

УДК: 616.24-007.272-036.12-085-036.8

Л.А. Яшина

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Обоснование целесообразности и анализ эффективности комбинированной терапии хронического обструктивного заболевания легких

Ключевые слова: ХОЗЛ, лечение, ингаляционные кортикостероиды, длительного действия β_2 -агонисты, комбинация длительного действия β_2 -агонистов и ингаляционных кортикостероидов, холинолитик длительного действия.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – мультифакторное заболевание, в патогенезе которого равнозначными являются воспаление и нарушение функции внешнего дыхания (ФВД).

Роль воспаления важна в инициации заболевания (в основном под влиянием многолетнего курения и воздействия поллютантов), в прогрессировании симптомов (в основном одышки), генезе обострений, ускоренном падении ФВД, фиброном ремоделировании дыхательных путей, в системных нарушениях с развитием сопутствующей патологии (сердечно-сосудистой, эндокринной, неврологической и т.д.).

Характерные для ХОЗЛ нарушения ФВД с прогрессирующей бронхообструкцией и гиперинфляцией легких, развитие дыхательной недостаточности, детренированность приводят к снижению физической выносливости, малоподвижному образу жизни.

Суммарно как местное и системное воспаление, так и падение ФВД приводят к драматическому ухудшению качества жизни, уменьшению ее продолжительности у больных ХОЗЛ.

Существующая клиническая классификация ХОЗЛ с выделением разных стадий заболевания основана на тяжести клинических симптомов, показателях, характеризующих выраженность нарушений бронхиальной проходимости и некоторых осложнений.

При использовании этой классификации предлагается кумулятивный подход к терапии, когда по мере прогрессирования на III–IV стадии болезни увеличивается количество назначенных препаратов, комбинированных лекарственных форм, включающих ингаляционные кортикостероиды и бронхолитики длительного действия.

Однако в клинической практике мы зачастую получаем неоднозначный ответ на лечение, назначенное в соответствии со степенью нарушений ФВД,

оцениваемых по объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁).

С учетом гетерогенности популяции больных ХОЗЛ в настоящее время предлагается пациент-ориентированный подход к лечению с выделением фенотипов заболевания, основанных на оценке рисков (например, частоты обострений), а не только отдельных параметров (например, ОФВ₁).

Доказано, что ущерб в связи с обострениями ХОЗЛ обусловлен снижением ФВД в период обострения и ускорением долговременного падения ФВД, уменьшением физической выносливости, падением качества жизни, увеличением прямых затрат на лечение, ускорением прогрессирования болезни, увеличением заболеваемости и смертности.

В исследовании ECLIPSE показана четкая связь тяжести заболевания с частотой и тяжестью обострений ХОЗЛ. При этом главным предиктором фенотипа ХОЗЛ с частыми обострениями является выявление частых обострений в анамнезе. Он не зависит от стадии ХОЗЛ (II, III, IV), 22% больных ХОЗЛ II стадии уже имеют анамнез частых обострений [1].

Современная стратегия базисной терапии ХОЗЛ предлагает применение комбинированной терапии – использование комбинированных препаратов, содержащих вещества с разным механизмом действия, направленных на различные патофизиологические пути при ХОЗЛ.

Ключевыми патофизиологическими целями при этом являются ограничение воздушного потока в легких (бронхообструкция и гипервдутие легких) и воспаление (местное в легких и системное), на которые соответственно могут воздействовать бронходилататоры и кортикостероиды.

Системное воспаление играет важную роль в прогрессировании ХОЗЛ и болезненности [2].

При ХОЗЛ доказано повышение содержания в крови таких биомаркеров воспаления, как С-реактивный белок, интерлейкин 8 (IL-8), фактор некроза опухоли α (TNF- α). Ускорение падения функции легких при ХОЗЛ ассоциируется с повышением содержания IL-6 в мокроте, количества нейтрофилов и фибриногена в плазме крови.

Как известно, повышение содержания в крови легочно-специфического маркера системного воспаления – сурфактантного протеина D (SP-D) – связано с неблагоприятным исходом заболевания, включая смертельный [3].

Системное воспаление особенно связано с некоторыми внелегочными проявлениями, включая внезапную смерть, аритмии, инфаркт миокарда, инсульт, рак [4], мышечную слабость, снижение физической выносливости и общего статуса здоровья [5].

Эти данные диктуют необходимость применения терапии, направленной не только на улучшение функции легких, уменьшение местного воспаления в легких, но и модулирующей системное воспаление, что может снизить возможность неблагоприятных последствий ХОЗЛ на весь организм больного в целом.

Системное воспаление при ХОЗЛ, а не только местное, как показывают некоторые исследования, могут редуцировать ингаляционный кортикостероид (ИКС) или комбинация ИКС с длительного действия β_2 -агонистом (ДДБА), снижая уровень С-реактивного белка, IL-6, 8, TNF- α в крови [6].

Полезные фармакологические эффекты комбинированной терапии ХОЗЛ многообразны. Так, сальметерол – ДДБА, высокоселективный стимулятор β_2 -адренорецепторов с последующей индукцией цАМФ, приводящей к расслаблению гладких мышц, снижению гиперинфляции и уменьшению ощущения одышки.

Сальметерол характеризуется не только бронхолитическим эффектом. Важным является его доказанное воздействие, направленное на улучшение мукоцилиарного клиренса и подавление некоторых медиаторов воспаления, продуцируемых тучными клетками.

Эффект сальметерола поддерживается на протяжении 12 часов после однократного применения, при ХОЗЛ – дважды в сутки, постоянно базисно, что снижает потребность в применении скорпомощных бронхолитиков.

Флютиказон пропионат – ИКС, агонист глюкокортикоидных рецепторов с высокой афинностью, большей, чем у дексаметазона и будесонида. Противовоспалительный эффект флютиказона пропионата достигается за счет торможения экспрессии провоспалительных генов и увеличения транскрипции противовоспалительных генов.

Доказан синергический фармакологический эффект сочетанного применения флютиказона пропионата и сальметерола, когда на молекулярном уровне каждое из лекарственных средств усиливает действие другого.

Комбинированные препараты (ДДБА/ИКС) назначаются больным с постбронходилатационным ОФВ₁ 50% должных и даже 60% должных при наличии частых обострений в анамнезе.

Обсуждаются серьезные основания для более раннего назначения комбинации ДДБА/ИКС.

Во многочисленных исследованиях и в общеклинической практике показана эффективность комбинации ИКС (флютиказон пропионат) и ДДБА (сальметерола) в препарате Серетид.

Препарат Серетид (дискус) применяется в сухопорошковым ингаляторе, для активации ингаляции требуется низкая скорость вдоха, что предпочтительно у больных ХОЗЛ с выраженной бронхообструкцией. Одновременное содержание двух лекарств в одной ингаляции, оптимальный респираторный поток, простота выполнения ингаляции создают гарантию их применения и улучшают приверженность больных к терапии.

Так, в исследовании TORCH и UPLIFT показано, что у больных со II стадией ХОЗЛ (ОФВ₁ > 50% должного) отмечено наиболее быстрое падение ОФВ₁. В трехлетнем исследовании TORCH наблюдалась большая когорта пациентов со II стадией ХОЗЛ, высокая эффективность комбинации флютиказон пропионат/сальметерол у которых заключалась в увеличении постбронхолитического ОФВ₁ на 10 мл, сокращении ежегодного падения ОФВ₁ на 16 мл, уменьшении числа обострений на 31%, улучшении качества жизни на 2,3 единицы опросника госпиталя св. Георгия (SGRQ), снижении смертности на 33%.

Прием комбинации флютиказон/сальметерол 500/50 мкг дважды в день в четырехнедельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных ХОЗЛ (ОФВ₁ [47,8 ± 16,2]% должной величины) привел к достоверному снижению уровня SP-D в крови. При этом отмечена тесная связь между выраженностью падения содержания SP-D и улучшением показателей качества жизни пациентов по данным опросника госпиталя св. Георгия (SGRQ), а также снижения SP-D и увеличения ОФВ₁ [7].

Терапия комбинацией ДДБА+ИКС оказывает выраженное положительное воздействие на ФВД при ХОЗЛ, что проявляется увеличением как предбронхолитических, так и постбронхолитических показателей ОФВ₁ и емкости вдоха уже через несколько дней после назначения. Причем при долговременной терапии полученный эффект не ослабевает, а имеется тенденция к дальнейшему улучшению показателей.

Таким образом, комбинация ДДБА/ИКС полноценно, с быстрым началом и длительно положительно влияет на два основных механизма функциональных нарушений при ХОЗЛ, увеличивая бронхиальную проходимость и снижая гиперинфляцию легких.

Длительность действия и увеличение предбронхолитического и постбронхолитического ОФВ₁ при базисной терапии ХОЗЛ с помощью этой комбинации указывает на улучшение функциональных возможностей, обусловленных равномерным суточным паттерном дыхания. Последнее обеспечивает относительно хорошую «утреннюю форму», способствует уменьшению одышки при физической нагрузке, уменьшению ночных симптомов.

При сравнительном изучении применения комбинации ДДБА/ИКС, сальметерола (ДДБА), флютиказона

(ИКС) и плацебо показано преимущество комбинации по скорости улучшения бронхиальной проходимости и продолжительности удержания показателей пиковой объемной скорости выдоха ($ПОС_{\text{выд}}$), $ОФВ_1$ на достигнутом уровне (Vesto V. и соавт., 2005; Hanania N.A. и соавт., 2005).

В трехлетнем исследовании TORCH при применении комбинации, включающей ИКС и ДДБА, было обнаружено уменьшение степени падения $ОФВ_1$ по сравнению с плацебо ($p < 0,03$). В этом же исследовании получены данные о значительном влиянии Серетид на уровень снижения постбронхолитического $ОФВ_1$ при ХОЗЛ в долгосрочном аспекте.

Суточный мониторинг изменения бронхиальной проходимости при сравнительном применении комбинации, ее составляющих – сальметерола и флютиказона, а также плацебо показал достоверное преимущество комбинации как перед плацебо ($p < 0,001$), так и перед сальметеролом ($p < 0,001$). При этом достигнут 17% прирост $ОФВ_1$ при комбинированной терапии.

Быстрое наступление клинического эффекта (увеличение показателей $ОФВ_1$, $ПОС_{\text{выд}}$, уменьшение одышки уже на второй день терапии) является весьма существенным для пациента и увеличивает приверженность к терапии.

В плане воздействия на показатели ФВД, одышку и ночные симптомы комбинация ДДБА+ИКС также значительно превосходит эффекты сочетанного базисного применения скоропомощных бронхолитиков короткого действия (сальбутамол + ипратропиума бромид) [8].

Устойчивое преимущество комбинации ДДБА+ИКС по сравнению с комбинацией ипратропиум/альбутерол показано по данным $ОФВ_1$ при проведении семичасовой спирометрии и оценке транзитного индекса дыхательных расстройств (Donohue J. и соавт., 2005).

При оценке состояния больных ХОЗЛ, получавших терапию тем или иным методом, учитывая наличие обострений, характер заболевания с системными эффектами, важно анализировать не только динамику показателей функции легких, но и изменения общего статуса здоровья и качества жизни. Более того, не обнаружено прямой связи между показателями ФВД и качеством жизни пациентов. Так, нередкой является ситуация, когда на протяжении определенного периода времени не наблюдается снижение $ОФВ_1$, в то время как падают физическая работоспособность, ухудшаются социальные возможности и общий статус здоровья пациентов.

В двухлетнем исследовании INSPIRE наблюдалось улучшение качества жизни у больных с тяжелым ХОЗЛ со снижением общего счета SGRQ, достоверным снижением SGRQ при приеме Серетид по сравнению с тиотропиумом ($p = 0,038$) [9].

Обострения ХОЗЛ вносят значительный вклад в ухудшение состояния здоровья и прогрессирование болезни, что связано с увеличением прямых и косвенных затрат. Предупреждение обострений является важной целью лечения данной категории пациентов.

Анализ многочисленных исследований показал, что применение комбинации ДДБА/ИКС значительно сокращает частоту умеренной тяжести и длительности

обострений ХОЗЛ независимо от дизайна и продолжительности исследований, величины обратимости бронхообструкции в ответ на скоропомощной бронхолитик быстрого действия, выбора ДДБА и предшествующей терапии ИКС.

В ряде рандомизированных контролируемых исследований показано преимущество комбинации ДДБА/ИКС в отношении сокращения количества обострений по сравнению с применением ДДБА или ИКС отдельно.

В трехлетнем исследовании TORCH на большой популяции больных с тяжелым ХОЗЛ, с $ОФВ_1 < 60\%$ должных величин при применении Серетид показано достоверное снижение количества тяжелых, требующих госпитализации, назначения системных кортикостероидов обострений ХОЗЛ [10]: Серетид, применяемый в дозе 500/50 мкг, снизил количество средней тяжести/тяжелых обострений на 12% по сравнению с сальметеролом, на 9% и 25% – по сравнению с флютиказоном и плацебо соответственно.

В 44-недельном рандомизированном исследовании пациентов с ХОЗЛ показано 35% снижение количества обострений при лечении Серетидом (500/50 мкг) по сравнению с сальметеролом (50 мкг). Близки данные о 30,4% и 30,5% снижении количества умеренной тяжести и тяжелых обострений соответственно при применении более низких разовых доз Серетид (250/50 мкг) по сравнению с сальметеролом (50 мкг).

Снижение количества обострений при лечении Серетидом было доказано у пациентов с тяжелым течением ХОЗЛ. Однако последний анализ исследования TORCH показал, что применение Серетид по сравнению с плацебо на 31% снижало количество обострений у пациентов с более легким течением заболевания при ХОЗЛ II стадии [10].

Преимущества применения комбинированной терапии ДДБА/ИКС, назначенной в соответствии с отечественными и международными соглашениями ($ОФВ_1 < 50\%$ должного и частые обострения), подтверждаются и исследованиями с отменой комбинации и продолжением приема ДДБА.

Так, отмена Серетид на 1 год привела к ускоренному падению функции легких, увеличению средней тяжести обострений, одышки, снижению количества дней и ночей, свободных от симптомов, ухудшению качества жизни, несмотря на продолжающийся прием бронхолитика длительного действия сальметерола [11].

Повторяющиеся обострения инфекционного характера, колонизация дыхательных путей инфекционными патогенами характерны для ХОЗЛ. Это связывают в значительной мере с длительным злостным курением пациентов и выраженными нарушениями бронхиальной проходимости. Имеются также данные о более частом развитии эпизодов пневмонии у больных ХОЗЛ [12].

При анализе долгосрочных исследований лечения ХОЗЛ ИКС или ДДБА/ИКС рассматривается вопрос о дозозависимом повышении риска развития пневмоний. Однако важно отметить, что этот неблагоприятный эффект, по данным многих исследований, не сопровождался сопутствующим и пропорциональным

увеличением респираторной или общей смертности. В исследованиях TORCH и INSPIRE указывается на отсутствие существенного влияния пневмонии на общий счет изменения качества жизни у пациентов с ХОЗЛ по данным SGRQ [9, 13].

В сравнительном исследовании большой когорты больных (6353 госпитализированных пациента) с диагностированной пневмонией на фоне ХОЗЛ, 38% которых получали базисно ИКС или ДДБА/ИКС, изучались показатели смертности. При этом смертность от начала пневмонии в группе лиц с ХОЗЛ, получавших ИКС или ДДБА/ИКС, была достоверно ниже на 30-й день (OR [отношение шансов] 0,76, 95% ДИ 0,70–0,83) и на 90-й день (OR 0,80, 95% ДИ 0,75–0,86) [14].

Важными показателями оценки эффективности базисного лечения такого тяжелого, с системными эффектами заболевания, как ХОЗЛ, являются показатели смертности.

По данным исследования TORCH в группе пациентов, получающих комбинированную терапию, выявлено 17,5% снижение риска смертности. В объединенном анализе семи рандомизированных контролируемых исследований показано достоверное снижение всех случаев смертности приблизительно на 27% при применении ДДБА/ИКС по сравнению с плацебо, HR (отношение рисков) 0,73, 95%, ДИ 0,55–0,96 [15].

Прямое сравнение применения Серетид и тиотропиума бромида у больных тяжелым ХОЗЛ в исследовании INSPIRE также выявило преимущество комбинированной терапии флютиказон/сальметерол (500/50 мкг) в снижении риска смертности. Так, в группе принимавших Серетид за двухлетний период умер 21 (3%) пациент по сравнению с 38 (6%) умершими из группы больных, получающих тиотропиум ($p = 0,032$) [9]. В исследовании INSPIRE [9] показано достоверное снижение вероятности смертельного исхода у больных с тяжелым ХОЗЛ при применении комбинации ДДБА+ИКС (Серетид) по сравнению с тиотропиумом.

Учитывая характер местного и системного воспаления, тяжелый анамнез длительного курения, ежегодных обострений и развития оксидантного стресса, что снижает чувствительность к кортикостероидам, при ХОЗЛ рекомендуется назначение средних и высоких доз ИКС в комбинации ДДБА/ИКС.

В отличие от кортикостероидов системного действия, ИКС в рекомендуемых при ХОЗЛ дозах не вызывают осложнений и побочных системных эффектов.

Доказано, что назначение высоких доз ИКС не связано с риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Напротив, получены данные об их антиатерогенном воздействии и протективном влиянии в отношении развития сердечных катастроф при бронхообструктивной патологии [16].

Применение «тройной» комбинированной терапии ДДБА/ИКС+ХЛДД (Серетид + тиотропиум) направлено на местное и системное воспаление, а также на улучшение бронхиальной проходимости и снижение гиперинфляции путем одновременного сочетанного воздействия на адренергические и холинергические механизмы при ХОЗЛ.

Добавление Серетид к базисной терапии холинолитиком длительного действия (ХЛДД) тиотропиумом достоверно улучшает качество жизни и показатели бронхиальной проходимости у больных ХОЗЛ.

Такой подход может быть оправданным при лечении больных с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ, когда предшествующая терапия не дает желаемых результатов.

Несколько исследований, проведенных с применением такого подхода, показали более выраженное увеличение показателей ФВД при применении комбинации ИКС-ДДБА-ХЛДД по сравнению с применением ИКС/ДДБА или ХЛДД [17]. Имеются данные пилотного исследования тройной комбинации лечения тяжелого и очень тяжелого ХОЗЛ, когда сочетание комбинации ДДБА+ИКС (500/50 мкг 2 раза в сутки) с тиотропиумом привело к уменьшению симптомов и оптимизации ФВД [18].

В настоящее время проводятся исследования эффективности тройной терапии в отношении влияния на клинические симптомы, обострения ХОЗЛ.

Доказано, что базисная долговременная комбинированная терапия ХОЗЛ с применением комбинации ДДБА/ИКС фармакологически обоснована, что базируется на синергичном эффекте ее компонентов. Такая терапия снижает активность местного в легких и системного воспаления (динамика биомаркеров); значительно улучшает бронхиальную проходимость (увеличение пред- и постбронходилатационных значений $ОФВ_1$); уменьшает гиперинфляцию легких (увеличивает емкость вдоха); связана с некоторым замедлением ускоренного долговременного падения $ОФВ_1$, характерного для ХОЗЛ (трехлетнее исследование TORCH); значительно снижает счет одышки с последующим ощущением больными большей эффективности лечения; значительно снижает количество обострений средней степени тяжести; улучшает качество жизни (данные опросника госпиталя св. Георгия); значительно сокращает количество случаев прекращения лечения (выход пациентов из исследований, в том числе из-за отсутствия эффективности); улучшает приверженность больных к лечению (быстрота и стойкость наступления клинического улучшения состояния; удобство применения комбинированного лекарственного средства в одном ингаляционном доставочном устройстве); снижает респираторную, общую смертность, предупреждает кардиальные осложнения.

Рекомендуется к применению в соответствии с приказом МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128, GOLD.

Литература

1. Vestbo, J. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) [Text] / J. Vestbo, W. Anderson, [et al.] // ERJ. – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 869–873.
2. Hogg, J. C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. C. Hogg // Lancet – 2004. – Vol. 364. – P. 709–721.
3. Eisher, M. D. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury [Text] / M. D. Eisher, P. Parsons, M. A. Matthay, L. Ware, K. Creene // Thorax – 2003. – Vol. 58. – P. 983–988.

4. Man, S. F. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. F. Man, J. E. Conneti, N. R. Anthonisen, R. Wise [et al.] // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – P. 849–853.

5. Wouters, E. F. Systemic effects in COPD [Text] / E. F. Wouters, E. C. Creutzberg, A. M. Schols // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 127–130.

6. Pinto-Plata, V. M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers [Text] / V. M. Pinto-Plata, H. Multerova, J. F. Toso, M. Fludjo-Tepic, J. B. Soriano, R. S. Vessey, B. R. Celli // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – P. 21–28.

7. Don, D. The Effects of Fluticasone with or without Salmeterol on Systemic biomarkers of inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / D. Don // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 177. – P. 1207–1214.

8. Douglas, W. Mapel. The role of combination inhaled corticosteroid/long-acting β -agonist therapy in COPD management [Text] / Douglas W. Mapel, S. Judith Hurley [et al.] // *Primary Care Respiratory J.* – 2010. – Vol. 19 (2). – P. 93–103.

9. Jadwiga, A. Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide [Text] / A. Jadwiga, Wedzicha, M. A. Peter [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol. – 2008. – Vol. 177. – P. 19–26.

10. Jenkins, C. R. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by COPD stage of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: analysis from the randomized placebo-controlled TORCH study [Text] / C. R. Jenkins, P. W. Jones, P. M. Calverley [et al.] // *Resp Res.* – 2009. – Vol. 10. – P. 59.

11. Wouters, E. F. M. Withdrawal of fluticasone propionate from Combined Salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial [Text] / E. F. M. Wouters, D. S. Postma, B. Fokkens [et al.] // *Thorax* – 2005. – Vol. 60. – P. 480–487.

12. Almira, J. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study [Text] / J. Almira, I. Bolibar, X. Balanzo [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 13. – P. 349–355.

13. Calverley, P. M. A. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / P. M. A. Calverley, J. A. Anderson, B. Celli [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 775–789.

14. Malode Mollina, R. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia [Text] / R. Malode Mollina, E. M. Mortensen, M. I. Restrepo [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36. – P. 751–757.

15. Sin, D. D. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. D. Sin, L. Wu, J. A. Anderson [et al.] // *Thorax* – 2005. – Vol. 60 (12). – P. 992–997.

16. Otsuki, M. Reduced carotid atherosclerosis in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids [Text] / M. Otsuki [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36. – P. 503–508.

17. Singh, D. Superiority of «triple» therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD [Text] / D. Singh, J. Brooks [et al.] // *Thorax* – 2008. – Vol. 63. – P. 592–598.

18. Mario Cazzola. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD [Text] / Mario Cazzola [et al.] // *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics.* – 2007. – Vol. 20, issue 5. – P. 556–561.

ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ТА АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Л.О. Яшина

Резюме. У статті обгрунтована доцільність застосування комбінованої терапії (комбінація довготривалої дії β_2 -агоністів та інгаляційних кортикостероїдів) при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ), проведено аналіз її ефективності, доведено даними крупних міжнародних клінічних досліджень, що проявлялося у зменшенні симптомів захворювання, покращенні функції зовнішнього дихання, зменшенні загострень, рівня смертності. Наведено дані щодо ефективності застосування потрібної комбінації – довготривалої дії β_2 -агоністів, інгаляційних кортикостероїдів та холінолітика довготривалої дії.

Ключові слова: ХОЗЛ, лікування, інгаляційні кортикостероїди, довготривалої дії β_2 -агоністи, комбінація довготривалої дії β_2 -агоністів та інгаляційних кортикостероїдів, холінолітик довготривалої дії.

JUSTIFICATION AND ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF COMBINED THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

L.A. Iashyna

Summary. The justification of the use of combined therapy (long acting β_2 -agonist and inhalative corticosteroid), analysis of its efficacy, proved by the data of large international multicenter clinical investigations, that revealed in improvement of symptoms of the disease, functional indices, decrease of exacerbations, mortality were carried out. There were presented data about effectiveness of triple combination – long acting β_2 -agonist, inhalative corticosteroid and long acting cholinolytic.

Key words: COPD, treatment, inhalative corticosteroids, long acting β_2 -agonists, long acting cholinolytic.

Публікується при підтримці «ООО ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз Україна».
SRTD/10/UA/11.07.2011/5092
