

Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких

И.В.Лещенко^{1,2}

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

2 – Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение "Новая больница"»: 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Информация об авторе

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение "Новая больница"»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Резюме

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в сочетании с длительно действующими бронходилататорами (ДДБД) являются одними из основных лекарственных средств для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при отсутствии эффекта на фоне постоянной терапии ДДБД. Установлено, что при включении иГКС в программу терапии больных ХОБЛ риск развития пневмонии увеличивается у пожилых (старше 55 лет) лиц; курильщиков; пациентов с обострениями, пневмониями в анамнезе и индексом массы тела $< 25 \text{ кг} / \text{м}^2$, одышкой или тяжелым ограничением воздушного потока. При назначении больным ХОБЛ иГКС следует учитывать соотношение показателя пользы и риска возникновения возможных нежелательных явлений, особенно у лиц с повышенными факторами риска осложнений, связанных с приемом иГКС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Лещенко И.В. Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 602–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-602-612

Possibilities and limitations of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Igor' V. Leshchenko^{1,2}

1 – Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;

2 – “Novaya bol'nitsa” Clinical Association LLC: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Author information

Igor' V. Leshchenko, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Academic Advisor of “Novaya bol'nitsa” clinical association; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Abstract

Combinations of inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting bronchodilators are recommended for those patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who did not improve significantly with regular long-acting bronchodilators. ICS are known to increase the risk of pneumonia in elderly patients (over 55 years), current smokers, patients with acute exacerbation of COPD, patients with history of previous pneumonia, patients with body mass index $< 25 \text{ kg} / \text{m}^2$, and patients with dyspnea or severe airflow limitation. The risk-benefit ratio should be considered before initiating the treatment with ICS in COPD patients, particularly in patients with the risk factors of adverse events associated with ICS.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, efficacy, safety.

For citation: Leshchenko I.V. Possibilities and limitations of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 602–612 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-602-612

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в сочетании с длительно действующими бронходилататорами (ДДБД) являются одними из основных лекарственных средств (ЛС) для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при отсутствии эффекта на фоне постоянной терапии ДДБД [1, 2]. Показано, что при приеме иГКС в составе двойной комбинации с длительно действующим β_2 -агонистами (ДДБА) или тройной комбинации (иГКС / ДДБА + длительно действующие

антихолинергические препараты (ДДАХП)) у больных ХОБЛ наблюдается регресс симптомов, снижение частоты обострений, улучшение функции легких и состояния здоровья. Популяция пациентов, у которых иГКС могут быть эффективны, определяется такими факторами, как эозинофильное воспаление в бронхах, о котором свидетельствует высокий уровень эозинофилов в крови и / или мокроте, или сочетание бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ. Тем не менее необходимы проспективные клиниче-

ские исследования для определения соответствующего порога уровня эозинофилов для прогнозирования положительного эффекта иГКС у больных ХОБЛ. Также с целью оценки влияния терапии иГКС у пациентов с ХОБЛ, которые продолжают курить, требуется дальнейшее обследование. Профиль безопасности иГКС при ХОБЛ определяется сопутствующими заболеваниями, возрастом пациентов и предшествующим использованием системных ГКС. Риск пневмонии при ХОБЛ повышается, особенно у лиц старшего возраста и с тяжелой степенью заболевания. Установлено, что в случае иГКС-содержащей терапии повышается риск пневмонии; однако различия в дизайне исследования и определении событий пневмонии привели к существенной изменчивости оценок риска. Некоторые данные указывают на то, что риск пневмонии может отличаться в зависимости от конкретно используемого иГКС. При тщательной оценке фенотипов ХОБЛ, связанных с факторами риска, триггерами и сопутствующими заболеваниями, и оптимизации соотношения польза / риск лечения иГКС может быть оказана помощь при назначении персонализированной терапии.

Возможности ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких

В руководстве *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* и Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ содержатся рекомендации по выбору лекарств, основанные на выраженности симптомов, частоте, тяжести и риска обострений ХОБЛ [1, 2]. Место иГКС в рекомендациях GOLD определено по результатам крупных клинических исследований и их мета-анализов [1]. Ранее по данным многоцентровых исследований *Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease (ISOLDE)*, *European Respiratory Society study on Chronic Obstructive Pulmonary disease (EOROS COPD)*, *Copenhagen City Lung Study*, *Lung Health Study*, *TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting β_2 -agonists (TRISTAN)*, *TOwards a Revolution in COPD Health (TORCH)* и т. п.

показано, что при терапии комбинацией иГКС / ДДБА снижается число обострений, улучшаются функция легких и состояние здоровья [3–7].

С появлением и широким внедрением в лечебные программы в качестве монотерапии ДДАХП и ДДБА, а также в качестве приоритетной терапии для больных ХОБЛ в качестве препаратов 2-го ряда (при отсутствии эффекта на фоне лечения ДДБД) рассматриваются фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА, комбинации иГКС / ДДБА или иГКС / ДДБА + ДДАХП [1, 2]. В настоящее время широко обсуждаются вопросы безопасности иГКС и потенциальных рисков при прекращении терапии иГКС. На протяжении ряда лет считалось, что прекращение лечения иГКС / ДДБА может вызвать обострение ХОБЛ. В многоцентровом проспективном 6-месячном исследовании *Real-Life study On the aPpropriateness of treatment In MODerate COPD patients (ОРТМО)* установлено, что отмена иГКС, независимо от их химической формулы, возможна и не приводит к увеличению риска обострений у больных ХОБЛ с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $> 50\%$ долж. и низким риском обострений (рис. 1) [8].

Полученные результаты нашли отражение в руководстве GOLD и Национальных клинических рекомендациях по ХОБЛ, в которых показано, что больным ХОБЛ с редкими обострениями в анамнезе иГКС / ДДБА применять не рекомендуется [1, 2]. Итак, по результатам исследований показано, что замена иГКС / ДДБА на ДДБА/ДДАХП возможна и не приводит к ухудшению течения ХОБЛ у больных с $ОФВ_1 > 50\%$ долж. без риска повторных обострений.

Рассматривая вопросы применения иГКС при ХОБЛ, следует подчеркнуть, что в реальной клинической практике тройная комбинация иГКС / ДДБА + ДДАХП в перечне ЛС занимает значительную долю. В подтверждение можно привести данные по распределению ЛС среди больных ХОБЛ ($n = 647$; средний возраст $- 68,2 \pm 9,2$ года) первичного звена медицинской помощи ($n = 294$) и из пульмонологических центров Испании ($n = 353$) (рис. 2) [9].

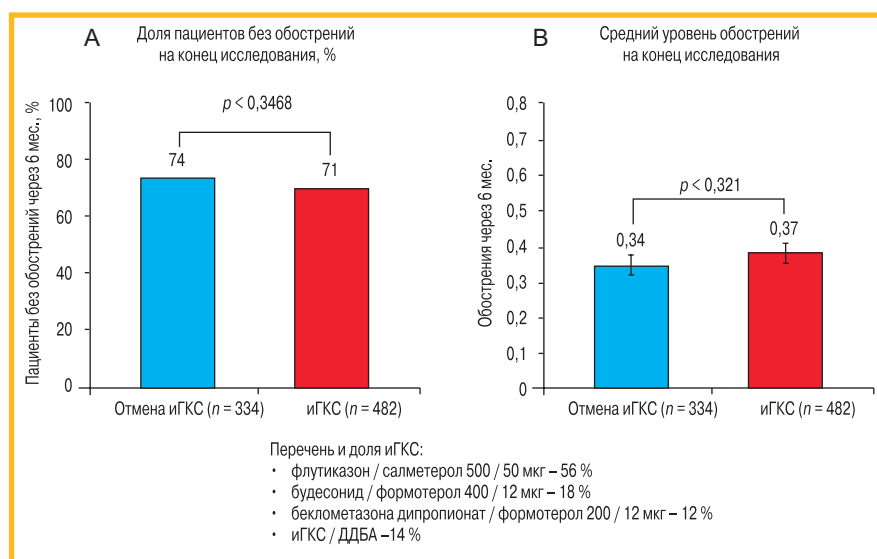


Рис. 1. Доля пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, у которых применялось и прекратилось лечение ингаляционными глюкокортикостероидами: А – среди больных без обострений; В – средний уровень обострений [8]

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

Figure 1. The proportion of patients without exacerbations and the average exacerbation rate in COPD patients who received and who stopped treatment with inhaled corticosteroids [8]

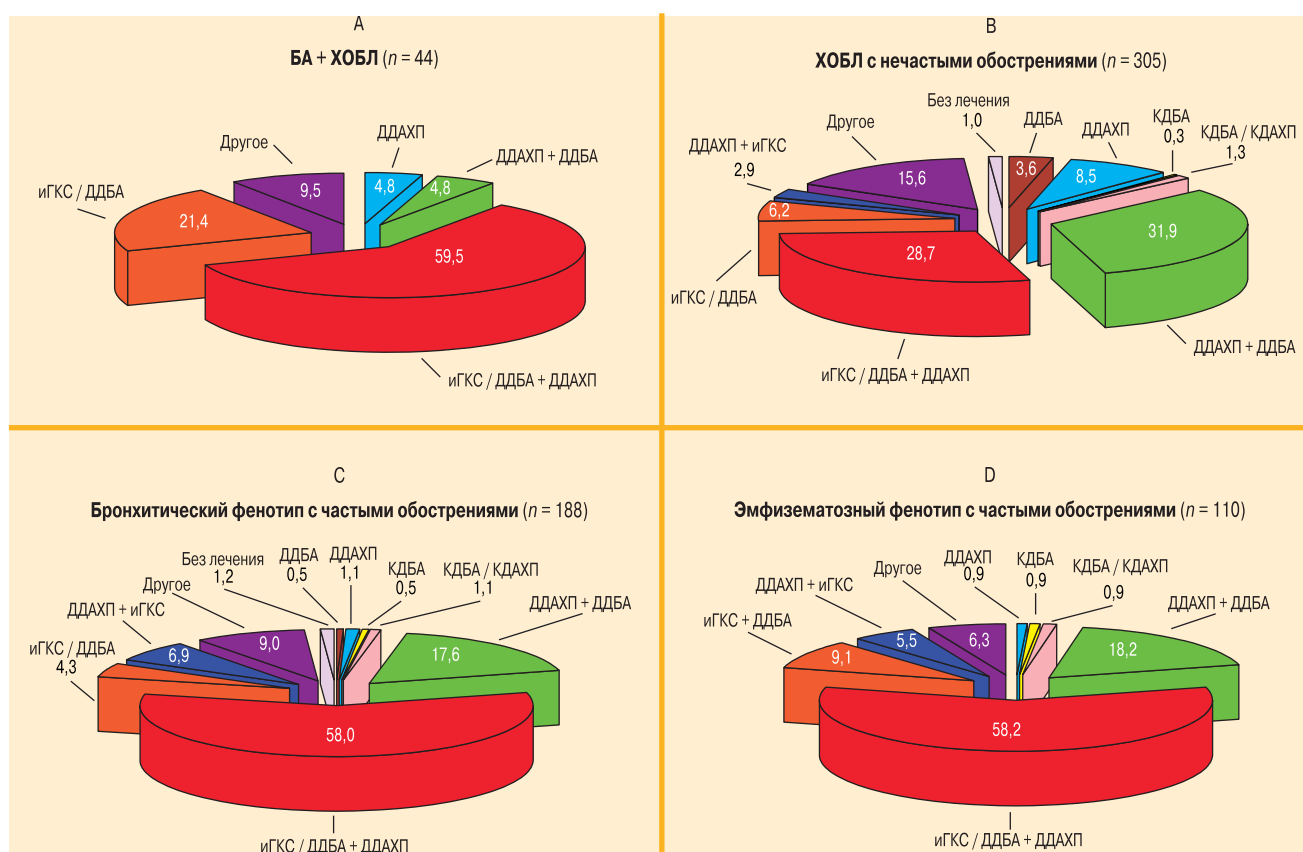


Рис. 2. Распределение лекарственных средств среди пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких, %: А – бронхиальная астма + хроническая обструктивная болезнь легких ($n = 44$); В – хроническая обструктивная болезнь легких с нечастыми обострениями ($n = 305$); С – бронхитический фенотип воспаления с частыми обострениями ($n = 188$); Д – эмфизематозный фенотип воспаления с частыми обострениями ($n = 110$) [9].
Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты.

Figure 2. Drug distribution in patients with different COPD phenotypes (%): A, asthma + COPD phenotype ($n = 44$); B, infrequent COPD exacerbators ($n = 305$); C, bronchitis phenotype with frequent exacerbations ($n = 188$); D, emphysema phenotype with frequent exacerbations ($n = 110$) [9]

Согласно представленным данным, при назначении ЛС больным с частыми обострениями независимо от фенотипа ХОБЛ очевидно преобладание тройной комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП (около 60 %), в то же время иГКС / ДДБА назначались больным ХОБЛ (без сочетания с БА) от 4,3 % при бронхитическом фенотипе до 9,1 % – при эмфизематозном. Аналогичные результаты получены при

изучении структуры ЛС для базисной терапии больных ХОБЛ в Екатеринбурге в период с 01.01.17 по 30.06.18. В исследовании принимали участие амбулаторные пациенты с ХОБЛ ($n = 342$). Анализ медицинских карт амбулаторных больных проведен врачом-пульмонологом А.Ю.Карамузиной (Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»») (рис. 3).

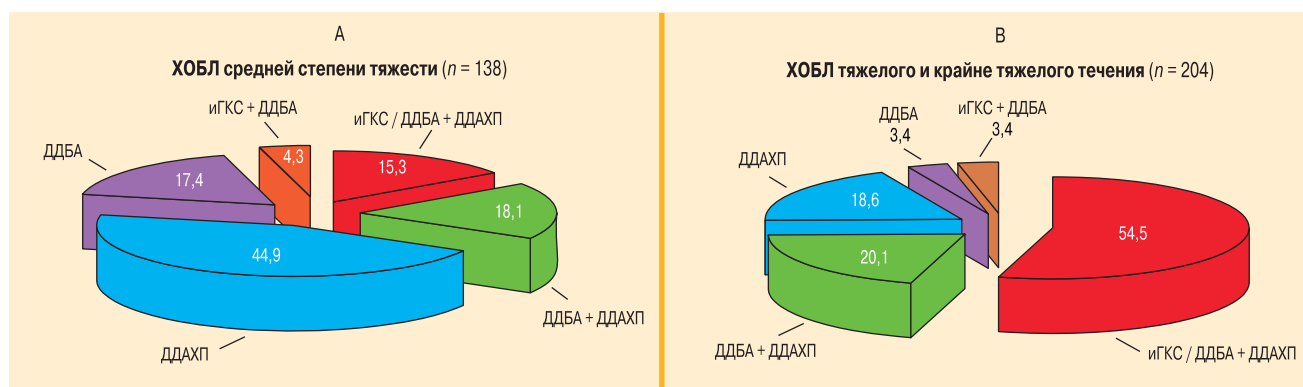


Рис. 3. Распределение лекарственных средств среди амбулаторных больных хронической обструктивной болезнью легких (Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»), %: А – средней степени тяжести ($n = 138$); В – тяжелого и крайне тяжелого течения ($n = 204$).
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 3. Drug distribution in COPD patients (own data, %): A, moderate COPD ($n = 138$); B, severe and very severe COPD ($n = 204$)

В перечне ЛС для больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения по сравнению с другими препаратами основную долю назначений составила тройная комбинация иГКС / ДДБА + ДДАХП (54,5 %), доля иГКС / ДДБА была незначительной (3,4 %).

Говоря о роли иГКС в лечении ХОБЛ, есть основания утверждать, что при нетяжелом течении ХОБЛ и редких обострениях иГКС не показаны. При повторяющихся в течение 1 года обострениях, в т. ч. хотя бы 1 госпитализации и / или сохраняющихся симптомах ХОБЛ (оценка по шкале одышки — *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* (mMRS) ≥ 2 баллов и вопроснику по ХОБЛ — *COPD Assessment Test* (CAT) ≥ 10 баллов) на фоне лечения монопрепаратами (ДДАХП или ДДБА) или комбинацией ДДАХП / ДДБА, в реальной клинической практике отдается предпочтение тройной комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП.

В последнее время появляются данные о тройных комбинациях иГКС / ДДБА + ДДАХП, предназначенных для лечения больных ХОБЛ. В исследованиях по влиянию на обострения ХОБЛ тройных фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА + ДДАХП по сравнению с другими ЛС, применяемыми в качестве базисной терапии, получены неоднозначные результаты (рис. 4) [10].

В цитируемых исследованиях тройные фиксированные комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП — флутиказона фуоат / умеклидиний / вилантерол (ФФ / УМ / ВИЛ) и беклометазона дипропионат / формо-

терол / гликопирроний (БДП / ФОРМ / ГЛИ) статистически достоверно превосходили все сравниваемые иГКС / ДДБА по предупреждению развития обострений умеренной / тяжелой степени в течение 1 года (исследования FULFIL, TRILOGY, IMPACT) [11–13]. В отношении влияния на частоту среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ тройных фиксированных комбинаций по сравнению с ДДБА полученные результаты свидетельствуют о преимуществе БДП / ФОРМ / ГЛИ по сравнению с тиотропием (ТИО) [14] в исследовании TRINITY и с индакатеролом / гликопирронием (ИНД / ГЛИ) — в исследовании TRIBUTE [15], а также превосходство ФФ / УМ / ВИЛ по сравнению с умеклидинием / вилантеролом (УМ / ВИЛ) в исследовании IMPACT [13]. Стоит отметить, что в исследовании IMPACT допускалось включение пациентов с БА в анамнезе, а в критериях исключения исследования TRIBUTE было указание на отсутствие текущего диагноза БА [13, 15]. Возможно, наличие подобных критериев позволило включить в исследование пациентов с БА, где роль иГКС не оспаривается. При этом данных о числе пациентов с БА в анамнезе в указанных публикациях не представлено [13, 15].

Итак, имеются данные о преимуществе тройных фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА + ДДАХП по предотвращению обострений умеренной / тяжелой степени по сравнению с иГКС / ДДБА, ДДАХП / ДДБА и монотерапией ТИО в определенной популяции больных. В то же время не достигнуто преимуществ тройных фиксированных комбинаций

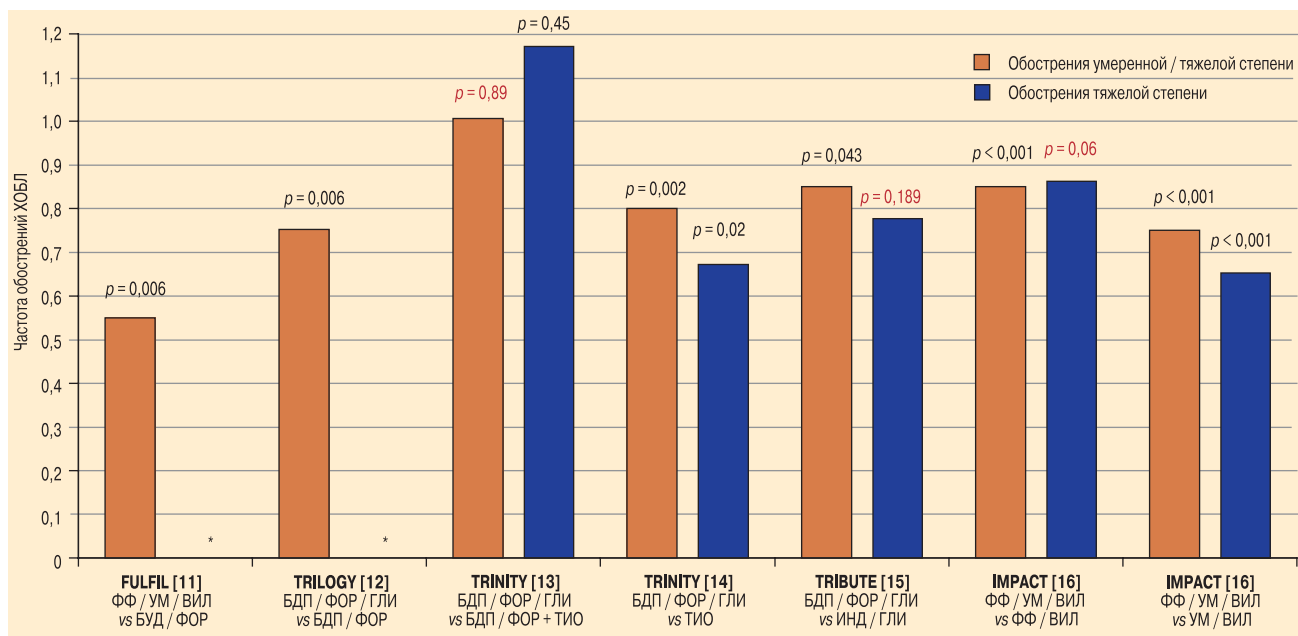


Рис. 4. Частота умеренных / тяжелых и тяжелых обострений у больных хронической обструктивной болезнью легких, принимающих тройные фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов длительно действующие антихолинергические препараты в сравнении с ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующими β_2 -агонистами, длительно действующими антихолинергическими препаратами, длительно действующими β_2 -агонистами / длительно действующими антихолинергическими препаратами и ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующими β_2 -агонистами + длительно действующие антихолинергические препараты (открытая комбинация) [10]

Примечание: * — данные о влиянии на тяжелые обострения отсутствуют; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты; ФФ — флутиказона фуоат; БДП — беклометазона дипропионат; ФОР — формотерол; БУД — будесонид; ГЛИ — гликопирроний; ТИО — тиотропий; ИНД — индакатерол; УМ — умеклидиний; ВИЛ — вилантерол.

Figure 4. Frequency of moderate to severe and severe exacerbations in COPD patients treated with "triple" fixed combinations of ICS/LABA/LAMA in comparison with ICS/LABA, LAMA, LABA/LAMA, or ICS/LABA + LAMA (a free combination) [10]

Notes. ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta 2-agonist; LAMA, long-acting anticholinergics; *, data on severe exacerbations are not available.

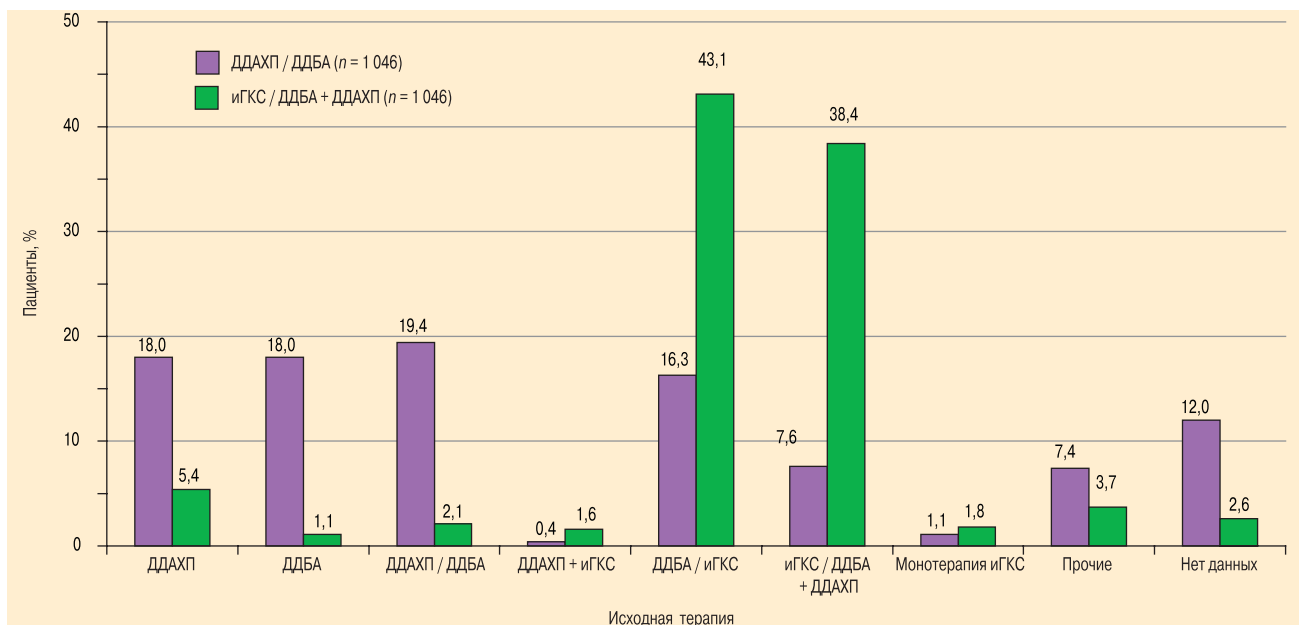


Рис. 5. Терапия, которую получали пациенты до назначения длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β_2 -агонистов или ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов + длительно действующие антихолинергические препараты [17]

Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 5. Therapy of the patients before being switched to LABA/LAMA or ICS/LABA + LAMA [17]

Notes. ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta 2-agonist; LAMA, long-acting anticholinergics.

БДП / ФОРМ / ГЛИ по влиянию на развитие тяжелых обострений по сравнению с ИНД / ГЛИ (TRIBUTE) [15] и ФФ / УМ / ВИЛ по сравнению с ФФ / ВИЛ (IMPACT) [13]. По результатам исследования TRINITY не показано преимуществ по влиянию на развитие среднетяжелых / тяжелых и тяжелых обострений у больных ХОБЛ тройной фиксированной комбинацией БДП / ФОРМ / ГЛИ и БДП / ФОР + ТИО (открытая комбинация) [16].

Недавно опубликованы результаты исследования реальной клинической практики *Die ambulante Versorgung mit langwirksamen Bronchodilatoren: COPD-Register in Deutschland* (DACCORD), выполненного в Германии [17]. Больные были разделены на 2 группы терапии ХОБЛ – получающие ДДБА / ДДАХП и ИГКС / ДДБА + ДДАХП соответственно (рис. 5) [17].

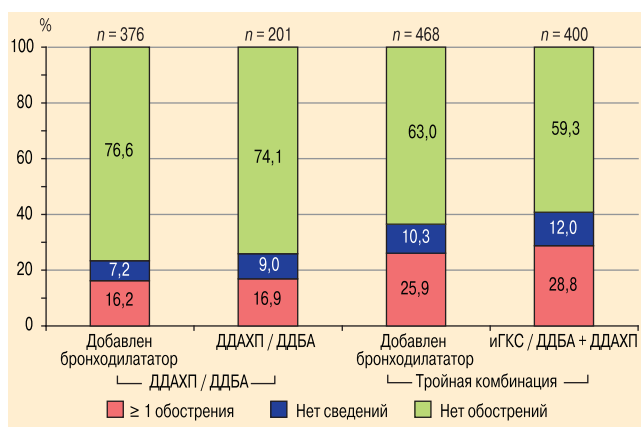


Рис. 6. Число пациентов с обострениями в течение 1 года наблюдения в подгруппах по отношению к предшествующей терапии; % [17]

Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 6. Percentage of patients experienced exacerbations during 1-year follow-up in relation to previous treatment [17]

На рис. 6 показано процентное соотношение пациентов с обострениями в течение 1 года наблюде-

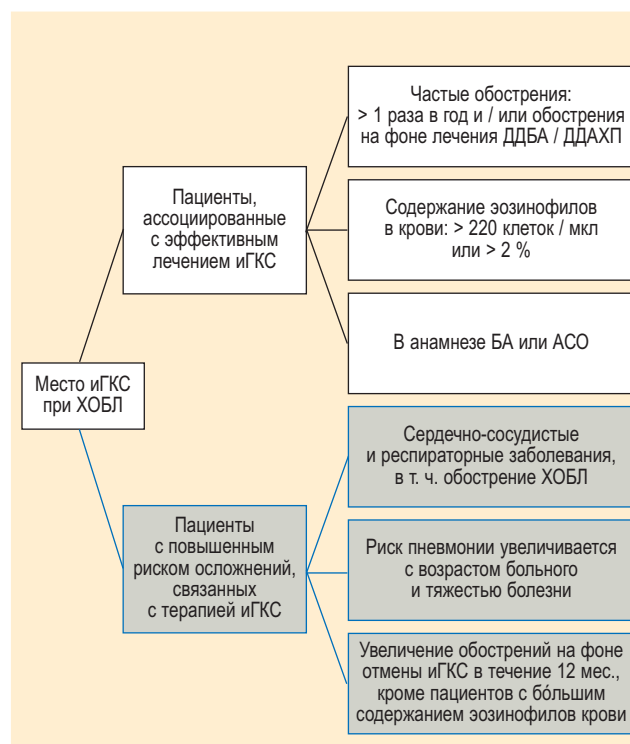


Рис. 7. Место ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении хронической обструктивной болезни легких и возможные риски осложнений [18]

Примечание: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; АСО (asthma and chronic obstructive pulmonary disease) – перекрест бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Figure 7. A role of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and potential risk of complications [18]

ния в подгруппах по отношению к предшествующей терапии [17].

Показано, что умеренные и тяжелые обострения у больных ХОБЛ регистрировались чаще в группе пациентов, которым рекомендована тройная комбинация иГКС / ДДБА + ДДАХП по сравнению с двойной комбинацией ДДБА / ДДАХП [17].

Всегда ли в реальной клинической практике обоснованно назначаются иГКС больным ХОБЛ, и насколько безопасна длительная терапия иГКС при ХОБЛ? На рис. 7 представлены показания к назначению иГКС при ХОБЛ и возможные риски осложнений, связанные с лечением иГКС [18].

В начале статьи показано, что замена двойной комбинации иГКС / ДДБА на ДДАХП / ДДБА не сопровождается увеличением риска обострений ХОБЛ. Аналогичные результаты получены в результате замены тройных комбинаций иГКС / ДДБА + ДДАХП на ДДАХП / ДДБА в исследовании *Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimized Bronchodilator Management* (WISDOM) [19]. Под наблюдением в течение 12 мес. находились пациенты в возрасте не моложе 40 лет с тяжелой ХОБЛ ($ОФВ_1 \leq 50\%$ долж.) и обострениями в анамнезе [20]. Все больные находились на тройной терапии (салметерол / флутиказон 50 / 500 мкг + ТИО 18 мкг). В одной группе пациентов ($n = 1\,223$) продолжалось лечение тройной комбинацией, в другой ($n = 1\,218$) суточная доза иГКС снижалась каждые 12 нед. на 50% исх. до полной отмены. По результатам исследования WISDOM показано, что частота умеренных или тяжелых обострений ХОБЛ не увеличилась в группе больных на фоне постепенного снижения суточной дозы иГКС до полной отмены и продолжающих лечение только ДДБА + ДДАХП по сравнению с лечением тройной комбинацией (отношение шансов (ОШ) — 1,06; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,94–1,19; $p = 0,35$) [20]. В опубликованном *post-hoc*-анализе WISDOM доказано, что риски обострений, связанные с отменой иГКС, увеличиваются у больных при количестве эозинофилов $\geq 4\%$ или ≥ 300 кл. / мкл (ОШ — 1,63; 95%-ный ДИ — 1,19–2,24; $p = 0,0025$) [20].

По результатам недавно опубликованного метаанализа показано, что при сравнении исследований комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП с ком-

бинацией ДДБА / ДДАХП протективный эффект тройной комбинации в отношении обострений наблюдался у пациентов с уровнем эозинофилов крови ≥ 300 кл / мкл [21].

Ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов при хронической обструктивной болезни легких

Ограничения назначений иГКС при ХОБЛ связаны с риском развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ). Способность лечащего врача правильно взвесить возможные пользу и риски НЯ и СНЯ в каждом конкретном случае основана на понимании возможных осложнений, развивающихся на фоне лечения иГКС. Местные НЯ, такие как охриплость голоса, дисфония, орофарингеальный кандидоз, кашель, хотя и представляют собой не столь значимую проблему, как системные НЯ, но могут привести к прекращению приема назначенной терапии и снижению приверженности лечению. Одним из типичных местных НЯ является орофарингеальный кандидоз, распространенность которого довольно высока и может достигать 70 % среди пациентов с ХОБЛ, принимающих иГКС [22]. Повышенный риск орофарингеального кандидоза на фоне лечения иГКС у пациентов с ХОБЛ подтвержден и в Кокрановском метаанализе 47 рандомизированных клинических исследований (РКИ) по применению иГКС у больных ХОБЛ (ОШ — 2,49; 95%-ный ДИ — 1,78–3,49) [23]. При сравнении систем доставки выяснилось, что риск орофарингеального кандидоза увеличивается в 5 раз при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов, и в 3 раза — при использовании дозированных порошковых ингаляторов по сравнению с плацебо [24].

Одним из часто обсуждаемых системных осложнений, связанных с длительным применением иГКС у больных ХОБЛ, является риск развития пневмонии. В метаанализе, состоящем из 24 РКИ, представлены риски развития пневмонии у больных ХОБЛ в зависимости от типа иГКС (табл. 1) [25].

Показано, что среди больных ХОБЛ, использующих иГКС, достоверно более частое развитие пневмонии установлено в группе принимающих флутиказона пропионат и флутиказона фураат [26].

Таблица 1

Риск развития пневмонии в зависимости от типа ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых для лечения хронической обструктивной болезни легких [25]

Table 1

The risk of pneumonia in relation to the type of inhaled corticosteroid used in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [25]

Тип иГКС	Число исследований	иГКС-содержащая схема терапии, n / N (%)	Без использования иГКС, n / N (%)	Скорректированное ОШ для развития пневмонии (95%-ный ДИ)	p
Флутиказона пропионат*	16	612 / 7 919 (7,7)	364 / 7 705 (4,7)	1,67 (1,47; 1,89)	$< 0,00001$
Будесонид*	7	140 / 3 801 (3,7)	94 / 2 760 (3,4)	1,19 (0,92; 1,53)	0,19
Мометазон	1	25 / 616 (4,1)	6 / 295 (2,0)	2,00 (0,83; 4,81)	0,12
Итого	24	777 / 12 336 (6,3)	464 / 10 760 (4,3)	1,57 (1,41; 1,75)	0,00001

Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; * — срок терапии данными комбинациями составил ≤ 3 лет; n / N — число больных, получающих иГКС / общее число больных ХОБЛ; n / N — число больных, не получающих иГКС / общее число больных ХОБЛ.

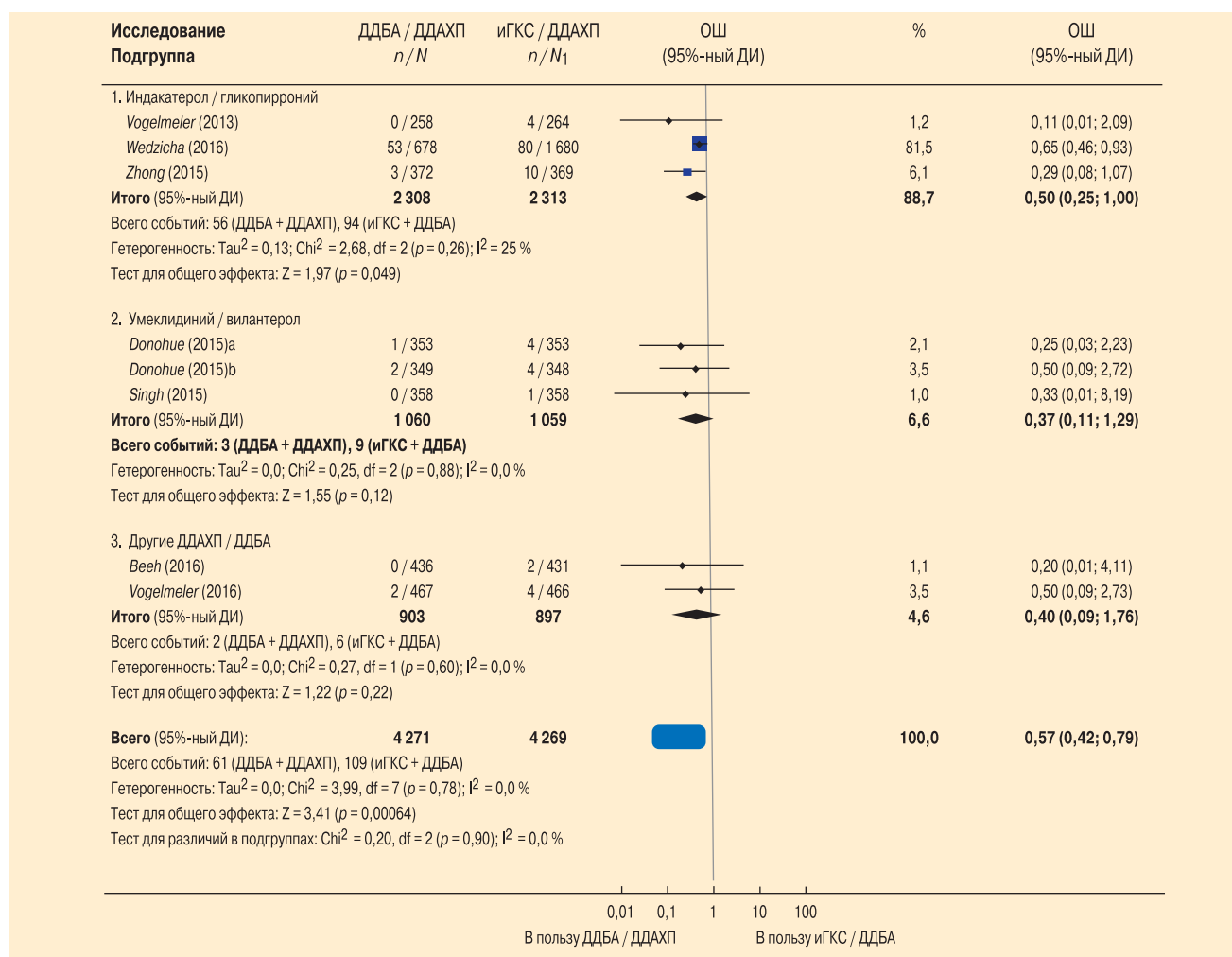


Рис. 8. Сравнение применения фиксированных комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов и ингаляционных глюкокортикостероидов + длительно действующие β_2 -агонисты и риска развития пневмонии у больных хронической обструктивной болезнью легких [28]

Примечание: ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; n / N – число пневмоний среди больных, получающих ДДБА / ДДАХП / общее число больных, получающих ДДБА / ДДАХП; n / N₁ – число пневмоний среди больных, получающих иГКС / общее число больных, получающих иГКС; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Figure 8. A comparison of LABA/LAMA and ICS/LABA fixed combinations in relation to the risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease [28].

Notes. n / N, a ratio of number of pneumonia episodes in patients treated with LABA/LAMA to the total number of the patients treated with LABA/AMA combinations; n / N₁, a ratio of number of pneumonia episodes in patients treated with ICS to the total number of the patients treated with ICS. ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta 2-agonist; LAMA, long-acting anticholinergics.

В когортном исследовании (n = 163 514) длительно 5,4 года под наблюдением находились пациенты с ХОБЛ с диагностированной пневмонией (n = 20 344). При текущем использовании иГКС установлен высокий риск пневмонии и уменьшение риска пневмонии после прекращения лечения через 6 мес. В этом исследовании частота пневмонии также была выше в группе флутиказона пропионата (ОШ – 2,01; 95%-ный ДИ – 1,93–2,10) по сравнению с группой будесонида (ОШ – 1,17; 95%-ный ДИ – 1,09–1,26) [27]. По мнению экспертов Комитета по оценке рисков в области фармаконадзора (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC), преимущества иГКС продолжают перевешивать связанные с ними риски. Специалистами PRAC также не обнаружено никаких убедительных доказательств того, что риск пневмонии различен при применении разных иГКС. При сравнительном анализе (метаанализ 2013–2016 гг.) риска развития пневмонии при

использовании различных ДДБА / ДДАХП и иГКС / ДДБА показано увеличение пневмоний на 43 % у больных ХОБЛ при назначении иГКС / ДДБА по сравнению с ДДБА / ДДАХП (ОШ – 0,57 (0,42; 0,79); 95%-ный ДИ); рис. 8 [28].

Установлено, что риск пневмонии при включении иГКС в программу терапии больных ХОБЛ увеличивается у пожилых лиц (старше 55 лет), курильщиков, пациентов с обострениями и пневмониями в анамнезе, индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг / м², одышкой или тяжелым ограничением воздушного потока [29, 30]. Подчеркивается, что к назначению иГКС у пожилых пациентов ХОБЛ следует относиться с осторожностью, основываясь на тщательном взвешивании ожидаемых выгод и риска нежелательных побочных эффектов, таких как развитие катаракты и сахарного диабета (СД), пневмонии, остеопороза и переломов [31]. Более того, следует обращать внимание на то, что у пожилых пациентов

Таблица 2
Риск развития туберкулеза легких в зависимости от статуса воздействия
ингаляционных глюкокортикостероидов [38]
Table 2
The risk of pulmonary tuberculosis in relation to the status of exposure to inhaled corticosteroids [38]

Использование иГКС	Случаи ТЛ, n (%)	Контроль, n (%)	Нескорректированное ОШ	p	Скорректированное ОШ	p
Не назначались	107 (32,7)	497 (38,0)	1,00 (референсное значение)		1,00 (референсное значение)	
Предшествующее	66 (20,2)	310 (23,7)	1,00 (0,71–1,42)	0,989	0,89 (0,58–1,37)	0,603
Текущее	154 (47,1)	501 (38,3)	1,47 (1,10–1,96)	0,009	1,43 (0,95–2,16)	0,090

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ТЛ – туберкулез легких; ОШ – отношение шансов.

возможны нарушения зрения, слуха и координации, которые могут препятствовать правильному использованию ингаляционных устройств, содержащих иГКС [31]. Описан ряд возможных механизмов, повышающих риск развития пневмонии. Заслуживают внимание также угнетение функции макрофагов, изменение легочного микробиома, закупорка слизи мелких дыхательных путей в сочетании с индуцированной ГКС иммуносупрессией, характерные для больных ХОБЛ [32, 33]. Эпизоды пневмонии могут быть также связаны с неполной курацией больных с обострением ХОБЛ и высокой бактериальной обсемененностью дыхательных путей [34].

Несмотря на то, что совокупность данных свидетельствует о повышенной заболеваемости пневмонией, связанной с использованием иГКС, имеются доказательства, что эта терапия не приводит к повышению смертности от пневмонии, вероятно, вследствие снижения активности неспецифического воспаления и рекрутмента нейтрофилов в легкие [35].

Известно, что иГКС обладают иммуносупрессивной активностью в отношении клеточного звена иммунитета, в частности ингибируют функции макрофагов, индуцируют апоптоз дендритных клеток, подавляют активацию Т-клеток в дыхательных путях и повышают восприимчивость ко всем типам внутриклеточных инфекций [36]. При этом представляет интерес определить, имеется ли ассоциация между использованием иГКС и туберкулеза легких (ТЛ) и повышенным риском микобактериоза легких нетуберкулезной природы (МЛНТП). Риск развития

ТЛ у пациентов с ХОБЛ прогрессивно возрастает по мере увеличения суточной дозы иГКС [37]. Риски развития ТЛ у больных ХОБЛ при лечении иГКС представлены в табл. 2 [38].

Установлено, что риск МЛНТП так же, как ТЛ, ассоциирован с применением средних и высоких суточных доз иГКС в течение 1 года и находится в прямой зависимости от дозы препарата (рис. 9) [39].

К рискам осложнений, связанные с назначением иГКС больным ХОБЛ относятся также рецидивирующие язвенные кровотечения. На рис. 10 представлены сравнительные результаты частоты рецидивирующих язвенных кровотечений среди пациентов с ХОБЛ, принимающих и не принимающих иГКС, в сравнении с больными, не страдающими ХОБЛ. В цитируемом исследовании показана наибольшая частота рассматриваемых осложнений у больных ХОБЛ, принимающих иГКС по сравнению с больными ХОБЛ, не лечившимися иГКС, и больными без ХОБЛ [40].

Совокупная частота рецидивирующих язвенных кровотечений значительно различалась среди групп больных ($p < 0,001$) в соответствии с логарифмиче-

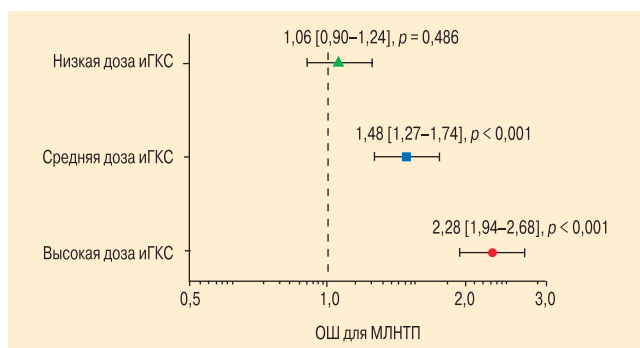


Рис. 9. Отношение шансов риска развития микобактериоза легких нетуберкулезной природы в зависимости от суточной дозы ингаляционных глюкокортикостероидов [39]

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОШ – отношение шансов; МЛНТП – микобактериоз легких нетуберкулезной природы.

Figure 9. The risk ratio of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in relation to the daily dose of inhaled corticosteroids [39]

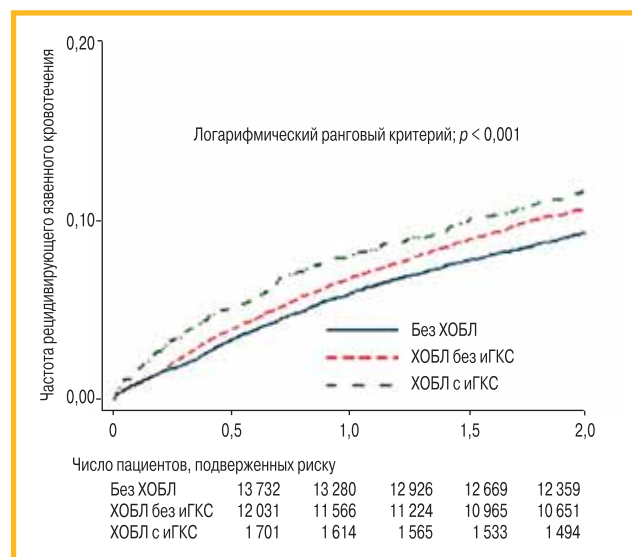


Рис. 10. Кривая Каплана–Мейера оценки совокупной частоты рецидивирующего язвенного кровотечения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких после стратификации в зависимости от использования глюкокортикостероидов [40]

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 10. The Kaplan–Meier curve estimates of pooled rate of recurrent ulcer bleeding in patients with chronic obstructive pulmonary disease stratified in relation to steroid use [40]

ским ранговым критерием и была связана с применением иГКС больными ХОБЛ.

По данным наблюдательного популяционного исследования случай–контроль (Великобритания) влияния иГКС на развитие катаракты или глаукомы не установлено [41]. По результатам более раннего систематического обзора и метаанализа 4 ретроспективных исследований случай–контроль ($n = 46\,638$) выявлен повышенный (на 25 %) риск возникновения катаракты на каждые 1 000 мкг в день, эквивалентных беклометазона дипропионату [42]. Пожилым пациентам с ХОБЛ может быть полезно проведение скрининга на наличие катаракты [42]. Влияние иГКС на риск развития глаукомы остается неясным, а данные, доступные до недавнего времени, основывались главным образом на результатах наблюдательных исследований [43].

Результаты исследований, посвященных рискам прогрессирования (потери контроля) СД свидетельствуют о возможном влиянии высоких доз иГКС на развитие СД 2-го типа у больных ХОБЛ. Например, по данным продолжительного исследования случай–контроль у пациентов с обструктивными заболеваниями (БА или ХОБЛ) показано 34%-ное увеличение риска развития и прогрессирования СД за 5,5-летний период наблюдения на фоне приема иГКС [44]. Однако по данным двойных слепых плацебо-контролируемых исследований применения БУД или БУД / ФОРМ у пациентов с ХОБЛ (8 исследований: БУД ($n = 4\,616$); без лечения иГКС ($n = 3\,643$)) показано, что терапия иГКС у больных ХОБЛ даже с повышенным риском развития СД / гипергликемии и высоким ИМТ не привела к повышению риска развития СД или гипергликемии.

НЯ, связанные с СД / гипергликемией, составили 1,3 % для больных, принимавших иГКС и 1,2 % — для лиц, не принимавших иГКС (отношение рисков неблагоприятного исхода (*hazard ratio*) — 0,99; 95%-ный ДИ — 0,67–1,46; $p = 0,96$) [44, 45]. Неоднородные результаты исследований оставляют спорным и требующим дальнейшего изучения вопрос, касающийся оценки риска развития СД [46].

Использование пероральных и иГКС связано с увеличением риска заражения, особенно пневмонией. Однако риск сепсиса при лечении ГКС у пациентов ХОБЛ мало изучен. В ретроспективном когортном исследовании (1990–2007) с использованием медицинской базы данных провинции Квебек (Канада) оценивался риск развития сепсиса. Когорту пациентов с ХОБЛ составили лица ($n = 163\,514$) в возрасте 55 лет и старше, получавшие лечение иГКС, из них 1 704 (1,04 %) госпитализированы или умерли от сепсиса за время наблюдения [47]. ОШ развития сепсиса, связанный с текущим использованием иГКС у больных ХОБЛ, составлял 0,98 (95%-ный ДИ — 0,84–1,14) [47]. Напротив, текущее пероральное применение ГКС было связано с 66%-ным увеличением риска сепсиса (относительный риск (*relative risk*) — 1,66; 95%-ный ДИ — 1,35–2,05) [47]. Увеличение риска сохраняется примерно через 5 мес. после воздействия перорального

ГКС. При назначении даже высоких доз иГКС риск сепсиса у пациентов с ХОБЛ не повышается, тогда как при назначении пероральных ГКС наблюдается его увеличение [47].

Заключение

При лечении больных ХОБЛ доказана эффективность иГКС в сочетании с ДДБД. В базисной терапии ХОБЛ комбинации иГКС / ДДБА и иГКС / ДДБА + ДДАХП являются препаратами 2-го ряда. Согласно последним данным, наилучший ответ на терапию иГКС-содержащими препаратами продемонстрирован у пациентов с эозинофильным типом воспаления и эозинофилией крови ≥ 300 кл / мкл. При назначении иГКС больным ХОБЛ следует учитывать пользу и риск НЯ, особенно при повышенных факторах риска осложнений, связанных с иГКС. К НЯ при лечении иГКС относятся местные и системные проявления. Местные НЯ, такие как охриплость голоса, дисфония, орофарингеальный кандидоз и кашель, представляют собой не столь значимую проблему, как системные. Установлены многочисленные системные осложнения, связанные с лечением иГКС больных ХОБЛ. При этом заслуживают внимания развитие пневмонии, обострение ТЛ, МЛНТП, рецидивы пептической язвы и риск язвенного кровотечения, потеря контроля над СД / гипергликемией.

Таким образом, потенциально максимизировать пользу и отношение рисков лечения ХОБЛ возможно только в случае индивидуальной терапии, основанной на определении фенотипа каждого пациента, включая факторы риска и сопутствующие заболевания.

Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». ООО «Берингер Ингельхайм» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Берингер Ингельхайм» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

The publication has been prepared with the financial support by “Boehringer Ingelheim” LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the “Boehringer Ingelheim” LLC company.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professional. 2018 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/02/WMS-GOLD-2018-Feb-Final-to-print-v2.pdf>
2. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритмы принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20. / Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).

3. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, 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): 1297. DOI: 10.1136/bmj.320.7245.1297.
4. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (25): 1948–1953. DOI: 10.1056/NEJM199906243402503.
5. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet.* 1999; 353 (9167): 1819–1823. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10019-3.
6. Wise R., Connett J., Weinmann G. 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. DOI: 10.1056/NEJM200012283432601.
7. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9356): 449–456. DOI: 10.1016/S0140-6736(03) 12459-2.
8. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; (15): 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
9. Calle Rubio M., Casamor R., Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 2373–2383. DOI: 10.2147/COPD.S137872.
10. Mantero M., Radovanovic D., Santus P., Blasi F. Management of severe COPD exacerbations: focus on beclomethasone dipropionate/formoterol/glycopyrronium bromide. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 2319–2333. DOI: 10.2147/COPD.S147484.
11. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
12. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long acting β -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
13. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. IMPACT Investigators Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
14. Aaron S.D., Vandemheen K.L., 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. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-2007 04170-00152.
15. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (1025): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18) 30206-X.
16. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
17. Buhl R., Crieé C.P., Kardos P. et al. Dual bronchodilation vs triple therapy in the “real-life” COPD DACCORD study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 2557–2568. DOI: 10.2147/COPD.S169958.
18. Tashkin D.P., Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 2587–2601. DOI: 10.2147/COPD.S172240.
19. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
20. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16) 00100-4.
21. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6). DOI: 10.1183/13993003.01586-2018.
22. Ohbayashi H., Adachi M. Influence of dentures on residual inhaled corticosteroids in the mouths of elderly asthma patients. *Respir. Investig.* 2012; 50 (2): 54–61. DOI: 10.1016/j.resinv.2012.05.001.
23. Yang I.A., Fong K.M., Sim E.H. et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (2): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub2.
24. Kurt E., Yildirim H., Kiraz N. et al. Oropharyngeal candidiasis with dry powdered fluticasone propionate: 500/day versus 200 microg/day. *Allergol Immunopathol.* 2008; 36 (1): 17–20. DOI: 10.1157/13115666.
25. Singh S., Loke Y.K. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16 (2): 118–122. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328334c085.
26. Lipworth B., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3003–3009. DOI: 10.2147/COPD.S177333.
27. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013; 68 (11): 1029–1036. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
28. Horita N., Goto A., Shibata Y. et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (2): CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub2.
29. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Arch. Broncopneumol.* 2017; 53 (3): 128–149. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.02.001.

30. Crim C., Dransfield M.T., Bourbeau J. et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (1): 27–34. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201409-413OC.
31. Rossi A.P., Zanardi E., Zamboni M., Rossi A. Optimizing treatment of elderly COPD patients: what role for inhaled corticosteroids? *Drugs Aging.* 2015; 32 (9): 679–687. DOI: 10.1007/s40266-015-0291-8.
32. Finney L., Berry M., Singanayagam A. et al. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 919–932. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70169-9.
33. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (1): 92–100. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00092.
34. Peter M.A. Inhaled corticosteroids as a cause of CAP. *Eur. Respir. Monogr.* 2014; (63): 234–242. DOI: 10.1183/1025448x.erm6314.
35. Malo de Molina R., Mortensen E.M., Restrepo M.I. et al. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalized with pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (4): 751–757. DOI: 10.1183/09031936.00077509.
36. Dong Y.H., Chang C.H., Lin Wu F.L. et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2014; 145 (6): 1286–1297. DOI: 10.1378/chest.13-2137.
37. Chung W.S., Chen Y.F., Hsu J.C. et al. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pulmonary tuberculosis: a population-based case-control study. *Int. J. Clin. Pract.* 2014; 68 (10): 1193–1199. DOI: 10.1111/ijcp.12459.
38. Brode S.K., Michael A., Campitelli M.A. et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1700037. DOI: 10.1183/13993003.00037-2017.
39. Andr jek C., Nielsen R., Thomsen V. . et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax.* 2013; 68 (3): 256–262. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201772.
40. Huang K., Kuan Y., Chi N. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased recurrent peptic ulcer bleeding risk. *Eur. J. Int. Med.* 2017; (37): 75–82. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.09.020.
41. Miller D.P., Watkins S., Sampson T., Davis K.J. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of cataracts and glaucoma among chronic obstructive pulmonary disease patients in the UK General Practice Research Database. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; (6): 467–476. DOI: 10.2147/COPD.S14247.
42. Weatherall M., Clay J., James K. et al. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2009; 14 (7): 983–990. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01589.x.
43. Zervas E., Samitas K., Gaga M. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. *Curr. Drug. Targets.* 2013; 14 (2): 192–224. DOI: 10.2174/1389450111314020006.
44. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
45. Matera M.G., Cardaci V., Cazzola M., Rogliani P. Safety of inhaled corticosteroids for treating chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015; 14 (4): 533–541. DOI: 10.1517/14740338.2015.1001363.
46. Herth F., Bramlage P., Muller-Wieland D. Current perspectives on the contribution of inhaled corticosteroids to an increased risk for diabetes onset and progression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2015; 89 (1): 66–75. DOI: 10.1159/000368371.
47. Ernst P., Coulombe J., Brassard P., Suissa S. The risk of sepsis with Inhaled and oral corticosteroids in patients with COPD. *COPD.* 2017; 14 (2): 137–142. DOI: 10.1080/15412555.2016.1238450.

Поступила 22.10.18
Received October 22, 2018