співвідношення шансів (СШ) 1,49, 95% ДІ від 1,08 до 2,04), у той же час наявність

серцевих захворювань (СШ 0,59, 95% ДІ від 0,38 до 0,90), ОФВ1 <50 відсотків від належного (СШ 0,48, 95 % ДІ від 0,35 до 0,67), і більше 4 загострень у попередньому році (СШ 0,68, 95% ДІ від 0,48 до 0,97) вказувало на гірший результат. Лікування моксифлоксацином мало позитивний вплив на клінічний успіху (СШ 1,57, 95% ДІ від 1,03 до 2,41) (Wilson et al, 2006).

ТАБЛИЦЯ ДОКАЗОВОСТІ

| | Доказ | Джерело | Якість доказу | Загальна якість | Сила рекомендації |
|---|---|--|---------------|-----------------|-------------------|
| 1 | Визначення симптомів, які можуть вказувати на наявність бактеріальної інфекції | Anthonisen et al., 1987 Stockley et al., 2000 | I | Хороша | A |
| 2 | Для пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, які мають принаймні два з наступних прояви, швидше за все будуть мати користь від антибактеріальної терапії: <ul style="list-style-type: none"> • Збільшення гнійного мокротиння • Збільшення обсягу мокротиння • Збільшення задишки | Anthonisen et al., 1987 Ram et al., 2006 | I | Хороша | A |
| 3 | Аналіз мокротиння не рекомендується для визначення бактеріальної інфекції при амбулаторному лікуванні загострення ХОЗЛ | ATS/ERS, 2004 NICE, 2004 | III | Хороша | D |
| 4 | Розпочинати курс анти-бактеріальної терапії у пацієнтів з важким загостренням ХОЗЛ та симптомами бактеріальної інфекції | Allegra et al., 2001 Anthonisen et al., 1987 Nouira et al., 2001 Ram et al., 2006 Saint et al., 1995 | I | Хороша | A |
| 5 | Вибір антибіотика має бути заснований, при можливості, на місцевій бактеріальній чутливості | ATS/ERS, 2004 Grossman et al., 2006 NICE, 2004 | I | Погана | C |
| 6 | Стратифікувати пацієнтів відповідно до важкості стану для вибору антибактеріальної терапії | Martinez et al., 2005 Miravittles et al., 2001 O'Donnell et al., 2003 | I | Погана | B |
| 7 | При неускладненому загостренні призначають: Доксициклін, Триметоприм/сульфаметоксазол, Цефалоспорини II та III покоління, Макроліди широкого спектру дії | ATS/ERS, 2004 NICE, 2004 | III | Погана | C |
| 8 | При ускладненому загостренні призначають: Бета-лактамі антибіотики, Фторхінолони | Martinez et al., 2005 Wilson et al., 2002, 2004, 2006 | I | Погана | B |

Коментар робочої групи:

Для попередження формування стійкості до фторхінолонів ВООЗ не рекомендує їх широке використання в схемах лікування неспецифічних захворювань легень у зв'язку з поширенням у світі випадків мультирезистентного туберкульозу, тому що вибір антибактеріальних лікарських засобів, які застосовують у лікуванні цієї категорії пацієнтів значно обмежені, а фторхінолони є обов'язковою складовою у схемах лікування мультирезистентного туберкульозу.

В Україні для початкового емпіричного лікування повинні застосовуватися амінопеніциліни, в тому числі захищені, макроліди (азитроміцин або кларитроміцин), цефалоспорини 2-го покоління. При проведенні емпіричного лікування антибіотиками, лікар

повинен враховувати перелік можливих найбільш розповсюджених збудників, кількість попередніх загострень (за рік), попередній прийом антибіотиків, показники функції зовнішнього дихання, супутні захворювання. Фторхінолони повинні залишатися препаратами резерву лікуванні загострень ХОЗЛ. Доксциклін та триметоприм/сульфаметоксазол не мають широкого застосування для лікування гнійних загострень ХОЗЛ.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|--|--------------------------|
| R156 | Антибіотики повинні використовуватися в лікуванні загострення ХОЗЛ у разі виділення гнійного харкотиння. | A |
| R157 | Пацієнтам при загостренні захворювання без виділення гнійного харкотиння не потрібне призначення антибіотиків за винятком тих випадків, коли на рентгенограмі грудної клітки є затемнення або клінічні ознаки пневмонії. | B |
| R158 | Для початкового емпіричного лікування повинні застосовуватися амінопеніциліни, макроліди або тетрацикліни. При проведенні емпіричного лікування антибіотиками лікар завжди повинен враховувати керівництво, видане місцевими мікробіологами. | D |
| R159 | Якщо харкотиння було направлене для посіву, правильність застосування антибіотика підтверджується шляхом визначення чутливості висіяної культури до антибіотиків. | D |

Теофілін та інші метилксантини

Теофіліни, які мають бронходилатуючий ефект, також можуть застосовуватися при лікуванні загострення ХОЗЛ.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

В/в метилксантини є препаратами другого вибору, застосовуються лише в окремих випадках, коли інгаляційні бронходилататори короткої дії неефективні⁴²¹⁻⁴²⁵ (Доказовість B). Побічні ефекти метилксантинів значні, а їх вплив на функцію дихання та клінічні ознаки обмежений та суперечливий^{426, 427}.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|--|--------------------------|
| R160 | Внутрішньовенно теофіліни повинні використовуватися тільки як допоміжне лікування при загостренні ХОЗЛ у разі відсутності реакції на небулізовані бронходилататори. | D |
| R161 | Необхідно бути обережними при внутрішньовенному використанні теофіліну через його взаємодію з іншими лікарськими засобами і потенційну токсичність, якщо пацієнт приймає теофілін для перорального застосування. | D |
| R162 | Рівень теофілінів повинен перевірятися протягом 24-х годин з початку лікування і згодом так часто, як цього вимагатиме | D |

| | | |
|--|-----------------------|--|
| | стан пацієнта. | |
|--|-----------------------|--|

Коментар робочої групи:

В Україні на сьогодні відсутня можливість моніторингу концентрації теофіліну в сироватці крові.

Стимулятори дихання

Під час загострень у деяких пацієнтів розвивається гіперкапічна дихальна недостатність. В теперішній час для лікування цього стану використовується НІВ, а також препарати центральної дії для стимуляції дихального центру. У цих препаратів коротка тривалість дії і, вони повинні вводитися внутрішньовенно.

Було виявлено декілька досліджень щодо застосування стимуляторів дихання при загостреннях ХОЗЛ, але результати всіх цих випробувань потрібно розглядати з обережністю через методологічні обмеження. В світлі цього неможливо представити докази, засновані на цих даних.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|--------------------|
| У пацієнтів із загостренням ХОЗЛ і проявами дихальної недостатності НІВбільш ефективна ніж доксапрам. | IV |
| Недостатньо доказів, щоб рекомендувати зміну клінічної практики використання доксапраму для лікування дихальної недостатності під час загострення ХОЗЛ. | IV |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-------------|--|--------------------------|
| R163 | Рекомендується застосування доксапраму тільки в разі, якщо НІВнедоступна або вважається недоречною. | D |

Коментар робочої групи:

Станом на 1.11.2012 р. в Україні лікарський засіб доксапрам не зареєстрований.

1.3.6 Киснева терапія при загостренні ХОЗЛ**GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)**

Киснетерапія – ключовий компонент стаціонарного лікування загострення ХОЗЛ. Киснева підтримка має титруватись для того щоб покращити гіпоксію хворого та досягти SaO₂ 88 – 92 %⁴⁴². Якщо починається киснева терапія, гази артеріальної крові мають перевірятись через 30 – 60 хвилин щоб впевнитись, що оксигенація достатня і немає затримки CO₂ або ацидозу. Маски Вентурі (високо поточні) дозволять більш акуратну та контрольовану доставку кисню ніж носові канюлі, але гірше переносяться хворими²⁹¹.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Під час загострення ХОЗЛ у хворих посилюється задишка. Це може бути пов'язано з гіпоксією і, для зменшення симптомів та збільшення насичення крові киснем використовується кисень. Часто пацієнтам надають кисень під час транспортування до стаціонару в автомобілі швидкої допомоги та під час лікування загострення. Головна мета полягає в тому, щоб запобігти небезпечній для життя гіпоксії; проте, у пацієнтів з ХОЗЛ це повинно бути зроблено з обережністю, оскільки у окремих хворих респіраторний драйв залежить від ступеню гіпоксії в більшій мірі, ніж від гіперкапнії, і безконтрольна киснева терапія може призвести до пригнічення дихального центру, наркозу CO₂ і зрештою до зупинки дихання.

Велика частина літератури щодо використання кисневої терапії при загостренні ХОЗЛ застаріла і, в багатьох дослідженнях не було контрольних груп.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|--|--------------------------|
| R164 | Якщо немає апаратури для вимірювання газового складу артеріальної крові, необхідно виміряти рівень насичення киснем артеріальної крові пацієнтам із загостренням ХОЗЛ. | D |
| R165 | Якщо необхідно, треба давати кисень для підтримки SaO ₂ в межах індивідуального цільового діапазону. | C |
| R166 | Пульсоксиметри мають бути доступні усім працівникам охорони здоров'я, які надають медичну допомогу пацієнтам із загостренням ХОЗЛ і, вони мають бути навчені їх застосуванню. Клініцисти повинні знати, що пульсоксиметри не надають інформацію щодо P CO ₂ або рН. Клініцисти повинні розуміти, що пульсоксиметрія не дає інформації про PaCO ₂ або рН. | D |
| R169 | Всім пацієнтам із загостренням ХОЗЛ, що надійшли в стаціонар, повинен бути визначений рівень газів артеріальної крові і відмічена концентрація кисню. Вимірювання газів артеріальної крові повинно повторюватися регулярно відповідно до реакції на лікування. | D |

1.3.7 Неінвазивна вентиляція при загостренні ХОЗЛ

НІВ є методом надання вентиляційної підтримки, який не вимагає розміщення ендотрахеальної трубки. Ця процедура зазвичай проводиться через маску що покриває ніс, але іноді потрібна повнолицьова маска, що покриває ніс і рот.

Апарати для НІВ компактні і портативні.

НІВ зараз широко використовується для лікування дихальної недостатності при загостренні ХОЗЛ.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

НІВ досліджувалась в декількох РКД гострої дихальної недостатності, успішна у 80 – 85 % випадків⁴⁴³⁻⁴⁴⁶. НІВ покращує респіраторний ацидоз (збільшує рН та зменшує PaCO₂) та зменшує частоту дихання, тяжкість задишки, загострення (вентилятор-асоційовану пневмонію), тривалість перебування в стаціонарі (Доказовість А). Найважливіше, вона зменшує смертність та частоту інтубації^{444, 447-449} (Доказовість А).

Показання для НІВ

Хоча б одне із наступного:

- Респіраторний ацидоз (рН артеріальної крові $\leq 7,35$ та/або PaCO₂ $\geq 6,0$ кПа, 45 мм рт ст.)
- Тяжка задишка з клінічними ознаками, які наводять на думку щодо недостатності дихальних м'язів, збільшення роботи дихання або їх обох, участь допоміжних дихальних м'язів, парадоксальні рухи черевом, або западання міжреберних проміжків.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|--|--------------------|
| Застосування НІВ в порівнянні зі звичайною медичною допомогою зменшує показник смертності. Відносний ризик 0.41 (95 % ДІ; 0.26 до 0.64) ⁵⁶⁵⁻⁵⁶⁷ . | Ia |
| Застосування НІВ в порівнянні зі звичайною медичною допомогою зменшує потребу в інтубації. Відносний ризик 0.42 (95 % ДІ 0.31 до 0.59) ⁵⁶⁷ . | Ia |
| Застосування НІВ в порівнянні зі звичайною медичною допомогою зменшує ризик виникнення ускладнень (переважно вентилятор-асоційовану пневмонію) в групі НІВ, відносний ризик 0.32 (95 % ДІ 0.18 до 0.56) ⁵⁶⁷ . | Ia |

| | |
|--|----|
| Застосування НІВ в порівнянні зі звичайною медичною допомогою зменшило тривалість перебування в лікарні - 3.24 дня (95 % ДІ 4.42 до 2.06) ⁵⁶⁷ . | Ia |
|--|----|

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|--|--------------------------|
| R171 | НІВ повинна використовуватися як лікування вибору при стійкій гіперкапнічній дихальній недостатності, яка зберігається не зважаючи на оптимальне лікування. | A |
| R172 | Рекомендується щоб апаратура НІВ доставлялася на місце її проведення персоналом, який пройшов навчання щодо роботи з устаткуванням, має досвід проведення цього виду лікування і знайомий з обмеженнями. | D |
| R173 | Коли пацієнту починають терапію НІВ, необхідний чіткий план, що передбачає дії у випадку погіршення стану. | D |

1.3.8 Інвазивна вентиляція та інтенсивна терапія**GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)**

Показання для інвазивної механічної вентиляції (ІВЛ):

- Непереносимість НІВ або її невдача;
- Зупинка дихання або серця;
- Респіраторні паузи з втратою свідомості або утруднене дихання;
- Погіршення свідомості, психомоторне збудження, які неадекватно контролюються седативними засобами;
 - Масивна аспірація;
 - Персистуюча неспроможність відкашлювати респіраторний секрет;
 - ЧСС<50 в хвилину з втратою активності;
 - Тяжка гемодинамічна нестабільність при відсутності відповіді на введення рідини та вазоактивних препаратів;
 - Тяжка вентрикулярна аритмія;
 - Загрозлива для життя гіпоксемія у хворих, які не переносять НІВ.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

НІВ є переважно початковим етапом лікування лікуванням дихальної недостатності під час загострень ХОЗЛ, але деякі пацієнти не реагують на лікування, що проводиться, і це вимагає здійснення інтубації та вентиляції.

| Висновки досліджень | Рівень доказовості |
|---|---------------------------|
| Середня тривалість механічної вентиляції для хворих ХОЗЛ в порівнянні з гострим респіраторним дистрес синдромом у пацієнтів була 5.1 проти 8.8 відповідно $p < 0.001$ ⁵⁷³ . | Ш |
| Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії була 1.2 дні в групі з ХОЗЛ проти 24.5 дні в групі з гострим респіраторним дистрес синдромом, $p = 0.07$ ⁵⁷³ , в той час як тривалість перебування в лікарні була 21.2 дні у групі пацієнтів з ХОЗЛ порівняно з 24.5 днями у групі пацієнтів з гострим респіраторним дистрес синдромом | Ш |
| Пацієнти, яким проводилась механічна вентиляція через гостру декомпенсацію ХОЗЛ, мали значно нижчу смертність ніж пацієнти, яким проводилась механічна вентиляція через гостру дихальну недостатність іншої етіології, $p = < 0.001$ ⁵⁷³ . | Ш |
| Смертність пацієнтів, які потребували механічну вентиляцію > 72 годин, вища за тих, у кого вентиляція продовжувалася < 72 годин (37 % проти 16 %; $p \leq 0.01$). | Ш |
| НІВ може успішно використовуватися для скорочення тривалості механічної вентиляції ($p = 0.002$) ⁵⁷⁶ . | Іб |

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|-------------|---|---------------------------------|
| R174 | Пацієнти із загостренням ХОЗЛ повинні отримувати лікування у відділенні інтенсивної терапії, включаючи інвазивну вентиляцію, якщо це вважатиметься необхідним. | C |
| R175 | Для оцінки необхідності інтубації і вентиляції при загостренні ХОЗЛ має бути визначено: <ul style="list-style-type: none"> • функціональний стан; • ІМТ; • потреба в кисні при стабільному стані; • наявність супутніх захворювань; • попередня госпіталізація до відділення інтенсивної терапії; • вік; • ОФВ₁. Для оцінки стану, який потребує інтубації не повинні бути використані ізольовано ні вік, ні ОФВ ₁ . | D |
| R176 | НІВ повинна призначатися пацієнтам, яким поступово відміняється інвазивна вентиляція. | A |

1.3.9 Респіраторна фізіотерапія при загостренні

Фізіотерапія традиційно використовувалася для зменшення кількості харкотиння при загостренні ХОЗЛ. Фізіотерапевти також беруть участь в реабілітації пацієнтів до виписки.

Фізіотерапевтичні втручання включають постуральний дренаж, перкусію грудної клітки, вібрацію, направлений кашель, форсований видих та експірацію під позитивним тиском.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|--|--------------------------|
| R177 | Фізіотерапія із застосуванням дихальної маски позитивного тиску повинна призначатися пацієнтам із загостренням ХОЗЛ для поліпшення виділення харкотиння. | В |

1.3.10 Контроль одужання після загострення

У пацієнтів госпіталізованих в стаціонар або знаходяться в стаціонарі на дому або на допоміжній схемі виписки здійснювати контроль відповіді на лікування. Така тактика дозволяє скоротити додаткову допомогу, яку отримують пацієнти, і більш точно визначити час виписки.

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|---|--------------------------|
| R178 | Одужання пацієнтів повинне контролюватися регулярним клінічним обстеженням (оцінка симптомів) і визначенням функціональних ресурсів пацієнта. | D |
| R179 | Пульсоксиметрія повинна бути використана для контролю над процесом одужання пацієнтів з негіперкапічною, неацидотичною дихальною недостатністю. | D |
| R180 | Повинен проводитися періодичний аналіз газового складу артеріальної крові для контролю над процесом одужання пацієнтів з дихальною недостатністю і гіперкапією або ацидозом поки їх стан не стане стабільним. | D |
| R181 | Зазвичай не потрібне виконання щоденного контролю ПОШ або ОФВ ₁ для перевірки одужання, оскільки коливання показників невелике в порівнянні з погрішністю вимірювання. | D |

1.3.11 Планування виписки

Планування виписки може допомогти зменшити ризик повторної госпіталізації і зменшити використання лікарняного ліжка. Воно вимагає оцінки фізичної форми пацієнтів для їх подальшої життєдіяльності.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

На сьогодні недостатньо даних, що встановлюють оптимальну тривалість перебування в стаціонарі у хворих з загостренням ХОЗЛ⁴⁶³⁻⁴⁶⁵. В стаціонарі перед випискою пацієнти мають розпочати прийом бронходилататорів тривалої дії або b2-агоністів і/або холінолітика в комбінації або без ІКС.

Критерії для виписки хворого із загостренням ХОЗЛ із стаціонару:

- Здатність приймати бронходилататори тривалої дії;
- Потреба в інгаляційних b2-агоністах короткої дії не частіше ніж кожні 4 години;
- Пацієнт може пересуватись по кімнаті;
- Може їсти та спати без частих пробуджень внаслідок задишки;
- Клінічно стабільний протягом 12 – 24 годин;
- Гази артеріальної крові стабільні протягом 12 – 24 годин;
- Пацієнт (або той, хто за ним доглядає) повністю усвідомлює як правильно застосовувати препарати;
- Можливість організувати нагляд в амбулаторних умовах (візити медсестри, подача кисню, харчування);
- Пацієнт, члени його родини та лікар впевнені, що хворий може лікуватись надалі в амбулаторних умовах.

Дії, необхідні при виписці із стаціонару:

- Упевнитись в ефективності дотримання фармакотерапії в домашніх умовах;
- Переглянути техніку інгаляції;
- Навчати хворого щодо важливості ролі дотримання режиму;
- Дати інструкції щодо завершення стероїдотерапії та антибіотиків, якщо вони були призначені;
- Оцінити потребу в довготривалій киснетерапії;
- Призначити візит спостереження через 4-6 тижнів;
- Видати план лікування супутньої патології і її спостереження.

Заходи, які потребують оцінки під час візиту спостереження через 4 – 6 тижнів після виписки:

- Оцінити як пацієнт справляється у звичайному середовищі;
- Виміряти ОФВ₁;
- Переглянути техніку інгаляції;
- Оцінити, як пацієнт розуміє рекомендований режим лікування;
- Повторно оцінити потребу в довготривалій кисневій терапії та/або небулайзерній терапії в домашніх умовах;
- Оцінити можливість фізичної та повсякденної активності;
- Оцінити ТОХ або задишку за шкалою МКД;
- Оцінити супутні захворювання.

Далі – вести так, як стабільних ХОЗЛ:

- робота по припиненню паління;
- моніторинг ефективності кожного медикаменту;
- моніторинг змін спірометричних показників⁴⁶⁷;
- визначити чинники-предиктори повторних госпіталізацій – попередні госпіталізації, прийом кортикостероїдів для перорального застосування, застосування довготривалої киснетерапії, погана, пов'язана із здоров'ям якість життя, недостатня фізична активність у повсякденному житті⁴⁶⁸.

Хворим із гіпоксемією під час загострень мають вимірюватись газів артеріальної крові та/або пульсоксиметрія перед випискою і протягом наступних 3-х місяців. Якщо гіпоксемія зберігається, потрібна довготривала киснева терапія.

Попередження загострень ХОЗЛ

Часто загострення ХОЗЛ можна попередити. Припинення паління, протигрипозна та пневмококова вакцинація, знання терапії, що проводиться в даний час, включаючи техніку інгаляції, застосування бронходилататорів тривалої дії із або без ІКС, можливо, інгібітору фосфодіестерази-4 є тими терапевтичними заходами, що зменшують частоту загострень та госпіталізацій^{133, 134, 195, 214, 264, 266}. Ранній початок легеневої реабілітації після госпіталізації через загострення ХОЗЛ безпечно і, результати свідчать, що вона на 3 місяці достовірно покращує переносимість фізичних навантажень та статус здоров'я⁴⁷⁵. Пацієнтів потрібно налаштовувати на підтримку фізичної активності, обговорювати з ними можливу тривожність, депресію, соціальні проблеми.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010

Рекомендації:

| № | Рекомендація | Ступінь рекомендованості |
|------|---|-----------------------------|
| R182 | Спірометрія повинна бути проведена всім пацієнтам перед випискою. | D |
| R183 | Перед випискою хворим потрібно скоригувати їх оптимальну підтримуючу терапію бронходилататорами. | D |
| R184 | Пацієнти, які мали епізод дихальної недостатності, повинні мати задовільні результати оксиметрії або газового складу артеріальної крові перед випискою. | D |
| R185 | Всі аспекти рутинного лікування, що отримував пацієнт, (включаючи його доречність та ризик побічних ефектів), повинні бути оцінені перед випискою. | D |
| R186 | Пацієнтам перед випискою (або особам, які за ними доглядають вдома) повинна бути надана вся інформація щодо правильного використання медикаментів, включаючи кисень. | D |
| R187 | Заходи щодо спостереження і допомоги вдома повинні бути організовані перед випискою (наприклад, медична сестра, яка контролюватиме стан, доставка кисню, консультативна підтримка). | D |
| R188 | Перш, ніж пацієнт буде виписаний, він, його сім'я і лікар повинні бути впевнені в тому, що він або вона може здійснювати догляд за собою. Якщо залишаються сумніви відносно можливостей повсякденної діяльності, може допомогти оцінка повсякденної діяльності. | D |

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ПРЕДСТАВЛЕНИЙ У ПРОТОТИПІ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

NICE Clinical Guideline No 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf>:

1. Healthcare Commission. Clearing the air: A national study of chronic obstructive pulmonary disease. Healthcare Commission, 2006.
2. Cox BD. Blood pressure and respiratory function. In: The health and lifestyle survey. Preliminary report of a nationwide survey of the physical and mental health, attitudes and lifestyle of a random sample of 9003 British adults. London: 1987: 17-33.
3. Renwick DS, Connolly MJ. *Prevalence and treatment of chronic airways obstruction in adults over the age of 45. Thorax.* 51(2); 164-168. 1996.
4. Seamark DA, Williams S, Timon S et al. Home or surgery based screening for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Primary Care Respiratory Journal.* 2001; 10(2):30-33.
5. Pride NB, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom: trends in mortality, morbidity and smoking. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2002; 8(2):95-101.
6. Office for National Statistics. *Health Statistics Quarterly.* (8). London: HMSO, 2000.
7. NHS Information Centre for Health and Social Care. *Quality Outcomes Framework: Prevalence Data Tables 2008/9.* Available from: <http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/supporting-information/audits-and-performance/the-quality-and-outcomes-framework/qof-2008/09/data-tables/prevalence-data-tables>. Last accessed on: 2010 May 5.
8. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax.* 2006; 61(12):1043-1047.
9. Department of Health. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Indicator set: Dataset and Business Rules: new GMS Contract QOF Implementation.* (version14.0). London: Department of Health, 1-5-2009.
10. Department of Health. *On the state of the public health: Annual Report of the Chief Medical Officer 2004.* 2005.
11. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2000; 160(11):1683-1689.
12. British Thoracic Society. *The Burden of Lung Disease.* (2nd edition). British Thoracic Society, 2006.
13. Burney, P. and Jarvis, D. *The burden of COPD in the UK.* NHS National Library for Health: Respiratory Specialist Library, 2006.
14. Nacul LC, Soljak M, Meade T. Model for estimating the population prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: cross sectional data from the Health Survey for England. *Population Health Metrics.* 2007; 5:8.
15. Soriano JB, Maier WC, Egger P et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax.* 2000; 55(9):789-794.
16. Royal College of Physicians, British Thoracic Society, and British Lung Foundation. *Report of the National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Audit 2008: Clinical audit of COPD exacerbations admitted to acute NHS trusts across the UK.* London: Royal College of Physicians, 2008.
17. British Lung Foundation. *Breathing fear - the COPD effect.* 2003.
18. Royal College of Physicians and British Thoracic Society. *Report of the 2003 National COPD Audit.* 2004.
19. Hansell A, Hollowell J, McNiece R et al. Validity and interpretation of mortality, health service and survey data on COPD and asthma in England. *Eur Respir J.* 2003; 21(2):279-286.
20. Eachus J, Williams M, Chan P et al. Deprivation and cause specific morbidity: evidence from the Somerset and Avon survey of health. *Br Med J.* 1996; 312(7026):287-292.
21. British Lung Foundation. *Invisible lives: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) finding the missing millions.* 2007.
22. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J.* 2003; 22(5):809-814.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2008.

24. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB et al. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006; 28(6):1245-1257.
25. 25 Damiani, M. and Dixon, J. *Managing the pressure. Emergency hospital admissions in London 1997 - 2001.* London: King's Fund, 2002.
26. Buist SA. Consequences and Comorbidities of Cigarette-induced Lung Injury: Lung Cancer, COPD, and Cardiovascular disease. Introduction. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2008; 5(8):796-799.
27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.* GOLD, 2006.
28. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF et al. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2005; 60(7):570-575.
29. Mannino DM. COPD and lung cancer have come a long way ...baby. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2007; 176(2):108-109.
30. Boyd CM, Darer J, Boulton C et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *Journal of the American Medical Association.* 2005; 294(6):716-724.
31. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008; 31(1):204-212.
32. van Weel C., Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet.* 2006; 367(9510):550-551.
33. Britton M. The burden of COPD in the U.K.: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med.* 2003; 97(Suppl C):S71-S79.
34. British Thoracic Society. *The Burden of Lung Disease.* (2nd edition). British Thoracic Society, 2006.
35. Anon. Appendix D: Economics costs of COPD to the NHS. *Thorax.* 2004; 59(Suppl):i192-i194.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence. *The Guidelines Manual 2007.* National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007.
37. National Institute for Health and Clinical Excellence. *The Guidelines Manual.* London: UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
38. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn MB et al. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J.* 1959; 2(5147):257-266.
39. Nolan D, White P, Pearson MG. FEV-1 and PEF in COPD management. *Thorax.* 1999; 54(5):468-469.
40. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2001; 56(11):880-887.
41. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133(1):14-20.
42. Burrows B. The course and prognosis of different types of chronic airflow limitation in a general population sample from Arizona: comparison with the Chicago "COPD" series. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140(3 Pt 2):S92-S94.
43. Perez PR, Hallal PC, Vazquez GJ et al. Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population-based samples. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2007; 4(2):113-120.
44. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003; 58(8):659-664.
45. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *European Respiratory Journal Supplement.* 1993; 16:5-40.
46. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (2007 update).*: [1-109] Available from: <http://www.goldcopd.com/>.
47. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER et al. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2006; 173(12):1316-1325.
48. Schermer TRJ, Quanjer PH. COPD screening in primary care: Who is sick? *Primary Care Respiratory Journal.* 2007; 16(1):49-53.
49. Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P et al. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J.* 2004; 23(3):456-463.
50. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest.* 2000; 117(5 SUPPL. 2):339S-345S.
51. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J.* 2002; 20(5):1117-1122.
52. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S et al. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J.* 2003; 22(2):268-273.

53. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL et al. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2006; 3(2):95-100.
54. Culver BH. Interpretation of spirometry: we can do better than the GOLD standard. *Respir Care*. 2006; 51(7):719-721.
55. Roberts SD, Farber MO, Knox KS et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest*. 2006; 130(1):200-206.
56. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J*. 2007; 30(2):232-239.
57. Enright P, Quanjer P. Spirometry for COPD is both underutilized and overutilized. *Chest*. 2007; 132(2):368-370.
58. Medbo A, Melbye H. Lung function testing in the elderly--can we still use FEV1/FVC<70% as a criterion of COPD? *Respir Med*. 2007; 101(6):1097-1105.
59. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest*. 2007; 131(2):349-355.
60. Pellegrino R, Brusasco V, Viegi G et al. Definition of COPD: based on evidence or opinion? *Eur Respir J*. 2008; 31(3):681-682.
61. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008; 63(12):1046-1051.
62. Akhtar R, Wilson A. A comparison of spirometry in general practice and a pulmonary function laboratory. *Primary Care Respiratory Journal*. 2005; 14(4):215-220.
63. Schermer TR, Smeele IJ, Thoonen BP et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *Eur Respir J*. 2008; 32(4):945-952.
64. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*. 2008; 63(12):1040-1045.
65. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5):948-968.
66. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144(5):1202-1218.
67. Ko FW, Woo J, Tam W et al. Prevalence and risk factors of airflow obstruction in an elderly Chinese population. *Eur Respir J*. 2008; 32(6):1472-1478.
68. Roche N, Dalmay F, Perez T et al. FEV1/FVC and FEV1 for the assessment of chronic airflow obstruction in prevalence studies: do prediction equations need revision? *Respir Med*. 2008; 102(11):1568-1574.
69. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004; 23(6):932-946.
70. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease-management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care*. (CG12)., 2004.
71. COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997; 52(Suppl 5):S1-28.
72. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD*. 2001.
73. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2003; 58(Suppl 1):1-94.
74. Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 133(5):814-819.
75. Nisar M, Walshaw M, Earis JE et al. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1990; 45(3):190-194.
76. Nisar M, Earis JE, Pearson MG et al. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146(3):555-559.
77. Hadcroft J, Calverley PM. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001; 56(9):713-720.
78. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. *Thorax*. 1992; 47(6):429-436.
79. Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short-term variability in fev1 and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax*. 1987; 42(7):487-490.
80. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L et al. *Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease*. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 167(3); 418-424. 2003.

81. Santus P, Pecchiari M, Carlucci P et al. Bronchodilation test in COPD: effect of inspiratory manoeuvre preceding forced expiration. *Eur Respir J.* 2003; 21(1):82-85.
82. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW et al. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax.* 2003; 58:1-5.
83. Celli BR, Cote CG, Lareau SC et al. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med.* 2008; 102 Suppl 1:S27-35, 2008 Jun.:S27-S35.
84. Fan VS, Curtis JR, Tu S et al. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest.* 2002; 122(2):429-436.
85. Almagro P, Calbo E, Ochoa de EA et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002; 121(5):1441-1448.
86. Chen H, Eisner MD, Katz PP et al. Measuring disease-specific quality of life in obstructive airway disease: validation of a modified version of the airways questionnaire 20. *Chest.* 2006; 129(6):1644-1652.
87. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age & Ageing.* 2002; 31(2):137-140.
88. Osman IM, Godden DJ, Friend JA et al. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1997; 52(1):67-71.
89. Ramsey SD, Sullivan SD. The burden of illness and economic evaluation for COPD. *Eur Respir J.* 2003; 21(41):29s-35s.
90. Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2003; 167(4):544-549.
91. Singh S, Loke YK, Furberg CD et al. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* 2008; 300(12):1439-1450.
92. Antonelli-Incalzi R, Pedone C, Scarlata S et al. Correlates of mortality in elderly COPD patients: Focus on health-related quality of life. *Respirology.* 2009; 14(1):98-104.
93. Esteban C, Quintana JM, Aburto M et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med.* 2008; 23(11):1829-1834.
94. Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. Health status measured with the CRQ does not predict mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2002; 20(5):1147-1151.
95. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J.* 2005; 26(3):414-419.
96. Halpin DM, Peterson S, Larsson TP et al. Identifying COPD patients at increased risk of mortality: predictive value of clinical study baseline data. *Respir Med.* 2008; 102(11):1615-1624.
97. Briggs A, Spencer M, Wang H et al. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2008; 168(1):71-79.
98. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest.* 2005; 128(6):3810-3816.
99. Esteban C, Quintana JM, Aburto M et al. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2006; 99(11):751-759.
100. Casanova C, Cote C, de Torres JP et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2005; 171(6):591-597.
101. de Torres JP, Pinto Plata V., Casanova C et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD.[see comment]. *Chest.* 2008; 133(6):1336-1343.
102. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med.* 2009; 103(3):373-378.
103. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(10):1005-1012.
104. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst HN et al. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax.* 2008; 63(9):768-774.
105. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax.* 2004; 59 Suppl 1:1-232.
106. Freeman D. COPD prevalence in asymptomatic smokers - The first 100. *Primary Care Respiratory Journal.* 2000; 9:41.
107. van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E et al. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *Br Med J.* 2002; 324(7350):1370-1374.

108. Humerfelt S, Eide G, Aaro L et al. Effectiveness of postal smoking cessation advice: a randomised controlled trial in young men with reduced FEV1 and asbestos exposure. *Eur Respir J*. 1998; 11:284-290.
109. Risser NL, Belcher DW. Adding spirometry, carbon-monoxide, and pulmonary symptom results to smoking cessation counseling - a randomized trial. *J Gen Intern Med*. 1990; 5(1):16-22.
110. Jonsson JS, Gislason T, Gislason D et al. Acute bronchitis and clinical outcome three years later: prospective cohort study. *Br Med J*. 1998; 317(7170):1433.
111. British Thoracic Society. *BTS guidelines for the management of COPD. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. Thorax*. 52(Suppl 5); S1-S28. 1997.
112. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RWJG et al. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
113. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *Journal of the American Medical Association*. 1994; 272(19):1497-1505.
114. Brandt CJ, Ellegaard H, Joensen M et al. Effect of diagnosis of "smoker's lung". RYLUNG Group. *Lancet*. 1997; 349(9047):253.
115. Crowley TJ, Macdonald MJ, Walter MI. Behavioral anti-smoking trial in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Psychopharmacology*. 1995; 119:193-204.
116. Pederson LL, Wanklin JM, Lefcoe NM. The effects of counseling on smoking cessation among patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *International Journal of the Addictions*. 1991; 26(1):107-119.
117. Tashkin D, D., Kanner et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9268):1571-1575.
118. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease - The Lung Health Study. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2000; 161(2):381-390.
119. Kanner RE, Connett JE, Williams DE et al. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med*. 1999; 106:410-416.
120. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Smoking cessation services: guidance*. (PH 10). London: UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
121. Woolacott NF, Jones L, Forbes CA et al. *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment*. 6(16); 1-245. 2002. PM:12269277
122. National Institute for Clinical Excellence. *Varenicline for smoking cessation*. (TA123)., 2007.
123. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 163(5):1256-1276.
124. Corris PA, Neville E, Nariman S et al. Dose-response study of inhaled salbutamol powder in chronic air-flow obstruction. *Thorax*. 1983; 38(4):292-296.
125. Teale C, Morrison JFJ, Page RL et al. Dose-response to inhaled salbutamol in chronic obstructive airways disease. *Postgraduate Medical Journal*. 1991; 67(790):754-756.
126. Sestini P, Renzoni E, Robinson S et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
127. Dullinger D, Kronenberg R, Niewoehner DE. Efficacy of inhaled metaproterenol and orally-administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. *Chest*. 1986; 89(2):171-173.
128. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects of airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135(5):1069-1074.
129. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S et al. Acute response to bronchodilator. An imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med*. 1988; 148(9):1949-1952.
130. Guyatt GH, Townsend M, Keller JL et al. Should study subjects see their previous responses: data from a randomized control trial. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42(9):913-920.
131. Hansen NC, May O. Domiciliary nebulised terbutaline in severe chronic airways obstruction. *Eur Respir J*. 1990; 3(4):463-464.
132. Jaeschke R, Guyatt GH, Singer J et al. Mechanism of bronchodilator effect in chronic airflow limitation. *Canadian Medical Association Journal*. 1991; 144(1):35-39.
133. Klock LE, Miller TD, Morris AH et al. A comparative study of atropine sulphate and isoproterenol hydrochloride in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1975; 112(3):371-376.

134. Light RW, Summer WR, Luchsinger PC. Response of patients with chronic obstructive lung disease to the regular administration of nebulised isoproterenol. *Chest*. 1975; 67(6):634-639.
135. Shah SS, Johnson D, Woodcock AA et al. Breathlessness and exercise tolerance in chronic airflow obstruction: 2-hourly versus 4-hourly salbutamol by inhalation. *Current Medical Research and Opinion*. 1983; 8(5):345-349.
136. Silins RA, Marlin GE. Evaluation of domiciliary treatment with terbutaline by wet nebulisation in patients with chronic bronchitis and emphysema. *Australian & New Zealand Journal of Medicine*. 1985; 15(2):230-240.
137. Tandon MK, Kailis SG. Bronchodilator treatment for partially reversible chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1991; 46(4):248-251.
138. Taylor DR, Buick B, Kinney C. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131(5):747-751.
139. Wilson RSE, Connellan SJ. Domiciliary nebulized salbutamol solution in severe chronic airway obstruction in severe chronic airway obstruction. *Thorax*. 1980; 35:873-876.
140. Cook D, Guyatt G, Wong E et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 163(1):85-90.
141. Gross NJ, Co E, Skorodin MS. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest*. 1989; 96(5):984-987.
142. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H et al. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD - comparison with ipratropium bromide alone. *Chest*. 1995; 107(2):401-405.
143. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H et al. Comparative dose-response study of 3 anticholinergic agents and fenoterol using a metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary-disease. *Thorax*. 1995; 50(1):62-66.
144. Higgins BG, Powell RM, Cooper S et al. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway caliber and bronchial reactivity in asthma and chronic-bronchitis. *Eur Respir J*. 1991; 4(4):415-420.
145. Braun SR, McKenzie WN, Copeland C et al. A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med*. 1989; 149(3):544-547.
146. Campbell S. For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch Intern Med*. 1999; 159(2):156-160.
147. Colice GL. Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1996; 100(1A):11S-18S.
148. Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD: A retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest*. 1996; 110(1):62-70.
149. Taylor J, Kotch A, Rice K et al. Ipratropium bromide hydrofluoroalkane inhalation aerosol is safe and effective in patients with COPD. *Chest*. 2001; 120(4):1253-1261.
150. Rennard SI, Anderson W, Zu Wallack R et al. Use of a long-acting inhaled beta(2)-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 163(5):1087-1092.
151. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 164(5):778-784.
152. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*. 1999; 115(4):957-965.
153. Appleton S, Smith B, Veale A et al. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
154. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*. 1997; 10(4):815-821.
155. Goodwin B, Cox F, Anderson W et al. *Comparison of salmeterol 42ug BID (SLG) versus ipratropium bromide 36ug q.i.d. vs placebo on disease specific quality of life in COPD patients: reversible or non-reversible to ventolin. ALA/ATS Abstract 1997-1999*. 1997.
156. Grove A, Lipworth BJ, Reid P et al. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1996; 51(7):689-693.
157. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1997; 155(4):1283-1289.

158. Rutten-Van M, Roos B, van N. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax*. 1999; 54(11):995-1003.
159. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax*. 1995; 50(7):750-754.
160. van Noord JA, de Munck DRAJ, Bantje TA et al. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J*. 2000; 15(5):878-885.
161. Shukla, V. K., Husereau, D. R., Boucher, M., Mensunkai, S., and Dales, R. *Long-acting beta2-agonists for maintenance therapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review*. (39). Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)., 2002.
162. Aalbers R, Ayres J, Backer V et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J*. 2002; 19(5):936-943.
163. Rossi A, Kristufek P, Levine BE et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. 2002; 121(4):1058-1069.
164. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003; 58:399-404.
165. Mahler DA, Wire P, Horstman D et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2002; 166(8):1084-1091.
166. 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(1):74-81.
167. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9356):449-456.
168. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002; 122(1):47-55.
169. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2000; 161(4):1136-1142.
170. Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD - A 13-week multicenter trial. *Chest*. 2000; 118(5):1294-1302.
171. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002; 19(2):217-224.
172. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002; 19(2):209-216.
173. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Monz BU et al. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value in Health*. 2005; 8(1):32-46.
174. Rutten-van Mólken MP, Oostenbrink JB, Miravittles M et al. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *European Journal of Health Economics*. 2007; 8(2):123-135.
175. Oba Y. Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(5):575-582.
176. Oostenbrink JB, Rutten vMM, Al MJ et al. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004; 23(2):241-249.
177. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *Purchasing Power Parities (PPPs) for OECD countries since 1980*. <http://www.oecd.org/>. 2008. OECD. <http://www.oecd.org/>
178. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S et al. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med*. 2008; 102(11):1511-1520.
179. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1997; 155(2):542-548.
180. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2002; 165(12):1592-1596.
181. Peperell K, Rudolf M, Pearson M et al. General practitioner prescribing habits in asthma/COPD. *Asthma in General Practice*. 1997; 5(2):29-30.

182. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med.* 2002; 113(1):59-65.
183. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br Med J.* 2000; 320(7245):1297-1303.
184. The Lung Health Study Research Group, Altose MD, Redline S et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000; 343(26):1902-1909.
185. Vestbo J, Sorensen T, Lange P et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 353(9167):1819-1823.
186. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med.* 1999; 340(25):1948-1953.
187. van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax.* 1999; 54(1):7-14.
188. Derenne JP. *Effects of high dose inhaled beclomethasone in the rate of decline in FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a 2 year prospective multicentre study.* *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 151. 1995.
189. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl C-G et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J.* 2002; 19(6):1058-1063.
190. Jones PW, Willits LR, Burge PS et al. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J.* 2003; 21(1):68-73.
191. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J.* 2002; 20(4):819-825.
192. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2001; 164:580-584.
193. Sin DD, Man SFP. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: Does the dose matter? *Eur Respir J.* 2003; 21(2):260-266.
194. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH et al. *Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD.* *Chest.* 109(5); 1156-1162. 1996.
195. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1998; 351(9105):773-780.
196. Dragonetti ME, Groth ML. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: Are they cost-effective? *Clinical Pulmonary Medicine.* 2000; 7
197. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(8):775-789.
198. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD. Results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest.* 2009; 136(6):1456-1465.
199. Sin DD, Tashkin D, Zhang X et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2009; 374(9691):712-719.
200. Aaron S, Vandemheen K, Fergusson D et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146(8):545-555.
201. Boehringer Ingelheim Ltd. UPLIFT subgroup analyses (Number 5 - RIGHT DATA). Boehringer Ingelheim Ltd, 2009:
202. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ et al. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;(4):CD006829.
203. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD. Results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest.* 2009; 136(6):1456-1465.
204. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50µg) or salmeterol (50µg) on COPD exacerbations. *Respir Med.* 2008; 102(8):1099-1108.
205. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs.* 2009; 69(5):549-565.
206. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs.* 2008; 68(14):1975-2000.

207. Jenkins C, Jones P, Calverley P et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respiratory Research*. 2009; 10(1):59.
208. Dal Negro RR, Eandi M, Pradelli L et al. Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients. *International Journal of Copd*. 2007; 2(2):169-176.
209. Lofdahl CG, Ericsson A, Svensson K et al. Cost effectiveness of budesonide/formoterol in a single inhaler for COPD compared with each monocomponent used alone. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23(4):365-375.
210. Mayers, I., Jacobs, P., Marciniuk, D. D., Chuck, A., and Varney, J. *Long-acting Beta2-agonists (LABA) plus corticosteroids versus LABA alone for chronic obstructive pulmonary disease*. (83). Canada: Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2007.
211. Briggs A, Glick H, Lozano-Ortega G et al. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J*. 2009;09031936.
212. Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA et al. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD. *Respir Med*. 2009; 103(1):12-21.
213. Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. *Am J Manag Care*. 2009; 15(4):226-232.
214. Akazawa M, Hayflinger DC, Stanford RH et al. Economic assessment of initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Manag Care*. 2008; 14(7):438-448.
215. Rascati KL, Akazawa M, Johnsrud M et al. Comparison of hospitalizations, emergency department visits, and costs in a historical cohort of Texas Medicaid patients with chronic obstructive pulmonary disease, by initial medication regimen. *Clin Ther*. 2007; 29(6):1203-1213.
216. Gagnon YM, Levy AR, Spencer MD et al. Economic evaluation of treating chronic obstructive pulmonary disease with inhaled corticosteroids and long-acting beta 2-agonists in a health maintenance organization. *Respir Med*. 2005; 99(12):1534-1545.
217. Delea TE, Hagiwara M, Dalal AA et al. Healthcare use and costs in patients with chronic bronchitis initiating maintenance therapy with fluticasone/salmeterol vs other inhaled maintenance therapies. *Current Medical Research & Opinion*. 2009; 25(1):1-13.
218. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 22(6):912-919.
219. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2008; 177(1):19-26.
220. Najafzadeh M, Marra CA, Sadatsafavi M et al. Cost effectiveness of therapy with combinations of long acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD. *Thorax*. 2008; 63(11):962-967.
221. electronic Medicines Compendium. *Seretide 100, 250, 500 Accuhaler*. 2008. UK: Middlesex, Allen & Hanbury.
<http://emc.medicines.org.uk/medicine/2317/SPC/Seretide+100%2c+250%2c+500+Accuhaler/#USEHANDLING>
222. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 57 ed. UK: BMJ Group and RPS Publishing; 2009.
223. Kardos P, Wencker M, Glaab T et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2007; 175(2):144-149.
224. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359(15):1543-1554.
225. Brocklebank DM, Ram FSF, Wright J et al. *Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature*. *Health Technology Assessment*. 5(26). 2001. The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA).
http://www.ncchta.org/ProjectData/3_project_record_published.asp?PjtId=1106
226. Ram FSF, Brocklebank DM, Muers M et al. Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand-held inhalers devices to deliver bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
227. Cuvelier A, Muir J, Benhamou D et al. Dry powder ipratropium bromide is as safe and effective as metered-dose inhaler formulation: a cumulative dose-response study in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Care*. 2002; 47(2):159-166.
228. Eiser N, Angus K, McHale S. The role of domiciliary nebulizers in managing patients with severe COPD. *Respir Med*. 2001; 95(4):265-274.

229. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ et al. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med.* 1992; 86(4):317-325.
230. Allen SC. Competence thresholds for the use of inhalers in people with dementia. *Age & Ageing.* 1997; 26(2):83-86.
231. Hodkinson HM. Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age & Ageing.* 1972; 1(4):233-238.
232. Connolly MJ. Inhaler technique of elderly patients: comparison of metered-dose inhalers and large volume spacer devices. *Age & Ageing.* 1995; 24(3):190-192.
233. Allen SC, Prior A. What determines whether an elderly patient can use a metered dose inhaler correctly? *British Journal of Diseases of the Chest.* 1986; 80(1):45-49.
234. Armitage JM, Williams SJ. Inhaler technique in the elderly. *Age & Ageing.* 1988; 17(4):275-278.
235. Selroos O, Halme M. Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry powder inhaler. *Thorax.* 1991; 46(12):891-894.
236. Diggory P, Bailey R, Vallon A. Effectiveness of inhaled bronchodilator delivery systems for elderly patients. *Age & Ageing.* 1991; 20(5):379-382.
237. Harvey J, Williams JG. Randomised cross-over comparison of five inhaler systems for bronchodilator therapy. *British Journal of Clinical Practice.* 1992; 46(4):249-251.
238. Allen SC, Ragab S. Ability to learn inhaler technique in relation to cognitive scores and tests of praxis in old age. *Postgraduate Medical Journal.* 2002; 78(915):37-39.
239. Teale C, Jones A, Patterson CJ et al. Community survey of home nebulizer technique by elderly people. *Age & Ageing.* 1995; 24(4):276-277.
240. O'Driscoll BR. Nebulisers for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1997; 52(Suppl 2):S49-S52.
241. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J.* 2001; 18(1):228-242.
242. Formgren H, Sjobqvist A, Stahl E et al. Terbutaline in COPD comparison between Turbuhaler and chlorofluorocarbon (CFC) inhaler. *Lung.* 1994; 172(5):271-280.
243. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H et al. Comparison of the bronchodilator effects of salbutamol delivered via a metered-dose inhaler with spacer, a dry-powder inhaler, and a jet nebulizer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 1999; 66(2):119-123.
244. Iacono P, Velicitat P, Guemas E et al. Improved delivery of ipratropium bromide using Respimat (a new soft mist inhaler) compared with a conventional metered dose inhaler: cumulative dose response study in patients with COPD. *Respir Med.* 2000; 94(5):490-495.
245. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1991; 114(3):216-223.
246. Corden Z, Rees PJ. The effect of oral corticosteroids on bronchodilator responses in COPD. *Respir Med.* 1998; 92(2):279-282.
247. Weiner P, Weiner M, Rabner M et al. The response to inhaled and oral steroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Internal Medicine.* 1999; 245(1):83-89.
248. Weir DC, Robertson AS, Gove RI et al. Time course of response to oral and inhaled corticosteroids in nonasthmatic chronic air-flow obstruction. *Thorax.* 1990; 45(2):118-121.
249. Weir DC, Gove RI, Robertson AS et al. Corticosteroid trials in non-asthmatic chronic airflow obstruction: A comparison of oral prednisolone and inhaled beclomethasone dipropionate. *Thorax.* 1990; 45(2):112-117.
250. Royal College of Physicians. *Osteoporosis. Clinical guidelines for prevention and treatment.* 1999.
251. Vassallo R, Lipsky JJ. Theophylline: recent advances in the understanding of its mode of action and uses in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 1998; 73(4):346-354.
252. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y et al. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1984; 311(6):349-353.
253. Ziment I. Theophylline and mucociliary clearance. *Chest.* 1987; 92(Suppl 1):38S-43S.
254. Matthay RA, Mahler DA. Theophylline improves global cardiac function and reduces dyspnea in chronic obstructive lung disease. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 1986; 78(4 II Suppl):793-799.
255. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication. *Clinical Pharmacokinetics.* 1991; 20(Part 1):66-80.
256. Aronson JK, Hardman M, Reynolds DJ. ABC of monitoring drug therapy. Theophylline. *Br Med J.* 1992; 305(6865):1355-1358.
257. Ram FSF, Jones PW, Castro AA et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library.* 2003; Issue 3(3)
258. Fink G, Kaye C, Sulkes J et al. Effect of theophylline on exercise performance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1994; 49(4):332-334.

259. Newman D, Tamir J, Speedy L et al. Physiological and neuropsychological effects of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1994; 30(11):811-816.
260. Alexander MR, Dull WL, Kasik JE. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with orally administered theophylline. A double-blind, controlled study. *Journal of the American Medical Association*. 1980; 244(20):2286-2290.
261. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148(4):1030-1036.
262. Compton CH, Gubb J, Nieman R et al. Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study. *Lancet*. 2001; 358(9278):265-270.
263. Bachh AA, Shah NN, Bhargava R et al. Effect of oral N-acetylcysteine in COPD - A randomised controlled trial. *JK Practitioner*. 2007; 14(1):12-16.
264. Zheng JP, Kang J, Huang SG et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2008; 371(9629):2013-2018.
265. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
266. Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(Black Peter N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2006 Issue 3 John Wiley & Sons)
267. Schermer T, Chavannes N, Dekhuijzen R et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis. *Respir Med*. 2009; 103(4):542-551.
268. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R et al. Cost-effectiveness analysis of oral N-acetylcysteine as a preventive treatment in chronic bronchitis. *Pharmacological Research*. 2000; 42(1):39-50.
269. Grassi C, Morandini GC. A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis 18. *European Journal of Clinical Pharmacotherapy*. 1976; 09(5-6):393-396.
270. Boman G, Backer U, Larsson S et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases *European Journal of Respiratory Diseases*. 1983; 64(6):405-415.
271. Meister R. Langzeittherapie mit Acetylcystein Retard-Tabletten bei Patienten mit chronischer Bronchitis. *Forum prackt Allg Arzt*. 1986; 25:18-25.
272. Parr GD, Huitson A. Oral Fabrol (oral N-acetyl-cysteine) in chronic bronchitis. *British Journal of Diseases of the Chest*. 1987; 81(4):341-348.
273. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis 4. *Eur Respir J*. 1988; 1(4):351-355.
274. MacNee W. Oxidants/antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to therapy. *Novartis Foundation Symposium*. 2001; 234:169-185.
275. Rahman I, MacNee W. Regulation of redox glutathione levels and gene transcription in lung inflammation: therapeutic approaches. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000; 28(9):1405-1420.
276. Rautalahti M, Virtamo J, Haukka J et al. The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on COPD symptoms. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1997; 156(5):1447-1452.
277. The ATBC Cancer Prevention Study Group. The alpha tocopherol, beta carotene lung cancer prevention study: design, methods, participant characteristics, and compliance. *Ann Epidemiol*. 1994; 4(1):1-10.
278. Aversa C, Cazzola M, Clini V et al. Clinical trial of the efficacy and safety of moguisteine in patients with cough associated with chronic respiratory diseases. *Drugs Under Experimental & Clinical Research*. 1993; 19(6):273-279.
279. Barnabe R, Berni F, Clini V et al. The efficacy and safety of moguisteine in comparison with codeine phosphate in patients with chronic cough. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1995; 50(2):93-97.
280. Del Donno M, Aversa C, Corsico R et al. Efficacy and safety of moguisteine in comparison with dextromethorphan in patients with persistent cough. *Drug Investigation*. 1994; 7(2):93-100.
281. Sergysels R, Art G. A double-masked, placebo-controlled polysomnographic study of the antitussive effects of heliocidine. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. 2001; 62(1):35-47.
282. Wojcicki J, Szwed G, Drozdowska KD. The antitussive and expectorant drug Duopect evaluated by the preferential test. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 1976; 24(4):549-552.
283. Staykova T, Black P, Chacko E et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
284. Francis R. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J*. 1960; 1(5169):297-303.

285. Gosling WRO, Djajadinigrat RJ, Bergstein PGM et al. *Continuous suppressive antimicrobial treatment in chronic infected bronchitis during the winter months. Diseases of the Chest.* (376); 380. 1967.
286. Johnston RN, Lockhart W, Smith DH et al. A trial of phenethicillin in chronic bronchitis. *Br Med J.* 1961; 2(5258):985-986.
287. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J.* 1969; 4(678):265-269.
288. Liippo K, Pelliniemi TT, Lehto H. Trimethoprim prophylaxis of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Medica Scandinavica.* 1987; 221(5):455-459.
289. Moyes EN, Kershaw RA. *Long-continued treatment with tetracycline and prednisolone in chronic bronchitis. Lancet.* 270(7007); 1187-1191. 1957.
290. Murdoch JM, Leckie WJH, Downie J et al. *An evaluation of continuous antibiotic therapy in chronic bronchitis. British Medical Journal.* 2(5162); 1277-1285. 1959.
291. Pridie R. A trial of continuous winter chemotherapy in chronic bronchitis. *Lancet.* 1960; 2(7153):723-727.
292. Working Party of the Medical Research Council. *Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their Working Party on Trials of Chemotherapy in Early Chronic Bronchitis. British Medical Journal.* 1(5499); 1317-1322. 1966.
293. Haas H, Morris JF, Samson S. Effect of oral penicillin on pneumococcal carriage in elderly men with chronic bronchitis. *Clin Ther.* 1986; 8(3):301-308.
294. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest.* 2001; 120(3):730-733.
295. Medical Research Council, Fletcher. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *Br Med J.* 1966; 1(5499):1317-1322.
296. Pines A. Controlled trials of a sulphonamide given weekly to prevent exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J.* 1967; 3(5559):202-204.
297. Moher D, Schulz K, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001; 357(9263):1191-1194.
298. Hahn HH, MacGregor RR, Avent CK et al. Ampicillin and tetracycline in the treatment and prophylaxis of chronic bronchitis. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy.* 1972; 2(1):45-48.
299. Grob PR, White E, Gargan R et al. The use of erythromycin as prophylaxis in chronic bronchitis: a cohort study from general practice. *Journal of International Medical Research.* 1980; 8(Suppl):50.
300. Pugh DL, Holland EE. Chemoprophylaxis in chronic bronchitis. *Antiseptic.* 1974; 71:261-267.
301. McVay L. Antibiotic prophylaxis in chronic respiratory diseases. *Arch Intern Med.* 1953; 92(6):833-846.
302. Buchanan J. Long-term prophylactic administration of tetracycline to chronic bronchitics. *Lancet.* 1958; 2(7049):719-723.
303. Cherniack N. Long-term treatment of bronchiectasis and chronic bronchitis. *Arch Intern Med.* 1959; 103(March 1959):345-353.
304. Francis R. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *Br Med J.* 1961; 2(5258):979-985.
305. Cooper J, Inman J, Currie W. Prophylactic treatment of chronic bronchitis comparing cotrimoxazole and amoxycillin. *British Journal of Clinical Practice.* 1975; 29(11):307-310.
306. Zu Walalck RL, Mahler DA, Reilly D et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest.* 2001; 119(6):1661-1670.
307. Bellia V, Foresi A, Bianco S et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med.* 2002; 96(11):881-889.
308. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A et al. The additive effect of theophylline on a high-dose combination of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in stable COPD. *Chest.* 1995; 107(3):718-723.
309. Royal College of Physicians. *Domiciliary oxygen therapy services. Clinical guidelines and advice for prescribers.* London: Royal College of Physicians; 1999.
310. Medical Research Council Working Party, Flenley DC. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981; 1(8222):681-686.
311. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980; 93(3):391-398.
312. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1985; 102(1):29-36.
313. Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax.* 1987; 42(2):105-110.

314. Cooper CB, Howard P. An analysis of sequential physiologic changes in hypoxic cor pulmonale during long-term oxygen therapy. *Chest*. 1991; 100(1):76-80.
315. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997; 52(1):43-47.
316. PPA. *Drug Tariff National Health Service, England and Wales*. THE STATIONERY OFFICE BOOKS; 2003.
317. Heaney LG, McAllister D, MacMahon J. Cost minimisation analysis of provision of oxygen at home: are the drug tariff guidelines cost effective? 29. *Br Med J*. 1999; 319(7201):19-23.
318. Eaton T, Garrett JE, Young P et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: A randomised controlled study. *Eur Respir J*. 2002; 20(2):306-312.
319. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR et al. A review of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2001; 95(6):437-443.
320. Andersson A, Strom K, Brodin H et al. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis. *Eur Respir J*. 1998; 12(6):1284-1289.
321. Okubadejo AA, Paul EA, Wedzicha JA. Domiciliary oxygen cylinders: indications, prescription and usage. *Respir Med*. 1994; 88(10):777-785.
322. Woodcock AA, Gross ER, Geddes DM. Oxygen relieves breathlessness in "pink puffers". *Lancet*. 1981; 1(8226):907-909.
323. Evans TW, Waterhouse JC, Carter A et al. Short burst oxygen treatment for breathlessness in chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1986; 41(8):611-615.
324. Swinburn CR, Mould H, Stone TN et al. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143(5 Pt 1):913-915.
325. Ambrosino N, Montagna T, Nava S et al. Short term effect of intermittent negative pressure ventilation in COPD patients with respiratory failure. *Eur Respir J*. 1990; 3(5):502-508.
326. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW et al. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1995; 152(2):538-544.
327. Plant PK, Elliott MW. Management of ventilatory failure in COPD. *Thorax*. 2003; 58(6):537-542.
328. Clini E, Sturani C, Rossi A et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2002; 20(3):529-538.
329. Behnke RH, Blount SG, Bristow JD et al. Primary prevention of pulmonary heart disease. *Circulation*. 1970; 41(6):A17-A23.
330. Chetty KG, Brown SE, Light RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. *Am Rev Respir Dis*. 1982; 126(2):338-341.
331. Miller MR, Gorecka DM, Bishop JM. Radiological prediction of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *European Heart Journal*. 1984; 5(7):581-587.
332. Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E et al. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *European Journal of Respiratory Diseases*. 1987; 71(5):419-429.
333. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1994; 150(3):833-852.
334. Weitzenblum E, Zielinski J, Bishop JM. The diagnosis of "cor pulmonale" by non-invasive methods: a challenge for pulmonologists and cardiologists. *Bulletin Europeen De Physiopathologie Respiratoire*. 1983; 19(5):423-426.
335. Danchin N, Cornette A, Henriquez A et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of the right ventricle in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest*. 1987; 92(2):229-233.
336. Starling MR, Crawford MH, Sorensen SG et al. A new two-dimensional echocardiographic technique for evaluating right ventricular size and performance in patients with obstructive lung disease. *Circulation*. 1982; 66(3):612-620.
337. Turnbull LW, Ridgway JP, Biernacki W et al. Assessment of the right ventricle by magnetic resonance imaging in chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1990; 45(8):597-601.
338. Altschule MD. Limited usefulness of the so-called ejection fraction measurement in clinical practice. *Chest*. 1986; 90(1):134-135.
339. MacNee W, Morgan AD, Wathen CG et al. Right ventricular performance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. The effects of oxygen. *Respiration*. 1985; 48(3):206-215.
340. Zielinski J, Hawrylkiewicz I, Gorecka D et al. Captopril effects on pulmonary and systemic hemodynamics in chronic cor pulmonale. *Chest*. 1986; 90(4):562-565.
341. Kiely DG, Cargill RI, Wheeldon NM et al. Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovascular Research*. 1997; 33(1):201-208.

342. Saadjian AY, Philip-Joet FF, Vestri R et al. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by Nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J*. 1988; 1(8):716-720.
343. Johnson DC, Joshi RC, Mehta R et al. Acute and long term effect of nifedipine on pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive airways disease. *European Journal of Respiratory Diseases Supplement*. 1986; 146:495-502.
344. Gould L, Zahir M, DeMartino A et al. Haemodynamic effects of phentolamine in chronic obstructive pulmonary disease. *British Heart Journal*. 1971; 33(4):445-450.
345. Van Mieghem W, De Backer G, De Wispelaere B et al. Phentolamine infusion in cor pulmonale due to chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Cardiologica*. 1978; 33(4):253-262.
346. Vik-Mo H, Walde N, Jentoft H et al. Improved haemodynamics but reduced arterial blood oxygenation, at rest and during exercise after long-term oral prazosin therapy in chronic cor pulmonale. *European Heart Journal*. 1985; 6(12):1047-1053.
347. Green LH, Smith TW. The use of digitalis in patients with pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1977; 87(4):459-465.
348. Jezek V, Schrijen F. Haemodynamic effect of deslanoside at rest and during exercise in patients with chronic bronchitis. *British Heart Journal*. 1973; 35(1):2-8.
349. Brown SE, Pakron FJ, Milne N et al. Effects of digoxin on exercise capacity and right ventricular function during exercise in chronic airflow obstruction. *Chest*. 1984; 85(2):187-191.
350. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2001; 56(11):827-834.
351. Ries AL, Carlin BW, Carrieri-Kohlman V et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest*. 1997; 112(5):1363-1396.
352. Salman GF, Mosier MC, Beasley BW et al. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2003; 18(3):213-221.
353. Toshima MT, Blumberg E, Ries AL et al. Does rehabilitation reduce depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 1992; 12(4):261-269.
354. Griffiths TLB. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 355(9201):362-368.
355. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S et al. Pulmonary Rehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
356. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TMK et al. Effects of pulmonary rehabilitation on physiological and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary-disease. *Ann Intern Med*. 1995; 122(11):823-832.
357. Bestall JC, Paul EA, Garrod R et al. Longitudinal trends in exercise capacity and health status after pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Respir Med*. 2003; 97(2):173-180.
358. The Wessex Institute. *Hospital based pulmonary rehabilitation programmes for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease*. 1999.
359. Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S et al. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax*. 2001; 56(10):779-784.
360. Smith K, Cook D, Guyatt GH et al. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145(3):533-539.
361. Lotters F, van Tol B, Kwakkel G et al. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2002; 20(3):570-576.
362. Ortega F, Toral J, Cejudo P et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2002; 166(5):669-674.
363. Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P et al. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2000; 15(3):517-525.
364. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE et al. A randomized, controlled trial comparing long-term and short-term exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2003; 23(1):60-68.
365. Young P, Dewse M, Fergusson W et al. Respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: Predictors of nonadherence. *Eur Respir J*. 1999; 13(4):855-859.
366. Foglio K, Bianchi L, Ambrosino N. Is it really useful to repeat outpatient pulmonary rehabilitation programs in patients with chronic airway obstruction? A 2-year controlled study. *Chest*. 2001; 119(6):1696-1704.
367. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(Scharplatz Madlaina):CD005305.

368. Eaton T, Young P, Fergusson W et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology*. 2009; 14(2):230-238.
369. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med*. 2000; 109(3):207-212.
370. Behnke M, Jorres RA, Kirsten D et al. Clinical benefits of a combined hospital and home-based exercise programme over 18 months in patients with severe COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003; 59(1):44-51.
371. Behnke M, Taube C, Kirsten D et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000; 94(12):1184-1191.
372. Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B et al. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation. *Respir Med*. 1998; 92(10):1191-1198.
373. Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1998; 79(7):849-854.
374. Man WD, Polkey MI, Donaldson N et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *Br Med J*. 2004; 329(7476):1209.
375. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir Med*. 2005; 99(10):1297-1302.
376. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of zanamivir, amantadine and oseltamivir for the treatment of influenza*. (NICE technology appraisal guidance- No.58)., 2003.
377. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
378. Nichol KL, 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.
379. National Institute of Clinical Excellence. *Guidance on the use of Zanamivir (Relenza) in the treatment of influenza*. (NICE technology appraisal guidance- No.15). National Institute of Clinical Excellence (NICE), 2000.
380. Turner, D., Wailoo, A., Nicholson, K., Cooper, N., Sutton, A., Abrams, K., and NICE. *Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B*. University of Leciester; ScHARR at University of Sheffield: NICE, 28-4-2002.
381. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J et al. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med*. 1999; 159(20):2437-2442.
382. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine*. 1999; 17 Suppl 1:S91-S93.
383. Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian Medical Association Journal*. 1987; 136(4):361-365.
384. Tandon MK, Gebski V. A controlled trial of a killed Haemophilus influenzae vaccine for prevention of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Australian & New Zealand Journal of Medicine*. 1991; 21(4):427-432.
385. Hak E, Van Essen GA, Buskens E et al. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, the Netherlands. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1998; 52(2):120-125.
386. Snider GL. Reduction pneumoplasty for giant bullous emphysema. Implications for surgical treatment of nonbullous emphysema. *Chest*. 1996; 109(2):540-548.
387. Stirling GR, Babidge WJ, Peacock MJ et al. Lung volume reduction surgery in emphysema: a systematic review. *Annals of Thoracic Surgery*. 2001; 72(2):641-648.
388. Pompeo E, Marino M, Nofroni I et al. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. Pulmonary Emphysema Research Group. *Annals of Thoracic Surgery*. 2000; 70(3):948-953.
389. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomised trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003; 348(21):2059-2073.
390. Zenati M, Keenan RJ, Courcoulas AP et al. Lung volume reduction or lung transplantation for end-stage pulmonary emphysema? *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 1998; 14(1):27-31.
391. Gaisert HA, Trulock EP, Cooper JD et al. Comparison of early functional results after volume reduction or lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1996; 111(2):296-306.
392. Keller CA, Naunheim KS, Osterloh J et al. Hemodynamics and gas exchange after single lung transplantation and unilateral thoracoscopic lung reduction. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1997; 16(2):199-208.

393. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2001; 20(8):805-815.
394. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Annals of Thoracic Surgery*. 2002; 74(5):1663-1669.
395. American Thoracic Society, Aris R, Barbers RG et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1998; 158:335-339.
396. Geddes D, Davies M, Koyama H et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med*. 2000; 343(4):239-245.
397. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med*. 2001; 345(15):1075-1083.
398. Trulock EP, III. Lung Transplantation for COPD. *Chest*. 1998; 113(Suppl 4):269S-276S.
399. Eriksson S. A 30-year perspective on alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1996; 110(6):S237-S242.
400. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F et al. A randomized clinical trial of alpha1-antitrypsin augmentation therapy. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1999; 160(5 I):1468-1472.
401. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1998; 158:49-59.
402. Seersholm N, Wencker M, Banik N et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J*. 1997; 10(10):2260-2263.
403. Hay JW, Robin ED. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Public Health*. 1991; 81(4):427-433.
404. *Specialist Nurse Innovations for COPD Review*. Barts and The London. 2003. <http://www.smd.qmul.ac.uk/gp/copdreview/copdreview.html>
405. Thomas M, McKinley RK, Freeman E et al. Breathing retraining for dysfunctional breathing in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2003; 58(2):110-115.
406. Rivington-Law BA, Epstein SW, Thompson GL et al. Effect of chest wall vibrations on pulmonary function in chronic bronchitis. *Chest*. 1984; 85(3):378-381.
407. Kurabayashi H, Machida I, Tamura K et al. Breathing out into water during subtotal immersion: A therapy for chronic pulmonary emphysema. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2000; 79(2):150-153.
408. Mohsenifar Z, Rosenberg N, Goldberg HS et al. Mechanical vibration and conventional chest physiotherapy in outpatients with stable chronic obstructive lung disease. *Chest*. 1985; 87(4):483-485.
409. Olseni L, Midgren B, Hornblad Y et al. Chest physiotherapy in chronic obstructive pulmonary disease: Forced expiratory technique combined with either postural drainage or positive expiratory pressure breathing. *Respir Med*. 1994; 88(6):435-440.
410. Savci S, Ince DI, Arikan H. A comparison of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2000; 20(1):37-43.
411. Van Hengstum M, Festen J, Beurskens C et al. Effect of positive expiratory pressure mask physiotherapy (PEP) versus forced expiration technique (FET/PD) on regional lung clearance in chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 1991; 4(6):651-654.
412. Kolaczowski W, Taylor R, Hoffstein V. Improvement in oxygen saturation after chest physiotherapy in patients with emphysema. *Physiotherapy Canada*. 1989; 41(1):18-23.
413. Christensen EF, Nedergaard T, Dahl R. Long-term treatment of chronic bronchitis with positive expiratory pressure mask and chest physiotherapy. *Chest*. 1990; 97(3):645-650.
414. Casciari RJ, Fairshter RD, Harrison A. Effects of breathing retraining in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1981; 79(4):393-398.
415. van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax*. 1999; 54(8):688-692.
416. Rose C, Wallace L, Dickson R et al. The most effective psychologically-based treatments to reduce anxiety and panic in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review. *Patient Education & Counseling*. 2002; 47(4):311-318.
417. Borson S, McDonald GJ, Gayle T et al. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary-disease. *Psychosomatics*. 1992; 33(2):190-201.

418. Kunik ME, Braun U, Stanley MA et al. One session cognitive behavioural therapy for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychological Medicine*. 2001; 31(4):717-723.
419. Man GC, Hsu K, Sproule BJ. Effect of alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1986; 90(6):832-836.
420. Kozora E, Vu Tran Z, Make B. Neurobehavioral improvement after brief rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2002; 22(6):426-430.
421. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW et al. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*. 2002; 57(5):412-416.
422. Yohannes AM, Roomi J, Baldwin RC et al. Depression in elderly outpatients with disabling chronic obstructive pulmonary disease. *Age & Ageing*. 1998; 27(2):155-160.
423. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, and validation of the BASDEC screening questionnaire. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000; 15(12):1090-1096.
424. Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2001; 21(2):80-86.
425. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR et al. The impact of anxiety, depression and living alone in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res*. 2002; 11(4):309-316.
426. Dowson C, Laing R, Barraclough R et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *New Zealand Medical Journal*. 2001; 114(1141):447-449.
427. Withers NJ, Rudkin ST, White RJ. Anxiety and depression in severe chronic obstructive pulmonary disease: The effects of pulmonary rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 1999; 19(6):362-365.
428. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983; 67(6):361-370.
429. Okubadejo AA, Paul EA, Jones PW et al. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia? *Eur Respir J*. 1996; 9(11):2335-2339.
430. Yohannes AM, Connolly MJ, Baldwin RC. A feasibility study of antidepressant drug therapy in depressed elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2001; 16(5):451-454.
431. National Collaborating Centre for Mental Health. *Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: treatment and management (final draft)*. (91). London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
432. Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2000; 21(4):753-762.
433. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Foundation Symposium*. 2001; 234:242-249.
434. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
435. Otte KE, Ahlburg P, D'Amore F et al. Nutritional repletion in malnourished patients with emphysema. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*. 1989; 13(2):152-156.
436. Slinde F, Gronberg AM, Engstrom CR et al. Individual dietary intervention in patients with COPD during multidisciplinary rehabilitation. *Respir Med*. 2002; 96(5):330-336.
437. Schols AMWJ, Mostert R, Soeters PB et al. Nutritional state and exercise performance in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1989; 44(11):937-941.
438. Baarends EM, Schols AM, Mostert R et al. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997; 10(12):2807-2813.
439. Engelen MP, Schols AM, Baken WC et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J*. 1994; 7(10):1793-1797.
440. Landbo C, Prescott E, Lange P et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1999; 160(6):1856-1861.
441. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2002; 166(6):809-813.
442. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2002; 20(3):539-544.
443. Sahebji H, Doers JT, Render ML et al. Anthropometric and pulmonary function test profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1993; 94(5):469-474.

444. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC et al. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139(6):1435-1438.
445. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH et al. Effect of nutritional status on exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140(6):1544-1548.
446. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147(5):1151-1156.
447. Sahebji H, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2000; 161(3 I):886-890.
448. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 1998; 157(6):1791-1797.
449. Palange P, Forte S, Felli A et al. Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest.* 1995; 107(5):1206-1212.
450. Rogers RM, Donahoe M, Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized control study. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146(6):1511-1517.
451. Koplemann, P. G. and The members of the working party. *Nutrition and patients a doctors responsibility.* London: RCP, 2002.
452. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE et al. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57(2):137-141.
453. Elkington H, White P, Higgs R et al. GPs' views of discussions of prognosis in severe COPD. *Fam Pract.* 2001; 18(4):440-444.
454. Sullivan KE, Hebert PC, Logan J et al. What do physicians tell patients with end-stage COPD about intubation and mechanical ventilation? *Chest.* 1996; 109(1):258-264.
455. Rhodes P. Focus on palliative care. Palliative care: the situation of people with chronic respiratory disease. *British Journal of Community Nursing.* 1999; 4(3):131-136.
456. Heffner JE, Fahy B, Hilling L et al. Attitudes regarding advance directives among patients in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 1996; 154(6 Pt 1):1735-1740.
457. Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT et al. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *The Cochrane Library.* 2003; Issue 3(3)
458. Ramsdell JW, Henderson S, Renvall MJ et al. Effects of theophylline and ipratropium on cognition in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Allergy Asthma & Immunology.* 1996; 76(4):335-340.
459. Hunt A. *The elderly at home. A study of elderly people living in the community in England in 1976.* London: OPCS; 1976.
460. Yohannes AM, Roomi J, Connolly MJ. Elderly people at home disabled by chronic obstructive pulmonary disease. *Age & Ageing.* 1998; 27(4):523-525.
461. Yohannes AM, Greenwood YA, Connolly MJ. Reliability of the Manchester respiratory activities of daily living questionnaire as a postal questionnaire. *Age & Ageing.* 2002; 31(5):355-358.
462. Yohannes AM, Roomi J, Winn S et al. The Manchester Respiratory Activities of Daily Living questionnaire: development, reliability, validity, and responsiveness to pulmonary rehabilitation. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2000; 48(11):1496-1500.
463. Garrod R, Bestall JC, Paul EA et al. Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL). *Respir Med.* 2000; 94(6):589-596.
464. Garrod R, Paul EA, Wedzicha JA. An evaluation of the reliability and sensitivity of the London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL). *Respir Med.* 2002; 96(9):725-730.
465. Law M, Polatajko H, Pollock N et al. Pilot testing of the Canadian Occupational Performance Measure: clinical and measurement issues. *Canadian Journal of Occupational Therapy.* 1994; 61(4):191-197.
466. Sewell L, Singh SJ. The Canadian Occupational Performance Measure: Is it a reliable measure in clients with chronic obstructive pulmonary disease? *British Journal of Occupational Therapy.* 2001; 64(6):305-310.
467. British Thoracic Society. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax.* 2002; 57(4):289-304.
468. Zaugg M, Kaplan V, Widmer U et al. Fatal air embolism in an airplane passenger with a giant intrapulmonary bronchogenic cyst. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 1998; 157(5 Pt 1):1686-1689.

469. Sassi-Dambros DE, Eakin EG, Ries AL et al. Treatment of dyspnea in COPD. A controlled clinical trial of dyspnea management strategies. *Chest*. 1995; 107(3):724-729.
470. Howland J, Nelson EC, Barlow PB et al. Chronic obstructive airway disease. Impact of health education. *Chest*. 1986; 90(2):233-238.
471. Gallefoss F, Bakke PS, Rsgaard PK. Quality of life assessment after patient education in a randomized controlled study on asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1999; 159(3):812-817.
472. Gallefoss F, Bakke PS. How does patient education and self-management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication? *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1999; 160(6):2000-2005.
473. Devine EC, Percy J. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Education & Counseling*. 1996; 29(2):167-178.
474. Monninkhof EM, van der Valk PDLPM, van der Palen J et al. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
475. Bourbeau J, Julien M, Maltais F et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease - A disease-specific self- management intervention. *Arch Intern Med*. 2003; 163(5):585-591.
476. Emery CF, Schein RL, Hauck ER et al. Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychology*. 1998; 17(3):232-240.
477. Blake RL, Jr., Vandiver TA, Braun S et al. A randomized controlled evaluation of a psychosocial intervention in adults with chronic lung disease. *Family Medicine*. 1990; 22(5):365-370.
478. Littlejohns P, Baveystock CM, Parnell H et al. Randomised controlled trial of the effectiveness of a respiratory health worker in reducing impairment, disability, and handicap due to chronic airflow limitation. *Thorax*. 1991; 46(8):559-564.
479. Cockcroft A, Bagnall P, Heslop A et al. Controlled trial of respiratory health worker visiting patients with chronic respiratory disability. *Br Med J*. 1987; 294(6566):225-228.
480. Solomon DK, Portner TS, Bass GE et al. Clinical and economic outcomes in the hypertension and COPD arms of a multicenter outcomes study. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 1998; 38(5):574-585.
481. Gourley GA, Portner TS, Gourley DR et al. Humanistic outcomes in the hypertension and COPD arms of a multicenter outcomes study. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 1998; 38(5):586-597.
482. Watson PB, Town GI, Holbrook N et al. Evaluation of a self-management plan for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997; 10(6):1267-1271.
483. Gallefoss F, Bakke PS. Impact of patient education and self-management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000; 94(3):279-287.
484. The Australian Lung Foundation. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Australian and New Zealand Management Guidelines*. Lutwyche, 2002.
485. *Extremes of age. The 1999 report of the national confidential enquiry into perioperative deaths*. London: NCEPOD; 1999.
486. Appleberg M, Gordon L, Fatti LP. Preoperative pulmonary evaluation of surgical patients using the vitalograph. *British Journal of Surgery*. 1974; 61(1):57-59.
487. Kocabas A, Kara K, Ozgur G et al. Value of preoperative spirometry to predict postoperative pulmonary complications. *Respir Med*. 1996; 90(1):25-33.
488. Celli BR, Rodriguez KS, Snider GL. A controlled trial of intermittent positive pressure breathing, incentive spirometry, and deep breathing exercises in preventing pulmonary complications after abdominal surgery. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130(1):12-15.
489. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anaesthesiology*. 1941; 2(3):281-284.
490. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000; 117(5):398S-401S.
491. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation - EFRAM Study. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 164(6):1002-1007.
492. Connors AF, Dawson NV, Thomas C et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1996; 154(4):959-967.
493. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2000; 161(5):1608-1613.
494. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57(10):847-852.

495. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1998; 157(5):1418-1422.
496. Andersson F, Borg S, Jansson S-A et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2002; 96(9):700-708.
497. Price MJ, Hurrell C. Health care costs of treating exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 1999; 14(380s)
498. Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest*. 2002; 121(Suppl 5):136S-141S.
499. Gravil JH, Al Rawas OA, Cotton MM et al. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet*. 1998; 351(9119):1853-1855.
500. Killen J, Ellis H. Assisted discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: safe and effective. *Thorax*. 2000; 55(11):885.
501. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM et al. Randomised controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000; 55(11):907-912.
502. Davies L, Wilkinson M, Bonner S et al. "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *Br Med J*. 2000; 321(7271):1265-1268.
503. Ojoo JC, Moon T, McGlone S et al. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax*. 2002; 57(2):167-169.
504. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2003; 21(1):58-67.
505. Fried TR, Van Doorn C, Tinetti ME et al. Older persons' preferences for site of treatment in acute illness. *J Gen Intern Med*. 1998; 13(8):522-527.
506. Fried TR, Van Doorn C, O'Leary JR et al. Older persons' preferences for home vs hospital care in the treatment of acute illness. *Arch Intern Med*. 2000; 160(10):1501-1506.
507. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2000; 55(11):902-906.
508. Shepperd S, Harwood D, Jenkinson C et al. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. I: three month follow up of health outcomes. *Br Med J*. 1998; (7147):1786-1791.
509. Turner MO, Patel A, Ginsburg S et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction: A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1997; 157(15):1736-1744.
510. McCrory, D. C., Brown, C., Gray, R. N., Goslin, R. E., MacIntyre, N. R., Kolimaga, J. T., Oddone, E. Z., and Matchar, D. *Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. (256). Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality., 2001.
511. Wood-Baker R, Walters EH, Gibson P. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
512. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB et al. Corticosteroid therapy for pts with acute exacerbations of COPD: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2002; 162(22):2527-2536.
513. Bullard MJ, Liaw SJ, Tsai YH et al. Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *American Journal of Emergency Medicine*. 1996; 14(2):139-143.
514. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2002; 165(5):698-703.
515. Davies L, Angus RM, Calverley PMA. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 354(9177):456-460.
516. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(25):1941-1947.
517. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1996; 154(2):407-412.
518. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med*. 1980; 92(6):753-758.
519. Stockley RA, O'Brien C, Pye A et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000; 117(6):1638-1645.
520. *Community management of lower respiratory tract infection in adults*. (SIGN publication No 59.), 2002.
521. Saint S, Bent S, Vittinghoff E et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary-disease exacerbations - a metaanalysis. *Journal of the American Medical Association*. 1995; 273(12):957-960.

522. Nouira S, Marghli S, Belghith M et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 358(9298):2021-2025.
523. Sin DD, Tu JV. Outpatient antibiotic therapy and short term mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2000; 7(6):466-471.
524. Allegra L, Blasi F, de Bernardi B et al. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2001; 14:149-155.
525. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW et al. Antibiotic-therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary-disease. *Ann Intern Med*. 1987; 106(2):196-204.
526. Elmes PC, King TK, Langlands JH et al. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J*. 1965; 2(5467):904-908.
527. Berry DG, Fry J, Hindley CP. Exacerbations of chronic bronchitis: treatment with oxytetracycline. *Lancet*. 1960; 275(7116):137-139.
528. Davies BI, Maesen FP. Quinolones in chest infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1986; 18(3):296-299.
529. Morris S, Anderson P, Irwin DE. Acute exacerbations of chronic bronchitis: a pharmaco-economic review of antibacterial use. *Pharmacoeconomics*. 2002; 20(3):153-168.
530. Backhouse R, Shakespeare A, Hutton J. Economic evaluation of alternative antibiotic regimens in the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *British Journal of Medical Economics*. 1995; 8:1-25.
531. Torrance G, Walker V, Grossman R et al. Economic evaluation of ciprofloxacin compared with usual antibacterial care for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis in patients followed for 1 year. *Pharmacoeconomics*. 1999; 16(5 Pt 1):499-520.
532. Lakshminarayan S, Sahn SA, Weil JV. Effect of aminophylline on ventilatory responses in normal man. *Am Rev Respir Dis*. 1978; 117(1):33-38.
533. Sanders JS, Berman TM, Bartlett MM et al. Increased hypoxic ventilatory drive due to administration of aminophylline in normal men. *Chest*. 1980; 78(2):279-282.
534. Sharp JT. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 1986; 78(Part 2):800-805.
535. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
536. Murata GH, Gorby MS, Chick TW et al. Aminophylline in the outpatient management of decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1990; 98(6):1346-1350.
537. Murciano D, Auclair MH, Pariente R et al. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary-disease. *N Engl J Med*. 1989; 320(23):1521-1525.
538. Barbera JA, Reyes A, Roca J et al. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145(6):1328-1333.
539. Rice KL, Leatherman JW, Duane PG et al. Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A controlled trial. *Ann Intern Med*. 1987; 107(3):305-309.
540. Seidenfeld JJ, Jones WN, Moss RE et al. Intravenous aminophylline in the treatment of acute bronchospastic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Emergency Medicine*. 1984; 13(4):248-252.
541. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F et al. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med*. 1991; 115(4):241-247.
542. Ram FSF, Poole PJ, Bagg W et al. *Randomised, controlled trial of theophylline for the treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 161(Suppl); A489. 2000.
543. Greenstone M, Lasserson T. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; (4)(4)
544. Bardsley PA, Tweney J, Morgan N et al. Oral almitrine in treatment of acute respiratory failure and cor pulmonale in patients with an exacerbation of chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1991; 46(7):493-498.
545. Moser K. Respiratory stimulation with intravenous doxapram in respiratory failure. A double blind co-operative study. *N Engl J Med*. 1973; 288(9):427-431.
546. Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ et al. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1996; 51(10):1048-1050.
547. Edwards. A double blind trial of five respiratory stimulants in patients with acute ventilation failure. *Lancet*. 1967; 2(7509):226-229.

548. Newman WJ, Banham SJ, Barr J et al. *A randomised trial comparing non-invasive ventilation with the respiratory stimulant, doxapram, in the treatment of acute hypercapnic respiratory failure complicating exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* 2001.
549. Murphy R, Driscoll P, O'Driscoll R. Emergency oxygen therapy for the COPD patient. *Emergency Medicine Journal.* 2001; 18(5):333-339.
550. Murphy R, Mackway-Jones K, Sammy I et al. Emergency oxygen therapy for the breathless patient. Guidelines prepared by the North West Oxygen Group. *Emergency Medicine Journal.* 2001; 18(6):421-423.
551. Hutchison DCS, Flenley DC, Donald KW. Controlled oxygen therapy in respiratory failure. *Br Med J.* 1964; 2(5417):1159-1166.
552. Bone RC, Pierce AK, Johnson RL, Jr. Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: a reappraisal. *Am J Med.* 1978; 65(6):896-902.
553. Agusti AG, Carrera M, Barbe F et al. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1999; 14(4):934-939.
554. King TK, Ali N, Briscoe WA. Treatment of hypoxia with 24 percent oxygen. A new approach to the interpretation of data collected in a pulmonary intensive care unit. *Am Rev Respir Dis.* 1973; 108(1):19-29.
555. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax.* 2000; 55(7):550-554.
556. DeGaute JP, Domenighetti G, Naeije R et al. Oxygen delivery in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Effects of controlled oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 124(1):26-30.
557. Smith JP, Stone RW, Muschenheim C. Acute respiratory failure in chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1968; 97(5):791-803.
558. Eldridge F, Gherman C. Studies of oxygen administration in respiratory failure. *Ann Intern Med.* 1968; 68(3):569-578.
559. Prime FJ, Westlake EK. The respiratory response to CO₂ in emphysema. *Clinical Science.* 1954; 13(3):321-332.
560. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1980; 122(5):747-754.
561. Fajac I, Texereau J, Rivoal V et al. Blood gas measurement during exercise: a comparative study between arterialized earlobe sampling and direct arterial puncture in adults. *Eur Respir J.* 1998; 11(3):712-715.
562. Dall'Ava-Santucci J, Dessanges JF, Dinh Xuan AT et al. Is arterialized earlobe blood PO₂ an acceptable substitute for arterial blood PO₂? *Eur Respir J.* 1996; 9(6):1329-1330.
563. Pitkin AD, Roberts CM, Wedzicha JA. Arterialised earlobe blood gas analysis: an underused technique. *Thorax.* 1994; 49(4):364-366.
564. Sauty A, Uldry C, Debetaz LF et al. Differences in PO₂ and PCO₂ between arterial and arterialized earlobe samples. *Eur Respir J.* 1996; 9(2):186-189.
565. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure--a meta-analysis update. *Critical Care Medicine.* 2002; 30(3):555-562.
566. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Critical Care Medicine.* 1997; 25(10):1685-1692.
567. Ram FSF, Lightowler JVV, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library.* 2003; Issue 3(3)
568. Thys F, Roeseler J, Reynaert M et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: A prospective randomised placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2002; 20(3):545-555.
569. Conti G, Antonelli M, Navalesi P. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in pts with COPD after failure of medical treatment in the ward; a randomised trial. *Intensive Care Medicine.* 2002; 28(12):1701-1707.
570. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Critical Care Medicine.* 2000; 28(6):2094-2102.
571. Plant PK, Owen JL, Parrott S et al. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *Br Med J.* 2003; 326(7396):956.
572. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the American Medical Association.* 1995; 274(23):1852-1857.

573. Esteban A, Anzueto A, Frutos F et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 287(3):345-355.
574. Rieves RD, Bass D, Carter RR et al. Severe COPD and acute respiratory failure. Correlates for survival at the time of tracheal intubation. *Chest*. 1993; 104(3):854-860.
575. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest*. 2001; 119(6):1840-1849.
576. Nava S, Ambrosino N, Clini E et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998; 128(9):721-728.
577. Bellone A, Laschioli R, Raschi S et al. Chest physical therapy in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis: Effectiveness of three methods. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2000; 81(5):558-560.
578. Newton DA, Bevans HG. Physiotherapy and intermittent positive-pressure ventilation of chronic bronchitis. *Br Med J*. 1978; 2(6151):1525-1528.
579. Bellone A, Spagnolatti L, Massobrio M et al. Short-term effects of expiration under positive pressure in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and mild acidosis requiring non-invasive positive pressure ventilation. *Intensive Care Medicine*. 2002; 28(5):581-585.
580. Wollmer P, Ursing K, Midgren B et al. Inefficiency of chest percussion in the physical therapy of chronic bronchitis. *European Journal of Respiratory Diseases*. 1985; 66(4):233-239.
581. Brown PM, Manfreda J, McCarthy D et al. The effect of mechanical vibration in patients with acute exacerbations of COPD. *Physiotherapy Canada*. 1987; 39:371-374.
582. *National COPD audit. Royal College of Physicians*. 2003. http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/ceeu_copd_home.htm.
583. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977; 1(6077):1645-1648.
584. Harper R. Comparison of outcome measures for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an outpatient setting. *Thorax*. 1997; 52(10):879-887.
585. Netten, A. and Curtis, L. *Unit costs of health and social care*. The University of Kent: 2003.
586. Guest JF. The annual cost of chronic obstructive pulmonary disease to the UK's National Health Service. *Disease Management and Health Outcomes*. 1999; 5(2):2-100.
587. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest*. 2000; 117(Suppl 2):5S-9S.
588. Calverley P, Sondhi S. *The burden of obstructive lung disease in the UK - COPD and asthma*. *Thorax*. 1996.
589. NHS executive. *Burdens of disease. A discussion document*. 1996.
590. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ et al. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *Journal of Quality in Clinical Practice*. 1998; 18(2):125-133.
591. McGuire A, Irwin DE, Fenn P et al. The excess cost of acute exacerbations of chronic bronchitis in patients aged 45 and older in England and Wales. *Value in Health*. 2001; 4(5):370-375.
592. National Institute for Clinical Excellence. *Information for National Collaborating Centres and Guideline Development Groups*. (The Guideline Development Process Series No. 3.). London: National Institute for Clinical Excellence, 2001.
593. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *SIGN 50 A guideline developers' handbook*. 2001. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/>
594. Murphy, M. K., Black, N. A., Lamping, D. L., McKee, C. M., Sanderson, C. F., and Askham, J. et al. *Consensus development methods, and their use in clinical guideline development*. (Health Technology Assessment. Vol. 2.), 1998.
595. Chapman, Arvidsson PC. The addition of salmeterol 50 mg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: A randomized, placebo controlled trial. *Can Respir J*. 2002; 9(3):178-185.
596. Auerbach D, Hill C, Baughman R et al. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest*. 1997; 112(6):1514-1521.
597. Bone R, Boyars M, Braun SR et al. In chronic obstructive pulmonary-disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone - an 85-day multicenter trial. *Chest*. 1994; 105(5):1411-1419.
598. Gross N, Tashkin D, Miller R et al. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 1998; 65(5):354-362.
599. D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium : a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest*. 2001; 119(5):1347-1356.

600. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS et al. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest*. 1999; 115(3):635-641.
601. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2000; 22(2):209-221.
602. Stey C, Steurer J, Bachmann S et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: A quantitative systematic review. *Eur Respir J*. 2000; 16(2):253-262.
603. Cattaneo C. Neltexine tablets in smoking and non-smoking patients with COPD. A double-blind, randomised, controlled study versus placebo. *Minerva Medica*. 2001; 92(4):277-284.
604. Gerrits CMJM, Herings RMC, Leufkens HGM et al. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21(5):795-798.
605. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Br Med J*. 2001; 322(7297):1271-1274.
606. Petty TL. The national mucolytic study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest*. 1990; 97(1):75-83.
607. *Immunisation against infectious disease ("The Green Book")*. London: Department of Health; 1996.
608. DOH. Pneumococcal (draft replacement chapter). *Immunisation Against Infectious Disease ("The Green Book")*, London: Department of Health, 2003:
609. Department of Health. *COPD prevalence in England - analysis of the 2001 Health Survey for England*. 2009. Department of Health.
610. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2008; 178(4):332-338.
611. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA et al. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respiratory Research*. 2005; 6:98.
612. Office for National Statistics. *Interim Life Tables England and Wales 2005-2007*. <http://www.statistics.gov.uk/>. 2009. Office for National Statistics. <http://www.statistics.gov.uk/StatBase/Product.asp?vlnk=14459>
613. Rutten-van Molken MP, Oostenbrink JB, Tashkin DP et al. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? *Chest*. 2006; 130(4):1117-1128.
614. O'Reilly JF, Williams AE, Rice L. Health status impairment and costs associated with COPD exacerbation managed in hospital. *Int J Clin Pract*. 2007; 61(7):1112-1120.
615. Paterson C, Langan CE, McKaig GA et al. Assessing patient outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: the measure your medical outcome profile (MYMOP), medical outcomes study 6-item general health survey (MOS-6A) and EuroQol (EQ-5D). *Qual Life Res*. 2000; 9(5):521-527.
616. Spencer S, Jones PW, GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003; 58(7):589-593.
617. Starkie HJ. Mapping the St George's respiratory questionnaire to utility values using the EQ5D. 08 Oct 20; 2008.
618. electronic Medicines Compendium. *Spiriva 18 microgram inhalation powder, hard capsule*. 2008. UK: Middlesex, Allen & Hanbury. <http://emc.medicines.org.uk/medicine/10039/SPC/Spiriva+18+microgram+inhalation+powder%2c+hard+capsule/>
619. electronic Medicines Compendium. *Spiriva Respimat 2.5 micrograms solution for inhalation*. 2009. UK: Middlesex, Allen & Hanbury. <http://emc.medicines.org.uk/medicine/20134/SPC/Spiriva+Respimat+2.5+micrograms+solution+for+inhalation/>
620. electronic Medicines Compendium. *Symbicort Turbohaler 200/6 Inhalation powder*. 2009. UK: Middlesex, Allen & Hanbury. <http://emc.medicines.org.uk/medicine/4821/SPC/Symbicort+Turbohaler+200+6+Inhalation+powder/>
621. electronic Medicines Compendium. *Symbicort Turbohaler 400/12, Inhalation powder*. 2009. UK: Middlesex, Allen & Hanbury. <http://emc.medicines.org.uk/medicine/11882/SPC/Symbicort+Turbohaler+400+12%2c+Inhalation+powder/>
622. compiled on behalf of the Department of Health by the NHS Business Services Authority NPS. *National Health Service Drug Tariff for England and Wales*. Available from: Prescription Pricing Division.
623. Department of Health. *Prescription Cost Analysis 2007*. 2009. UK, Department of Health. <http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/primary-care/prescriptions/prescription-cost-analysis-2007>
624. O'Reilly JF, Williams AE, Holt K et al. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Primary Care Respiratory Journal*. 2006; 15(6):346-353.

625. Department of Health. *NHS Reference Costs 2007/8. Department of Health*. Gateway reference 11485. 2009.
626. Royal College of Physicians, British Thoracic Society, and British Lung Foundation. *Report 4 of the National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Audit 2008: Patient Survey*. London: Royal College of Physicians, 2008.
627. Curtis, L. *Unit Costs of Health and Social Care*. Personal Social Services Research Unit, 2008.
628. Lucioni C, Donner CF, De Benedetto F. I costi della broncopneumopatia cronica ostruttiva: la fase prospettica dello studio ICE (Italian Costs for Exacerbations in COPD). *Pharmacoeconomics Italian research articles*. 2005; 7:119-1134.
629. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS et al. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations 6. *Eur Respir J*. 2003; 22(6):931-936.
630. NHS Information Centre. *Health Survey for England Latest Trends 2007. The Information Centre for Health and Social Care*. 2007. The Information Centre for Health and Social Care. www.ic.nhs.uk
631. Donaldson G, Seemungal TAR, Wilkinson TM et al. Exacerbation types by COPD severity: risk of hospitalisation by patients not seeking treatment. *Eur Respir J*. 2003; 22(Suppl 45):S353.
632. Izquierdo Alonso JL, de Miguel Diez J. Economic impact of pulmonary drugs on direct costs of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2004; 1(2):215-223.
633. Doll H, Miravittles M. Health-related QOL in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23(4):345-363.
634. Spencer M, Briggs AH, Grossman RF et al. Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23(6):619-637.
635. Borg S, Ericsson A, Wedzicha J et al. A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Value in Health*. 2004; 7(2):153-167.
636. Andersson F, Borg S, Stahl E. The impact of exacerbations on the asthmatic patient's preference scores. *J Asthma*. 2003; 40(6):615-623.
637. Maniadakis N, Tzanakis N, Fragoulakis V et al. Economic evaluation of tiotropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Greece. *Current Medical Research & Opinion*. 2006; 22(8):1599-1607.
638. Sin DD, Golmohammadi K, Jacobs P. Cost-effectiveness of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease according to disease severity. *Am J Med*. 2004; 116(5):325-331.
639. United States Congress Office of Technology Assessment. *Evaluation of the Oregon Medicaid Proposal*. (OTA-H-531). Washington,DC: US Government Printing Office, 1992.
640. Spencer S, Calverley PM, Sherwood Burge P et al. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 163(1):122-128.
641. Pickard AS, Wilke C, Jung E et al. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respir Med*. 2008; 102(4):519-536.
642. Stahl E, Lindberg A, Jansson SA et al. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes*. 2005; 3:56.
643. Punekar YS, Rodriguez RR, Sculpher M et al. Implications of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patients' health status: a western view. *Respir Med*. 2007; 101(3):661-669.
644. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Medical Care*. 2005; 43(7):736-749.
645. Hazell M, Frank T, Frank P. Health related quality of life in individuals with asthma related symptoms. *Respir Med*. 2003; 97(11):1211-1218.
646. Stavem K. Reliability, validity and responsiveness of two multiattribute utility measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res*. 1999; 8(1-2):45-54.
647. Polley L, Yaman N, Heaney L et al. Impact of cough across different chronic respiratory diseases: comparison of two cough-specific health-related quality of life questionnaires. *Chest*. 2008; 134(2):295-302.
648. Szende A, Leidy NK, Stahl E et al. Estimating health utilities in patients with asthma and COPD: evidence on the performance of EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2009; 18(2):267-272.
649. Johansson PM, Tillgren PE, Guldbrandsson KA et al. A model for cost-effectiveness analyses of smoking cessation interventions applied to a quit-and-win contest for mothers of small children. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2005; 33(5):343-352.
650. Brazier J, Roberts J, Tsuchiya A et al. A comparison of the EQ-5D and SF-6D across seven patient groups. *Health Econ*. 2004; 13(9):873-884.
651. Miravittles M, Murio C, Guerrero T et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121(5):1449-1455.

652. Price MJ, Hurrell C, Efthimiou J et al. Health care costs of treating exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*. 1999; 14(Suppl 30):380s.
653. Miravittles M, Murio C, Guerrero T et al. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003; 123(3):784-791.
654. Tynan AJ, Lane SJ. COPD: illness severity, resource utilisation and cost. *Irish Medical Journal*. 2005; 98(2):41-45.
655. Jansson SA, Andersson F, Borg S et al. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest*. 2002; 122(6):1994-2002.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНИЙ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

1. Диагностика и лечение хронической обструктивной болезни легких (COPD). Institute for Clinical Systems Improvement. Jan 01, 2009 www.icsi.org
2. Клиническое руководство: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Australian and New Zealand Management Guidelines and the COPD Handbook. Version 1, November 2002. The Thoracic Society of Australia and New Zealand. The Australian Lung Foundation. copd@lungnet.com.au
3. VA/DoD clinical practice guideline for management of outpatient chronic obstructive pulmonary disease, 2007
4. Клиническое руководство SIGN 59. Community Management of Lower Respiratory Tract Infection in Adults. A national clinical guideline. June 2002. www.sign.ac.uk
5. Seamark DA, Williams S, Timon S et al. Home or surgery based screening for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Primary Care Respiratory Journal. 2001; 10(2):30-33.
6. Department of Health. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Indicator set: Dataset and Business Rules: new GMS Contract QOF Implementation. (version14.0). London: Department of Health, 1-5-2009.
7. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med. 2000; 160(11):1683-1689.
8. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn MB et al. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. Br Med J. 1959; 2(5147):257-266.
9. Nolan D, White P, Pearson MG. FEV-1 and PEF in COPD management. Thorax. 1999; 54(5):468-469.
10. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2001; 56(11):880-887.
11. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1986; 133(1):14-20.
12. Burrows B. The course and prognosis of different types of chronic airflow limitation in a general population sample from Arizona: comparison with the Chicago "COPD" series. Am Rev Respir Dis. 1989; 140(3 Pt 2):S92-S94.
13. Perez PR, Hallal PC, Vazquez GJ et al. Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population-based samples. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2007; 4(2):113-120.
14. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2003; 58(8):659-664.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (2007 update).:[1-109] Available from: <http://www.goldcopd.com/>.
16. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004; 23(6):932-946.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease-management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. (CG12)., 2004.
18. COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1997; 52(Suppl 5):S1-28.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2001.
20. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the management of asthma. Thorax. 2003; 58(Suppl 1):1-94.
21. Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1986; 133(5):814-819.

22. Nisar M, Walshaw M, Earis JE et al. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1990; 45(3):190-194.
23. Nisar M, Earis JE, Pearson MG et al. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146(3):555-559.
24. Hadcroft J, Calverley PM. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001; 56(9):713-720.
25. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. *Thorax*. 1992; 47(6):429-436.
26. Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short-term variability in fev1 and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax*. 1987; 42(7):487-490.
27. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 167(3); 418-424. 2003.
28. Santus P, Pecchiari M, Carlucci P et al. Bronchodilation test in COPD: effect of inspiratory manoeuvre preceding forced expiration. *Eur Respir J*. 2003; 21(1):82-85.
29. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW et al. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax*. 2003; 58:1-5.
30. Celli BR, Cote CG, Lareau SC et al. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med*. 2008; 102 Suppl 1:S27-35, 2008 Jun.:S27-S35.
31. Fan VS, Curtis JR, Tu S et al. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest*. 2002; 122(2):429-436.
32. Almagro P, Calbo E, Ochoa de EA et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002; 121(5):1441-1448.
33. Chen H, Eisner MD, Katz PP et al. Measuring disease-specific quality of life in obstructive airway disease: validation of a modified version of the airways questionnaire 20. *Chest*. 2006; 129(6):1644-1652.
34. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age & Ageing*. 2002; 31(2):137-140.
35. Osman IM, Godden DJ, Friend JA et al. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997; 52(1):67-71.
36. Ramsey SD, Sullivan SD. The burden of illness and economic evaluation for COPD. *Eur Respir J*. 2003; 21(41):29s-35s.
37. Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2003; 167(4):544-549.
38. Singh S, Loke YK, Furberg CD et al. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 300(12):1439-1450.
39. Antonelli-Incalzi R, Pedone C, Scarlata S et al. Correlates of mortality in elderly COPD patients: Focus on health-related quality of life. *Respirology*. 2009; 14(1):98-104.
40. Esteban C, Quintana JM, Aburto M et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med*. 2008; 23(11):1829-1834.
41. Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. Health status measured with the CRQ does not predict mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2002; 20(5):1147-1151.
42. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J*. 2005; 26(3):414-419.
43. Halpin DM, Peterson S, Larsson TP et al. Identifying COPD patients at increased risk of mortality: predictive value of clinical study baseline data. *Respir Med*. 2008; 102(11):1615-1624.
44. Briggs A, Spencer M, Wang H et al. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2008; 168(1):71-79.
45. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of

- hospitalization for COPD. *Chest*. 2005; 128(6):3810-3816.
46. Esteban C, Quintana JM, Aburto M et al. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2006; 99(11):751-759.
 47. Casanova C, Cote C, de Torres JP et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2005; 171(6):591-597.
 48. de Torres JP, Pinto Plata V., Casanova C et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD.[see comment]. *Chest*. 2008; 133(6):1336-1343.
 49. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med*. 2009; 103(3):373-378.
 50. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst HN et al. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax*. 2008; 63(9):768-774.
 51. Freeman D. COPD prevalence in asymptomatic smokers - The first 100. *Primary Care Respiratory Journal*. 2000; 9:41.
 52. van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E et al. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *Br Med J*. 2002; 324(7350):1370-1374.
 53. Humerfelt S, Eide G, Aaro L et al. Effectiveness of postal smoking cessation advice: a randomised controlled trial in young men with reduced FEV1 and asbestos exposure. *Eur Respir J*. 1998; 11:284-290.
 54. Risser NL, Belcher DW. Adding spirometry, carbon-monoxide, and pulmonary symptom results to smoking cessation counseling - a randomized trial. *J Gen Intern Med*. 1990; 5(1):16-22.
 55. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *Journal of the American Medical Association*. 1994; 272(19):1497-1505.
 56. Tashkin D, D., Kanner et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9268):1571-1575.
 57. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease - The Lung Health Study. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2000; 161(2):381-390.
 58. Kanner RE, Connett JE, Williams DE et al. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med*. 1999; 106:410-416.
 59. National Institute for Health and Clinical Excellence. Smoking cessation services: guidance. (PH 10). London: UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
 60. National Institute for Clinical Excellence. Varenicline for smoking cessation. (TA123).. 2007.
 61. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 163(5):1256-1276.
 62. Corris PA, Neville E, Nariman S et al. Dose-response study of inhaled salbutamol powder in chronic air-flow obstruction. *Thorax*. 1983; 38(4):292-296.
 63. Teale C, Morrison JFJ, Page RL et al. Dose-response to inhaled salbutamol in chronic obstructive airways disease. *Postgraduate Medical Journal*. 1991; 67(790):754-756.
 64. Sestini P, Renzoni E, Robinson S et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
 65. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects of airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135(5):1069-1074.
 66. Cook D, Guyatt G, Wong E et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 163(1):85-90.

67. Rennard SI, Anderson W, Zu Wallack R et al. Use of a long-acting inhaled beta(2)-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 163(5):1087-1092.
68. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 164(5):778-784.
69. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*. 1999; 115(4):957-965.
70. Appleton S, Smith B, Veale A et al. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
71. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1997; 155(4):1283-1289.
72. Aalbers R, Ayres J, Backer V et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J*. 2002; 19(5):936-943.
73. Rossi A, Kristufek P, Levine BE et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. 2002; 121(4):1058-1069.
74. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003; 58:399-404.
75. Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD - A 13-week multicenter trial. *Chest*. 2000; 118(5):1294-1302.
76. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002; 19(2):217.
77. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002; 19(2):209-216.
78. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1997; 155(2):542-548.
79. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2002; 165(12):1592-1596.
80. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med*. 2002; 113(1):59-65.
81. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br Med J*. 2000; 320(7245):1297-1303.
82. The Lung Health Study Research Group, Altose MD, Redline S et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000; 343(26):1902-1909.
83. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med*. 1999; 340(25):1948-1953.
84. Jones PW, Willits LR, Burge PS et al. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J*. 2003; 21(1):68-73.
85. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001; 164:580-584.
86. Peperell K, Rudolf M, Pearson M et al. General practitioner prescribing habits in asthma/COPD. *Asthma in General Practice*. 1997; 5(2):29-30.
87. Britton M. The burden of COPD in the U.K.: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003; 97(Suppl C):S71-S79.

88. Dragonetti ME, Groth ML. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: Are they cost-effective? *Clinical Pulmonary Medicine*. 2000; 7
89. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356(8):775-789.
90. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S et al. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med*. 2008; 102(11):1511-1520.
91. Aaron S, Vandemheen K, Fergusson D et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146(8):545-555.
92. Ram FSF, Brocklebank DM, Muers M et al. Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand-held inhalers devices to deliver bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
93. Formgren H, Sjobqvist A, Stahl E et al. Terbutaline in COPD comparison between Turbuhaler and chlorofluorocarbon (CFC) inhaler. *Lung*. 1994; 172(5):271-280.
94. Iacono P, Velicitat P, Guemas E et al. Improved delivery of ipratropium bromide using Respimat (a new soft mist inhaler) compared with a conventional metered dose inhaler: cumulative dose response study in patients with COPD. *Respir Med*. 2000; 94(5):490-495.
95. Taylor J, Kotch A, Rice K et al. Ipratropium bromide hydrofluoroalkane inhalation aerosol is safe and effective in patients with COPD. *Chest*. 2001; 120(4):1253-1261.
96. Cuvelier A, Muir J, Benhamou D et al. Dry powder ipratropium bromide is as safe and effective as metered-dose inhaler formulation: a cumulative dose-response study in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Care*. 2002; 47(2):159-166.
97. Eiser N, Angus K, McHale S. The role of domiciliary nebulizers in managing patients with severe COPD. *Respir Med*. 2001; 95(4):265-274.
98. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1991; 114(3):216-223.
99. Royal College of Physicians. Osteoporosis. Clinical guidelines for prevention and treatment. 1999.
100. Vassallo R, Lipsky JJ. Theophylline: recent advances in the understanding of its mode of action and uses in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73(4):346-354.
101. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y et al. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1984; 311(6):349-353.
102. Ziment I. Theophylline and mucociliary clearance. *Chest*. 1987; 92(Suppl 1):38S-43S.
103. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication. *Clinical Pharmacokinetics*. 1991; 20(Part 1):66-80.
104. Ram FSF, Jones PW, Castro AA et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
105. Fink G, Kaye C, Sulkes J et al. Effect of theophylline on exercise performance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1994; 49(4):332-334.
106. Newman D, Tamir J, Speedy L et al. Physiological and neuropsychological effects of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1994; 30(11):811-816.
107. Alexander MR, Dull WL, Kasik JE. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with orally administered theophylline. A double-blind, controlled study. *Journal of the American Medical Association*. 1980; 244(20):2286-2290.
108. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148(4):1030-1036.
109. Zu Walalck RL, Mahler DA, Reilly D et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*. 2001; 119(6):1661-1670.
110. Bellia V, Foresi A, Bianco S et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med*. 2002; 96(11):881-889.

111. Renwick DS, Connolly MJ. Prevalence and treatment of chronic airways obstruction in adults over the age of 45. *Thorax*. 51(2); 164-168. 1996.
112. Bachh AA, Shah NN, Bhargava R et al. Effect of oral N-acetylcysteine in COPD - A randomised controlled trial. *JK Practitioner*. 2007; 14(1):12-16.
113. Zheng JP, Kang J, Huang SG et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2008; 371(9629):2013-2018.
114. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
115. MacNee W. Oxidants/antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to therapy. *Novartis Foundation Symposium*. 2001; 234:169-185.
116. Rahman I, MacNee W. Regulation of redox glutathione levels and gene transcription in lung inflammation: therapeutic approaches. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000; 28(9):1405-1420.
117. Rautalahti M, Virtamo J, Haukka J et al. The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on COPD symptoms. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1997; 156(5):1447-1452.
118. Aversa C, Cazzola M, Clini V et al. Clinical trial of the efficacy and safety of moguisteine in patients with cough associated with chronic respiratory diseases. *Drugs Under Experimental & Clinical Research*. 1993; 19(6):273-279.
119. Barnabe R, Berni F, Clini V et al. The efficacy and safety of moguisteine in comparison with codeine phosphate in patients with chronic cough. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1995; 50(2):93-97.
120. Del Donno M, Aversa C, Corsico R et al. Efficacy and safety of moguisteine in comparison with dextromethorphan in patients with persistent cough. *Drug Investigation*. 1994; 7(2):93-100.
121. Sergysels R, Art G. A double-masked, placebo-controlled polysomnographic study of the antitussive effects of helcidine. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. 2001; 62(1):35-47.
122. Wojcicki J, Szwed G, Drozdowska KD. The antitussive and expectorant drug Duopect evaluated by the preferential test. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 1976; 24(4):549-552.
123. Staykova T, Black P, Chacko E et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
124. Francis R. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J*. 1960; 1(5169):297-303.
125. Gosling WRO, Djajadinigrat RJ, Bergstein PGM et al. Continuous suppressive antimicrobial treatment in chronic infected bronchitis during the winter months. *Diseases of the Chest*. (376); 380. 1967.
126. Johnston RN, Lockhart W, Smith DH et al. A trial of phenethicillin in chronic bronchitis. *Br Med J*. 1961; 2(5258):985-986.
127. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J*. 1969; 4(678):265-269.
128. Liippo K, Pelliniemi TT, Lehto H. Trimethoprim prophylaxis of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Medica Scandinavica*. 1987; 221(5):455-459.
129. Moyes EN, Kershaw RA. Long-continued treatment with tetracycline and prednisolone in chronic bronchitis. *Lancet*. 270(7007); 1187-1191. 1957.
130. Murdoch JM, Leckie WJH, Downie J et al. An evaluation of continuous antibiotic therapy in chronic bronchitis. *British Medical Journal*. 2(5162); 1277-1285. 1959.
131. Pridie R. A trial of continuous winter chemotherapy in chronic bronchitis. *Lancet*. 1960; 2(7153):723-727.
132. Working Party of the Medical Research Council. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Reserach Council by their Working Party on Trials of Chemotherapy in Early Chronic Bronchitis. *British Medical Journal*. 1(5499); 1317-1322. 1966.
133. Hahn HH, MacGregor RR, Avent CK et al. Ampicillin and tetracycline in the treatment and

- prophylaxis of chronic bronchitis. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 1972; 2(1):45-48.
134. Grob PR, White E, Gargan R et al. The use of erythromycin as prophylaxis in chronic bronchitis: a cohort study from general practice. *Journal of International Medical Research*. 1980; 8(Suppl):50.
 135. Pugh DL, Holland EE. Chemoprophylaxis in chronic bronchitis. *Antiseptic*. 1974; 71:261-267.
 136. McVay L. Antibiotic prophylaxis in chronic respiratory diseases. *Arch Intern Med*. 1953; 92(6):833-846.
 137. Buchanan J. Long-term prophylactic administration of tetracycline to chronic bronchitics. *Lancet*. 1958; 2(7049):719-723.
 138. Cherniack N. Long-term treatment of bronchiectasis and chronic bronchitis. *Arch Intern Med*. 1959; 103(March 1959):345-353.
 139. Francis R. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *Br Med J*. 1961; 2(5258):979-985.
 140. Cooper J, Inman J, Currie W. Prophylactic treatment of chronic bronchitis comparing cotrimoxazole and amoxicillin. *British Journal of Clinical Practice*. 1975; 29(11):307-310.
 141. Medical Research Council Working Party, Flenley DC. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981; 1(8222):681-686.
 142. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1985; 102(1):29-36.
 143. MacNee W, Morgan AD, Wathen CG et al. Right ventricular performance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. The effects of oxygen. *Respiration*. 1985; 48(3):206-215.
 144. Saadjian AY, Philip-Joet FF, Vestri R et al. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by Nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J*. 1988; 1(8):716-720.
 145. Johnson DC, Joshi RC, Mehta R et al. Acute and long term effect of nifedipine on pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive airways disease. *European Journal of Respiratory Diseases Supplement*. 1986; 146:495-502.
 146. Gould L, Zahir M, DeMartino A et al. Haemodynamic effects of phentolamine in chronic obstructive pulmonary disease. *British Heart Journal*. 1971; 33(4):445-450.
 147. Van Mieghem W, De Backer G, De Wispelaere B et al. Phentolamine infusion in cor pulmonale due to chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Cardiologica*. 1978; 33(4):253-262.
 148. Vik-Mo H, Walde N, Jentoft H et al. Improved haemodynamics but reduced arterial blood oxygenation, at rest and during exercise after long-term oral prazosin therapy in chronic cor pulmonale. *European Heart Journal*. 1985; 6(12):1047-1053.
 149. Green LH, Smith TW. The use of digitalis in patients with pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1977; 87(4):459-465.
 150. Jezek V, Schrijen F. Haemodynamic effect of deslanoside at rest and during exercise in patients with chronic bronchitis. *British Heart Journal*. 1973; 35(1):2-8.
 151. Brown SE, Pakron FJ, Milne N et al. Effects of digoxin on exercise capacity and right ventricular function during exercise in chronic airflow obstruction. *Chest*. 1984; 85(2):187-191.
 152. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2001; 56(11):827-834.
 153. Ries AL, Carlin BW, Carrieri-Kohlman V et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest*. 1997; 112(5):1363-1396.
 154. Griffiths TLB. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 355(9201):362-368.
 155. Behnke M, Jorres RA, Kirsten D et al. Clinical benefits of a combined hospital and home-based exercise programme over 18 months in patients with severe COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003; 59(1):44-51.
 156. Behnke M, Taube C, Kirsten D et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000; 94(12):1184-1191.
 157. Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B et al. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation. *Respir Med*. 1998; 92(10):1191-1198.

158. Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1998; 79(7):849-854.
159. Man WD, Polkey MI, Donaldson N et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *Br Med J*. 2004; 329(7476):1209.
160. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir Med*. 2005; 99(10):1297-1302.
161. Eaton T, Young P, Fergusson W et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology*. 2009; 14(2):230-238.
162. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F et al. A randomized clinical trial of alpha1-antitrypsin augmentation therapy. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1999; 160(5 D):1468-1472.
163. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1998; 158:49-59.
164. Seersholm N, Wencker M, Banik N et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J*. 1997; 10(10):2260-2263.
165. British Thoracic Society. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax*. 2002; 57(4):289-304.
166. The Australian Lung Foundation. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Australian and New Zealand Management Guidelines. Lutwyche, 2002.
167. Extremes of age. The 1999 report of the national confidential enquiry into perioperative deaths. London: NCEPOD; 1999.
168. Appleberg M, Gordon L, Fatti LP. Preoperative pulmonary evaluation of surgical patients using the vitalograph. *British Journal of Surgery*. 1974; 61(1):57-59.
169. Kocabas A, Kara K, Ozgur G et al. Value of preoperative spirometry to predict postoperative pulmonary complications. *Respir Med*. 1996; 90(1):25-33.
170. Celli BR, Rodriguez KS, Snider GL. A controlled trial of intermittent positive pressure breathing, incentive spirometry, and deep breathing exercises in preventing pulmonary complications after abdominal surgery. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130(1):12-15.
171. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anaesthesiology*. 1941; 2(3):281-284.
172. Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest*. 2002; 121(Suppl 5):136S-141S.
173. Gravil JH, Al Rawas OA, Cotton MM et al. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet*. 1998; 351(9119):1853-1855.
174. Killen J, Ellis H. Assisted discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: safe and effective. *Thorax*. 2000; 55(11):885.
175. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM et al. Randomised controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000; 55(11):907-912.
176. Davies L, Wilkinson M, Bonner S et al. "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *Br Med J*. 2000; 321(7271):1265-1268.
177. Ojoo JC, Moon T, McGlone S et al. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax*. 2002; 57(2):167-169.
178. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2003; 21(1):58-67.
179. O'Driscoll BR. Nebulisers for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997; 52(Suppl 2):S49-S52.

180. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001; 18(1):228-242.
181. McCrory, D. C., Brown, C., Gray, R. N., Goslin, R. E., MacIntyre, N. R., Kolimaga, J. T., Oddone, E. Z., and Matchar, D. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. (256.). Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality., 2001.
182. Wood-Baker R, Walters EH, Gibson P. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
183. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB et al. Corticosteroid therapy for pts with acute exacerbations of COPD: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2002; 162(22):2527-2536.
184. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2002; 165(5):698-703.
185. Davies L, Angus RM, Calverley PMA. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 354(9177):456-460.
186. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(25):1941-1947.
187. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1996; 154(2):407-412.
188. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med*. 1980; 92(6):753-758.
189. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure--a meta-analysis update. *Critical Care Medicine*. 2002; 30(3):555-562.
190. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 1997; 25(10):1685-1692.
191. Ram FSF, Lightowler JVJ, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3)
192. Esteban A, Anzueto A, Frutos F et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 287(3):345-355.
193. Nava S, Ambrosino N, Clini E et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998; 128(9):721-728.
194. Наказ від 27.07.1998 № 226 Про затвердження Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України та Тимчасових стандартів обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критерії якості лікування дітей.
195. Наказ від 10.01.2005 № 7 Про затвердження стандартів надання медичної допомоги за спеціальністю «Професійна патологія» в амбулаторно-поліклінічних закладах.
196. Наказ від 13.01.2005 № 18 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія».
197. Наказ від 03.07.2006 № 433 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія".
198. Наказ від 19.03.2007 № 128 Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія".

199. Наказ від 06.02.2008 № 56 Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування в санаторно-курортних закладах (крім туберкульозного профілю) для дорослого населення
200. Наказ від 07.02.2008 № 57 Про затвердження державних соціальних нормативів у сфері реабілітації інвалідів Державні соціальні нормативи у сфері реабілітації інвалідів за лікарською спеціальністю “Пульмонологія”
201. Адаптированные клинические рекомендации: Хронические обструктивные заболевания легких, проект. Украина, 2006.
202. Наука здоровья. Декабрь 2005. Российское Респираторное Общество. www.societv.pulmonology.ru
203. Перцева Т.А., Конопкина Л.И. Основы изучения вентиляционной функции легких: клиничко-диагностическое значение., методическое пособие для врачей и студентов медицинских вузов.- Днепропетровск, АРТ-ПРЕСС, 2008.-66с.
204. Тоннесен П., Карроззи Л., и др., Отказ от курения у больных с респираторными заболеваниями: первоочередной компонент лечения.- методические рекомендации, Пульмонология №2, 2010, <http://www.pulmonology.ru>
205. Солдатченко С.С. Хроническое обструктивное заболевание легких. - Крымский медицинский формуляр.- научно-практический журнал №10, 2006.
206. «Здоров'я України» №18(247) 2010 р. А.І.Ячник, Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України, м. Київ с. – 41.
207. «Здоровья Украины» №22(203) 2008 р. Барановская Т.В., Швайко Л.І., Сушко В.А., Юдіна Л.В., Всесвітній день боротьби з ХОЗЛ в Києві. с.-12.
208. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust / I.A. Bergdahl et al. // Eur Respir J. - 2004. - №23. - P. 402-406.
209. Blanc P.D. et al. Further exploration of the links between occupational exposure and chronic obstructive pulmonary disease // J Occup Environ Med. - 2009. - №51(7). - P. 804-810.
210. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited / P.D. Blanc et al. // Thorax. - 2009. - № 64(1). - P. 6-12.
211. Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents / W. Eduard et al. // Chest. - 2009. - №136(3). - P. 716-725.
212. Hedlund U., Jarvholm D., Lundback B. Persistence of respiratory symptoms in ex-underground iron ore miners // Occ Med. - 2006. - №56. - P. 380-385.
213. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / E. Hnizdo et al. // Am J Epidemiol. - 2002. - №156. - P. 738-746.
214. Lamprecht B. et al. Farming and the prevalence of non- reversible airways obstruction: results from a population-based study / B. Lamprecht et al. // Am J Ind Med. - 2007. - №50. - P. 421-426.
215. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease / M.C. Matheson et al. // Thorax. - 2005. - №60. - P. 645-651.
216. COPD prevalence and its association with occupational exposures in a general population / A.M. Melville et al. // Eur Respir J. - 2010. - Jan 28. [Epub ahead of print]. URL: [<http://erj.ersjournals.com/content/early/2010>].
217. Мазитова Н.Н. Профессиоанльные факторы и хроническая обструктивная болезнь легких: мета анализ // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9 (часть 3). – С. 588-592.
218. Рост профессиональной заболеваемости хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) у шахтёров: основные причины /Дмитриенко В.В. и др. // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2006. – Т. 10, №1 (Приложение). – С. 95 - 98.
219. Басанец А.В. Аналіз функціонального стану бронхолегеневої системи у шахтарів, хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / А.В. Басанець, О.В. Єрмакова // Вісник морської медицини. – 2011.- № 1 (51). – С. 13-20.
220. GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (2010)
221. GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, revised

- 2008 <http://www.goldcopd.org/>
222. Мостовой Ю.М. //Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів. – 2007. .— Вип. 9. — С. 43.
 223. Хвороби системи дихання // Показання та протипоказання щодо санаторно-курортного лікування в санаторіях закритого акціонерного товариства «Укрпроффоздоровниця»: Довідник. — Київ, 2003.— С.5 — 60.
 224. Серeda В.П. Ингаляционная терапия в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких / В. П. Серeda // ингаляционная терапия хронических обструктивных болезней легких / В.П. Серeda, Г.Н. Пономаренко, А.С. Свистов. - СПб., 2004. - гл.4,4.1. — С. 150 — 155.
 225. Хвороби системи дихання // показання та протипоказання щодо санаторно-курортного лікування в санаторіях закритого акціонерного товариства «Укрпроффоздоровниця»: Довідник. -Київ,2003. — С.57 — 60.
 226. Червинская А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.В.Червинская // Физиотерапия : национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. - М., 2009. - С.384 — 388.
 227. Курорти та санаторії України. Наук. – практичний довідник / За ред. К.Д. Бабова, В.В. Ежова, О.М. Торохтін —Київ: Видавничий дім «Фолігрант»— 2009.— 427 с.
 228. Физиотерапия и курортология /Под. ред. В. М. Боголюбова: Бином, Москва, Кн. 2 — 2008. — 311 с.
 229. Клячкин Л.М. Физические методы лечения больных хронической обструктивной болезнью легких / Л.М. Клячкин // физические методы лечения в пульмонологии / Л.М. Клячкин, А.Г.Малявин, Г.Н. Пономаренко, В.О. Самойлов, А.М. Щегольков. - СПб., 1997., гл. 10. — С. 97, гл. 4 — С. 102, 105 — 106; гл. 6 —С. 151 — 161; гл. 10 — С.190 — 195.
 230. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких – М.: ЗАО «Издательство ВИНОМ», 1999.— 512 с., ил.
 231. Основи курортології/ за ред. М.В. Лободи, Е.О. Колесника.— Київ: Купріянова, 2003.— 511 с.
 232. Барукаева И.Х Интервальная гипоксическая тренировка в восстановительном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких на санаторном этапе //Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 2007. — №5. — С. 21 — 26).
 233. Зильбер Э. К. Дыхательная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-физиологическое и медико-социальное значение: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. — М., 2006. — 47 с.
 234. Рассулова М. А. Влияние интервальных гипоксических тренировок, сельвинитовой спелеотерапии на физическую работоспособность и качество жизни больных обструктивной болезнью легких //Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры — 2008. — № 4. — С. 40 — 42.
 235. Рассулова М. А. Система технологий медицинской реабилитации при хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук: спец. 14.00.51, восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия /Рассулова М. А. — М., 2008 — 46 с.
 236. Юсутталиева М.М. Нормобарическая гипоксически гиперкапническая стимуляция при ХОЗЛ на курорте / М.М. Юсутталиева, В.М. Савченко, С.И. Ковальчук //Физиотерапевт —2011. — №. — С.14 — 15.
 237. Рассулова М.А. Сельвинитовая спелеокамера и хлоридные натриевые ванны в восстановительном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких //Вопросы курортології, физиотерапії и лечебної фізическої культури — 2008. — № 2. — С. 20 — 22.
 238. Лемко О. І. Вплив галоаерозольтерапії на клітинний імунітет та процеси апоптозу лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ /О.І. Лемко, Н.Н. Вантюх //Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 2010. — № 3. — С. 7 — 10.

239. Лемко О. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування принципів гало аерозольтерапії та імунореабілітації у відновлювальному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: Автореф. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.27 «пульмонологія» /О. І. Лемко. — Ялта, 2011. — 48 с.
240. Зуннунов З. Р. Особенности влияния спелеотерапии на систему функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких в период реабилитации /З. Р. Зуннунов, А.М. Убайдуллаев, И. Х. Нуров //Физиотерапевт. — 2008. — № 3. — С. 6 — 8.
241. Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия / Г.Н. Пономаренко, В.С. Улащик. — СПб. — 2011. — 287 с.
242. Применение углекислых ванн в реабилитации больных ХОБЛ / Н.С. Журавская, О.В. Шакирова, Н.В. Козьявина [и др.] //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2007. — № 6. — С. 9 — 12.
243. Крупенников А.И. Использование пульсирующего в прерывистом режиме низкочастотного магнитного поля и низкоэнергетического лазерного излучения в восстановительном лечении больных хроническим бронхитом // Акт. вопр. мед. реабилитации и физической терапии / Тр. НИИФМР и Л. — М., 1989. С. 97 — 104)
244. Лечение больных ХОБЛ с использованием низкоэнергетического лазера в многопрофильном центре реабилитации /Л. И. Воротнева, Н.М. Дерябина, А.И. Романов и др. // Тер. Архив. — 1997. — № 3. — С. 17 — 19)
245. Олефиренко Л.Т. Водотеплолечение. — М.: Медицина, 1986. —286 с.
246. Воронин Н.М. Клинико-физиологические основы лечебного применения углекислых вод — М., 1963
247. Зарипова Т.Н., Пелоиды в терапии воспалительных заболеваний легких / И.И Антипова, И.Н Смирнова — Томск, 2001.
248. Поважная Е.Л. Клинико-функциональное обоснование дифференцированного грязелечения больных хроническим обструктивным бронхитом на среднегорном курорте. Автореф. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.34 — Курортология и физиотерапия, 14.00.05. — Внутренние болезни /Е.Л. Поважная. — Москва, 1989. — 18 с
249. Математическое прогнозирование эффективности пелоидотерапии у больных хроническим бронхитом и обструктивной болезнью легких / Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, И.Н. Смирнова, В.Б. Хон //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 2012. — № 1. — С. 9 — 13.
250. Юсупалиева М.М. Лазеротерапия у больных обструктивными заболеваниями легких в условиях санаторно-курортного лечения // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія — 2011. — № 2. — С. 20 — 24).
251. Орлова Е. В. Лазеропунктура в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких у длительно курящих пациентов /Е. В. Орлова, А. В. Никитина, И.Е. Попова // Лазерная медицина. — 2009. — Т. 13., вып. 2. — С. 18 — 22).
252. Колобова Л.Д. Застосування низькоінтенсивного гелій-неонового лазерного випромінювання в поєднанні з антагоністом кальцію фенігідіном в лікуванні та профілактиці хронічного обструктивного бронхіту: Автореф. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.33 — «курортологія і фізіотерапія», 14.00.05. —Одеса, 1995. — 24 с).
253. Сосин И.Н. Физиотерапевтический справочник /И.Н. Сосин, А.Г. Буявых Симферополь, — 2003. — 749 с.

ДОДАТОК №1. Алгоритми діагностики та лікування ХОЗЛ

Алгоритм 1: Діагностика ХОЗЛ

Підозра на ХОЗЛ у пацієнтів:

- У віці більше 35 років;
- Курців або колишніх курців;
- Що мають будь-який з симптомів:
 - задишку,
 - хронічний кашель,
 - регулярне виділення харкотиння,
 - часті зимові бронхіти,
 - хрипи в легенів;
- і симптомів, що не мають, характерних для бронхіальної астми.

Абревіатура:
ОФВ₁ - об'єм форсованого видиху за 1 сек.;
ФЖЕЛ-форсована життєва ємність легенів.

Виконайте спірометрію, якщо ймовірний діагноз ХОЗЛ.

$$\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 0,7$$

Вимірювання ОФВ₁ потрібно для визначення ступеню тяжкості бронхообструкції

Тест на зворотність бронхообструкції зазвичай непотрібний для планування початкової терапії.

Якщо все ще існують сумніви в діагнозі, розгляньте наступні показники:

Захворювання може бути бронхіальною астмою якщо:

- Є зміна > 400 мл в спірометричних показниках у відповідь на застосування бронходилататорів.
- Серія вимірів показників пікової об'ємної швидкості і спірометричних величин показує значну мінливість протягом дня або впродовж декількох днів.
- Є зміна > 400 мл в спірометричних показниках у відповідь на застосування 30 мг преднізолону щоденно протягом 2 тижнів.
- Немає клінічно значущого ХОЗЛ, якщо ОФВ₁ і коефіцієнт ОФВ₁ / ФЖЕЛ повертається до нормального рівня при призначенні терапії.
- Можуть бути застосовані й інші методи дослідження для уточнення діагнозу.

Якщо ви все ще сумніваєтеся, сформулюйте попередній діагноз і починайте емпіричне лікування

За відсутності сумнівів ставте діагноз ХОЗЛ і починайте лікування.

Переглянете діагноз з погляду реакції на лікування.

| | ХОЗЛ | Бронхіальна астма |
|--|--------------|-------------------|
| Курець або колишній курець | Майже завжди | Можливо |
| Симптоми у віці більше 35 років | Іноді | Зазвичай |
| Хронічний кашель | Зазвичай | Рідко |
| Порушення дихання (задишка) | Присутнє | Змінюється |
| Прокидання ночами із-за переривання дихання і/або хрипів | Рідко | Зазвичай |
| Значна зміна симптомів протягом дня або з кожним днем | Рідко | Зазвичай |

Коментар робочої групи: Обструкція підтверджується, якщо після прийому бронхолітика (сальбутамол 400 мкг або іншого в еквівалентній дозі) співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ $\leq 0,7$

Алгоритм 2. Лікування стабільного ХОЗЛ

Пацієнт з ХОЗЛ

Оцінка симптомів, показників спірометрії після прийому бронхолітика, анамнезу загострень

Пацієнт з ХОЗЛ повинен мати можливість отримати консультацію фахівців мультидисциплінарної команди на будь-якому етапі діагностики і лікування

| Куріння | Задишка і обмеження фізичної активності | Часті загострення | Дихальна недостатність | Cor pulmonale | Ненормальний ІМТ | Хронічний продуктивний кашель | Тривога і депресія |
|---|--|---|---|--|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Надавати допомогу у відмові від куріння за будь-якої нагоди Призначити комбіновану фармакотерапію і програму підтримки – як загальну частину програми. | <ul style="list-style-type: none"> Призначити інгаляційну терапію відповідно до алгоритму 2а Якщо симптоматика зберігається, призначити теофіліни Запропонувати пульмональну реабілітацію пацієнту з ХОЗЛ, який вважає себе неспроможним до праці (зазвичай за шкалою МДК 3 і вище) Виявити показання для хірургічного лікування: булектомії, резекції частини легені, трансплантації легенів. | <ul style="list-style-type: none"> Запропонувати щорічну вакцинацію проти грипу. Запропонувати вакцинацію проти пневмокока. Надати рекомендації щодо самолікування. <p><u>Оптимізація бронходилататорної терапії</u> відповідно до алгоритму 2а (див. нижче)</p> | <ul style="list-style-type: none"> Оцінити показання для відповідного виду оксигенації: <ul style="list-style-type: none"> ДСТК (довготермінова терапія киснем); Амбулаторна оксигенотерапія; Коротко імпульсна (періодична) оксигенотерапія. <p><u>Оцінити</u> можливості застосування і наявність показань для довготривалої надомної неінвазивної оксигенотерапії</p> | <ul style="list-style-type: none"> Оцінити необхідність оксигенотерапії. Призначити діуретики. | <ul style="list-style-type: none"> Надати рекомендації з питань збалансованого харчування і дієтології. Надати рекомендації відповідно до КН NICE 32 «Підтримка харчування у дорослих» Призначити ентерально і параентерально лікувально-харчові суміші при низькому індексі маси тіла (ІМТ). | <ul style="list-style-type: none"> Розглянути можливість застосування муколітиків. Продовжити їх застосування при зменшенні симптоматики | <ul style="list-style-type: none"> Усвідомлення суті тривоги і депресії пацієнтом та її великої ролі у розвитку функціональної неспроможності. Призначити лікування за допомогою конвертуючої фармакотерапії (антидепресанти). |

Паліативне лікування

- Опіати мають бути призначені при дихальній недостатності пацієнту, якому медикаментозна терапія не приносить полегшення.
- Використовувати бензо-діазепіни, трициклічні антидепресанти і сильнодіючі транквілізатори у випадку, якщо є показання.
- Залучення мультидисциплінарної команди з паліативного лікування.

Скорочення:

ІМТ - індекс маси тіла. ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1 секунду. МДК – шкала визначення ступеню задишки (Медичний дослідницький консиліум).

Алгоритм 2а. Застосування інгаляційної терапії

Примітка: Цей алгоритм має застосовуватися для більш широкого лікування ХОЗЛ лише разом з алгоритмами 1,2 і 3

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
| Задишка та обмеження фізичних навантажень | БАКД або МАКД за потребою* | | | |
| Загострення або пресистуюча задишка | ОФВ₁ ≥ 50 % від належного | | ОФВ₁ < 50 % від належного | |
| | БАТД | МАТД Припинити МАКД Перевагу мають МАТД перед регулярним прийомом МАКД 4 рази/день | БАТД+ІКС в одному інгаляторі | МАТД Припинити КДМА Перевагу мають МАТД перед регулярним прийомом МАКД 4 рази/день |
| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">⋮ ↓</div> <div style="text-align: center;">⋮ ↓</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: center;">⋮ ↓</div> </div> | | | | |
| Персистуючі загострення або задишка | БАТД+ІКС в одному інгаляторі | → | МАТД + БАТД+ІКС в одному інгаляторі | |
| | Якщо ІКС не переносяться, призначити БАТД+МАТД | | | |
| Скорочення: | | | | |
| БАКД – b2-агоністи короткої дії, БАТД – b2-агоністи тривалої дії, МАКД - антагоністи мускаринових рецепторів короткої дії, МАТД – антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії, ІКС – інгаляційні кортикостероїди | | | | |
| <p>→ Має перевагу (висока доказовість)</p> <p>⋮▶ Можна розглядати (менша доказовість)</p> | | | | |

Алгоритм 4. Лікування загострення ХОЗЛ

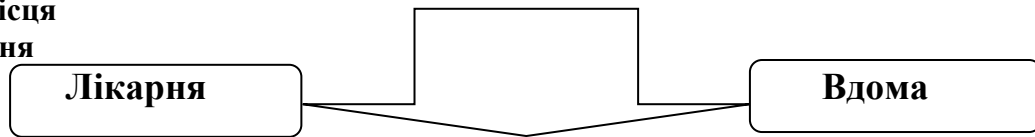
Загострення ХОЗЛ повинне супроводжуватися:

- диспное;
- зміною характеру харкотиння на гнійне;
- збільшенням кількості харкотиння;
- кашлем.

Початкове лікування:

- Часте застосування бронходилататорів, що вводяться у вигляді аерозолів.
- Перорально антибіотики при гнійному характері харкотиння.
- Преднізолон в дозі 30 мг за добу протягом 7-14 днів всім пацієнтам з вираженою задишкою, а також всім госпіталізованим в стаціонар, якщо немає протипоказань.

Вибір місця лікування



| | |
|---|---|
| <p>Обстеження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рентгенографія органів грудної клітки; • Рівень газів артеріальної крові (концентрація кисню і CO₂); • ЕКГ; • Повний аналіз крові, сечі і електролітів крові; • Визначення рівня теофілінів в крові у разі їх застосування; • Мікроскопія харкотиння та її посів у разі гнійного характеру. | <p>Обстеження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Посів харкотиння зазвичай не рекомендується; • Пульсоксиметрія у разі підозри на загострення ХОЗЛ. |
| <p>Подальше лікування</p> <ul style="list-style-type: none"> • Підтримка рівня SaO₂ вище 90 %; • Визначення показань для НІВ легенів: <ul style="list-style-type: none"> - Розгляд можливості застосування НІВ; - Оцінити потребу в інтубації. • Призначення парентерального (в/в) введення теофілінів, якщо застосування аерозолів кортикостероїдів неефективне. | <p>Подальше ведення пацієнта:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Систематизація даних огляду; • Підбір відповідної терапії; • Оцінка необхідності консультування пацієнта членами мультидисциплінарної команди. |
| <p>Розгляд можливості використання стаціонару вдома або додаткових схем виписки.</p> <p>Перед випискою:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Підібрати оптимальне лікування; • Проведення комплексного (мультидисциплінарного) обстеження, якщо необхідно. | |

ДОДАТОК №2. Поетапне лікування стабільного ХОЗЛ

Поетапне лікування ХОЗЛ

| Етап | Симптоми і значення ОФВ ₁ | Лікування |
|------|--|---|
| 1 | Безсимптомний перебіг при ОФВ ₁ > 50 % розрахункового (1) | Припинення куріння, навчання пацієнта, вакцинація (протигрипозна і протипневмококова) для профілактики загострень. Специфічного медикаментозного лікування не вимагається |
| 2а | Прояв симптомів захворювання рідше, ніж щодня і при ОФВ ₁ ≥ 50 % розрахункового(2) | -Припинення куріння, навчання пацієнта, вакцинація (протигрипозна і протипневмококова) для профілактики загострень. -Інгаляція b2-агоністів короткої дії (2 вдихи, якщо необхідно - до 12/добу) |
| 2в | Безсимптомний перебіг при ОФВ ₁ < 50 % розрахункового | -Припинення куріння, навчання пацієнта, вакцинація (протигрипозна і протипневмококова) для профілактики загострень. -Інгаляція антихолінергічних препаратів (2 вдихи на добу). Розглянути можливість застосування комбінованих інгаляторів, що містять b2-агоніст короткої дії і антихолінергічний препарат |
| 2с | Прояв симптомів захворювання рідше, ніж щодня і при ОФВ ₁ < 50 % розрахункового або щоденний прояв симптоматики | -Припинення куріння, навчання пацієнта, вакцинація (протигрипозна і протипневмококова) для профілактики загострень. -Інгаляція антихолінергічних препаратів (2 вдихи в добу). -b2-агоністи короткої дії(2 вдихи, якщо необхідно - до 12/добу). -Розглянути можливість застосування комбінованих інгаляторів b2-агоністів короткої дії, що містять і антихолінергічний препарат (при неефективності припинити прийом через 4 тижні) |
| 3 | Симптоми не коригуються(2) | Підвищення доз обох препаратів: -Інгаляція антихолінергічних препаратів (від 2 до 6 вдихів на добу). -Інгаляція b2-агоністів короткої дії (від 2-4 вдихів, якщо необхідно - до 12/добу) |
| 4 | Симптоми не коригуються(2) | Розглянути можливість додаткового застосування b2-агоністів пролонгованої дії (3) |
| 5 | Симптоми не коригуються(2) | Розглянути можливість додатково застосування теofilінів (форми теofilінів, що повільно метаболізуються з доведенням концентрації їх в сироватці крові до 5-12 мкг/мл) (4) |
| 6 | Симптоми не коригуються(2) | -Розглянути можливість приєднання до лікування кортикостероїдів (преднізолон в дозі 30-60 мг/добу або високі дози інгаляційних кортикостероїдів) (5). -Розглянути можливість консультування пацієнта у фахівця (пульмонолог, торакальний хірург та ін.) |
| 7 | Симптоми не коригуються (2) | Терміново направити пацієнта до фахівця (пульмонолог, торакальний хірург, кардіолог і ін.) |

Джерело: VA/DoD clinical practice guideline for management of outpatient chronic obstructive pulmonary disease, 2007