

С.Н.Авдеев

Ингаляционные глюкокортикостероиды при хронической обструктивной болезни легких

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

S.N.Avdееv

Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, combined drugs.**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, комбинированные препараты.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей (ДП) на повреждающие частицы или газы [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % – у мужчин, 8,5 % – у женщин) [3]. ХОБЛ является причиной значительной части визитов к врачу, обращений в отделения неотложной помощи и госпитализации. Сегодня ХОБЛ представляет собой значительную экономическую и социальную проблему и является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться [4, 5].

К доказанным факторам риска неблагоприятного прогноза ХОБЛ относятся продолжающееся курение, пожилой возраст, женский пол, гиперреактивность ДП, гиперпродукция мокроты, кахексия и частые обострения [1]. Логично предположить, что терапия, способная воздействовать на данные факторы риска, способна также улучшить прогноз больных ХОБЛ.

Подходы к терапии у больных ХОБЛ

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для облегчения симптомов заболевания, повышения качества жизни (КЖ) больных, уменьшения частоты и тяжести обострений и снижения летальности [1, 2, 6, 7].

Спектр лекарственных средств (ЛС), которые в настоящее время рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, относительно невелик: коротко и длительно действующие (ДД) бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), антиоксиданты и вакцины [1, 2]. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что ДД бронходилататоры (тиотропий, салметерол и формотерол) у больных ХОБЛ

приводят к уменьшению одышки, повышению КЖ больных, снижению частоты обострений ХОБЛ, и, кроме того, снижают летальность [8–12].

Предпосылками использования иГКС при ХОБЛ являются данные о доказанной роли воспалительного процесса в прогрессировании заболевания [13]. Согласно современным руководствам, терапия иГКС рекомендована больным с тяжелыми и крайне тяжелыми стадиями ХОБЛ при наличии частых обострений; терапия иГКС добавляется к терапии ДД бронходилататорами [1]. В ряде клинических исследований было показано, что иГКС могут значительно улучшить клинические симптомы ХОБЛ, а также уменьшить число обострений ХОБЛ [14–16].

Важное место среди ЛС, используемых для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, занимают комбинированные препараты – иГКС плюс длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) [17–19]. Также как иГКС, комбинированная терапия иГКС / ДДБА в настоящее время рекомендована для применения пациентам с III–IV стадиями ХОБЛ (по классификации GOLD) и с частыми обострениями [1]. Научное обоснование комбинации иГКС и ДДБА вытекает из комплементарных эффектов препаратов: иГКС повышают экспрессию гена β_2 -рецептора и уменьшают потенциал для развития десенситизации β_2 -рецептора, в то время как β_2 -агонисты активируют неактивные ГКС-рецепторы, делая их более чувствительными для стероидозависимой активации [20–22]. Высокая эффективность комбинированной терапии иГКС / ДДБА послужила предпосылкой к созданию фиксированных комбинаций препаратов, таких как салметерол / флутиказон (Серетид), будесонид / формотерол (Симбикорт) и бекламетазон / формотерол (Фостер).

Роль воспаления в патогенезе ХОБЛ

Как подчеркивается в определении, центральное место в патогенезе ХОБЛ занимает хроническое воспаление ДП, которое инициируется ингаляцией патогенных частиц или газов (чаще всего – табачным

дымом) [23]. ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов (особенно CD8⁺) и тучных клеток в различных частях легких – центральных и периферических ДП, легочной паренхиме и легочных сосудах [23]. Нейтрофилы секретируют различные протеиназы, которые могут вызывать деструкцию легочной паренхимы и хроническую гиперсекрецию слизи [24,25]. Вероятно, макрофаги играют регулируемую роль в воспалении при ХОБЛ путем выброса таких медиаторов, как TNF- α , IL-8 и LTB₄, которые способствуют нейтрофильному воспалению [26]. Эпителиальные клетки ДП и альвеол также являются важным источником медиаторов воспаления при ХОБЛ [27]. При обострении ХОБЛ у некоторых больных может наблюдаться увеличение числа эозинофилов ДП [28].

При ХОБЛ частой находкой является повышение уровня маркеров воспаления не только "на территории легких", но и в периферической крови, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции или системного воспаления у больных ХОБЛ [29]. Биомаркерами системного воспаления при ХОБЛ являются С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, нейтрофилы периферической крови, провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8 и др. [30]. Предполагается, что системная воспалительная реакция способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых событий у данных пациентов [31].

Влияние терапии иГКС на воспаление в ДП при ХОБЛ

Данные об эффективности иГКС у больных ХОБЛ довольно противоречивы. В некоторых краткосрочных исследованиях, особенно где для оценки воспа-

ления использовалась индуцированная мокрота, терапия иГКС не приводила к модификации воспалительной реакции у больных ХОБЛ [32–37]. Однако в ряде работ показано, что терапия иГКС в сочетании с ДДБА и без них может не оказать влияния на маркеры воспаления в мокроте, но повлиять на воспаление в стенке бронха (по данным биопсий) [38]. Краткосрочная терапия иГКС (в течение 2–3 мес.) у больных со среднетяжелой ХОБЛ приводила к уменьшению числа тучных клеток, не влияла на CD8⁺-лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги [36]. Комбинированная терапия иГКС / ДДБА в течение 3 мес. оказалась более эффективной по влиянию на бронхиальное воспаление, по сравнению с плацебо [39], и, по сравнению с иГКС, приводила к снижению числа CD8⁺-клеток и макрофагов слизистой бронхов (рис. 1) [37].

По данным исследования GLUCOLD, терапия флутиказоном в течение 30 мес. приводила к стойкому уменьшению числа Т-лимфоцитов и тучных клеток в слизистой бронхов, однако после прекращения терапии иГКС в течение 6 мес. вновь наблюдалось усиление воспалительной реакции [38], т. е. данные этого исследования указывают на то, что противовоспалительные эффекты терапии иГКС "не закрепляются" надолго [38].

Менее выраженная эффективность иГКС при ХОБЛ, по сравнению с бронхиальной астмой (БА), может быть объяснена с позиции снижения экспрессии и активности одного из ключевых ядерных ферментов – деацетилазы гистонов-2 (HDAC-2), который необходим для "выключения" активированных воспалительных генов [40, 41]. Снижение активности HDAC-2 и относительная резистентность воспаления к иГКС являются следствием выраженного

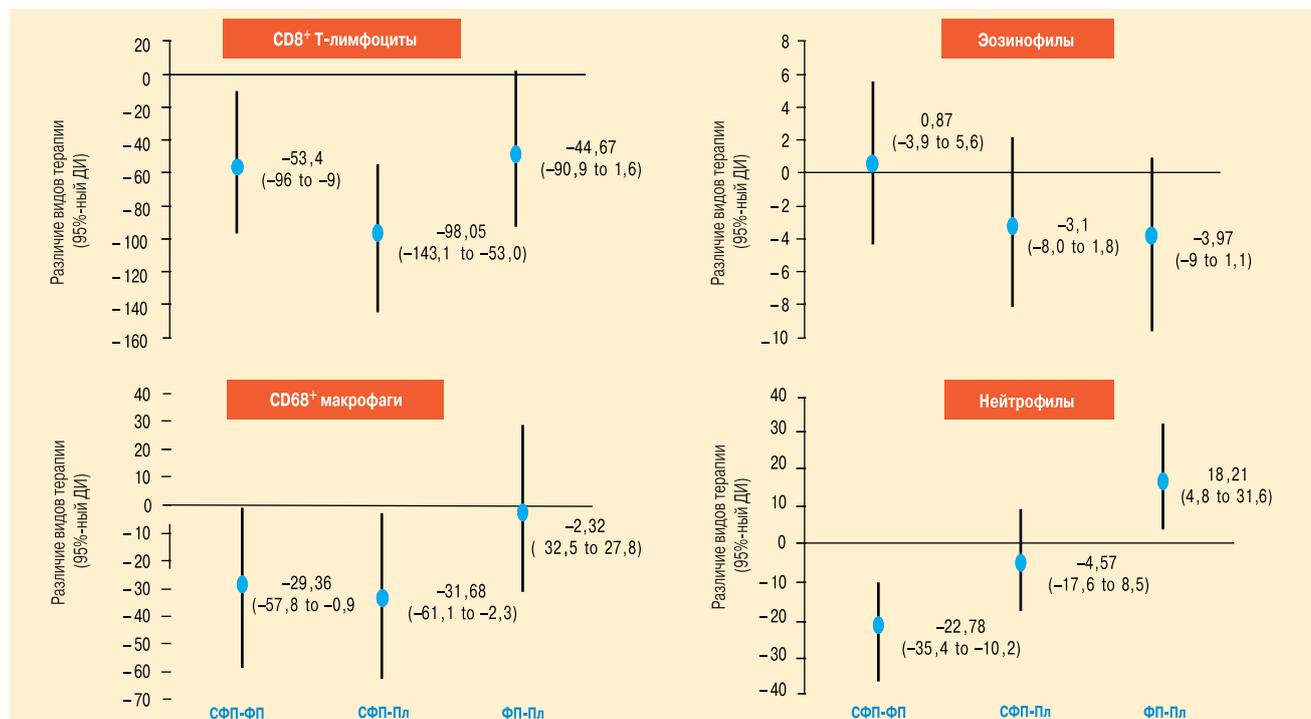


Рис. 1. Влияние терапии на иГКС и иГКС / ДДБА на клетки воспаления в дыхательных путях больных ХОБЛ (по данным бронхобиопсий) [37]

Примечание: СФП-ФП = салметерол / флутиказон vs флутиказон; СФП-Пл = салметерол / флутиказон vs плацебо; ФП-Пл = флутиказон vs плацебо.

окислительного и нитративного стресса в ДП пациентов с ХОБЛ [41].

Влияние терапии иГКС на системное воспаление у больных ХОБЛ

Определенный интерес представляет способность иГКС уменьшать выраженность системного воспаления у больных ХОБЛ.

D.D.Sin et al. продемонстрировали снижение концентрации сывороточного СРБ при приеме флутиказона (1 000 мкг в сутки) и перорального преднизона (30 мг в сутки) в течение 2 нед. на 50 % и 63 % соответственно, по сравнению с группой плацебо [42]. Кроме того, при использовании флутиказона концентрация цитокина ИЛ-6 уменьшалась на 26 % по сравнению с базовым уровнем. Однако в более крупном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), проведенном той же исследовательской группой, ни терапия флутиказоном (1 000 мкг в сутки), ни терапия салметеролом / флутиказоном (100 / 1000 мкг в сутки) в течение 4 нед., не сопровождалась достоверным снижением сывороточных концентраций СРБ или ИЛ-6, но привели к снижению другого, пока мало изученного биомаркера – SP-D ($p = 0,002$) [43].

В еще одном исследовании терапия флутиказоном (1 000 мкг в сутки) в течение 4 нед. у пациентов с ХОБЛ приводила к достоверному снижению концентрации других сывороточных биомаркеров: растворимых рецепторов sTNF-R2 – на 24 %, протеина хемоаттрактанта моноцитов-1 – на 20 %, CXCL10 (IP-10) – на 43 % и растворимого L-селектина – на 15 % [44].

Предполагается, что иГКС могут снизить число сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ. Результаты нескольких открытых исследований показали сокращение кардиальной смерти на 27–40 % у больных ХОБЛ при применении иГКС [45–48]. *C.G.Lofdahl et al.* провели *post-hoc*-анализ крупного исследования EUROSCOP, в котором в течение 3 лет проводилось сравнение эффективности терапии больных ХОБЛ ингаляционным будесонидом и плацебо [48]. Оказалось, что сердечно-сосудистые события достоверно реже наблюдались у больных ХОБЛ, принимавших иГКС, по сравнению с пациентами группы плацебо (3,0 % vs 5,3 %; $p < 0,05$). Однако протективное влияние иГКС на сердечно-сосудистые события у больных ХОБЛ, показанное в открытых наблюдательных исследованиях, было поставлено под сомнение недавно проведенным крупным мета-анализом, основанном на 23 РКИ [49]. По результатам данного анализа, терапия иГКС не оказывает никакого влияния на развитие острого инфаркта миокарда (относительный риск (ОР) – 0,95; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,73–1,23), развитие смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР – 1,02; 95%-ный ДИ – 0,81–1,279) и летальность от всех причин (ОР – 0,96; 95%-ный ДИ – 0,86–1,07). По мнению авторов этого мета-анализа, в предыдущих публикациях имелись явные методо-

логические нарушения в интерпретации изучаемых событий [49].

Представляется интересным, что, по данным крупного ретроспективного исследования, включавшего в себя 7 079 пациентов с ХОБЛ, терапия иГКС / ДДБА приводит к снижению риска развития рака легкого на 50 % (ОР – 0,50; 95%-ный ДИ – 0,27–0,90), а монотерапия иГКС – на 36 % (ОР – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,42–0,98) [50].

Основные данные о клинической эффективности терапии иГКС при ХОБЛ

Согласно ряду исследований, регулярная противовоспалительная терапия иГКС улучшает симптомы, функциональные показатели, КЖ и снижает число обострений у пациентов с ХОБЛ [14–16, 51]. Отмена иГКС (под прикрытием ДДБА) приводит к снижению ОФВ₁, нарастанию симптомов, ухудшению КЖ и повышению числа обострений [52–53].

В недавно проведенном исследовании GLUCOLD (114 больных ХОБЛ) получены новые данные о терапии иГКС пациентов, никогда ранее не принимавших ГКС [38]. В этом исследовании у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ длительная поддерживающая терапия флутиказоном в сочетании с ДДБА или без них в течение 30 мес. оказывала большее положительное влияние, по сравнению с плацебо, на снижение одышки (–0,2 балла / год [ДИ – –0,3 – –0,06 балла / год]), улучшение КЖ по шкале SGRQ (–3,1 балла / год [ДИ – –5,5 – –0,7 балла / год]) и по шкале CCQ (–0,1 балла / год [ДИ –0,2 – –0,01 балла / год]), улучшение шкалы симптомов (–0,1 балла / год [ДИ –0,3 – –0,02 балла / год]) и функциональной шкалы (–0,1 балла / год [ДИ –0,2 – –0,01 балла / год]).

Комбинация иГКС / ДДБА, по сравнению с монотерапией иГКС, приводит к еще большему положительному влиянию на клинические и функциональные показатели, число обострений и КЖ больных ХОБЛ [54]. В крупном исследовании TRISTAN (1 465 пациентов с ХОБЛ) комбинированная терапия приводила к более выраженному улучшению легочной функции, по сравнению с монотерапией иГКС и ДДБА: к концу 1-го года у больных, получавших терапию салметеролом / флутиказоном, прирост ОФВ₁ составил 133 мл, терапию салметеролом – 73 мл, и терапию флутиказоном – 95 мл [55].

В настоящее время ведется широкая дискуссия о способности иГКС в виде монотерапии или в виде комбинации с ДДБА замедлить прогрессирующее падение ОФВ₁ у больных ХОБЛ [56, 57]. В конце 90-х гг. были проведены 4 крупных плацебо-контролируемых исследования, посвященные эффекту долгосрочной терапии иГКС (около 3 лет) на прогрессирование ХОБЛ: EUROSCOP, Lung Health Study II, ISOLDE и Copenhagen City Lung Study [14–16, 51]. Ни в одном из этих исследований не удалось показать, что прием иГКС способен замедлить прогрессирование ХОБЛ, т. е. скорость ежегодного снижения показателя ОФВ₁ была практически одинаковой в группах иГКС и плацебо.

Однако в одном из самых масштабных исследований, проведенных в последнее время (наблюдение за 6 000 больными ХОБЛ на протяжении 3 лет), — *TOwards a Revolution in COPD Health (TORCH)* — было продемонстрировано, что длительная поддерживающая терапия иГКС (флутиказоном), ДДБА (салметеролом) и иГКС / ДДБА (салметеролом / флутиказоном) приводит к замедлению скорости снижения ОФВ₁ на 13, 13 и 16 мл / год соответственно [54, 58].

В исследовании *GLUCOLD* долгосрочная терапия иГКС и иГКС / ДДБА у пациентов с ХОБЛ также приводила к замедлению скорости ежегодного падения ОФВ₁ [38]. Скорость снижения ОФВ₁ в группе плацебо за период исследования составила 79 мл / год (ДИ — —112 — —46 мл / год); 7,3 мл / год (ДИ — —21—35 мл / год) — в группе флутиказона, и 16 мл / год (ДИ — —46—15 мл / год) — в группе салметерола / флутиказона. Таким образом, флутиказон по сравнению с плацебо значительно замедлил ежегодное падение ОФВ₁ (различие — 86 мл / год [ДИ — 43—129 мл / год]) (рис. 2).

Влияние терапии иГКС и иГКС / ДДБА на число обострений ХОБЛ также является предметом научных споров [56, 57]. В исследовании *ISOLDE* (751 пациент с ХОБЛ) среднее число обострений заболевания было значительно ниже (на 25 %) у больных, принимавших иГКС (0,99 в год — на 1 пациента), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,32 обострения в год) [15]. В исследовании *TORCH* комбинация иГКС / ДДБА снижала частоту обострений ХОБЛ на 25 % по сравнению с плацебо, и это снижение было статистически более значимым, чем при монотерапии теми же препаратами (снижение на 15 % — при терапии салметеролом и на 18 % — при терапии флутиказоном) [54]. Анализ, проведенный на основании 2 исследований, изучавших эффективность терапии комбинацией будесонид / формотерол у больных ХОБЛ [59, 60], показал, что число больных, которых необходимо пролечить для предупреждения 1 обострения (*number needed to treat* — *NNT*), по сравнению с плацебо, составляет 2,2—2,4 [61]. В то же время, по данным ряда РКИ, когортных исследований и мета-анализов, терапия иГКС не сопровождалась снижением риска развития обострений ХОБЛ [62—65].

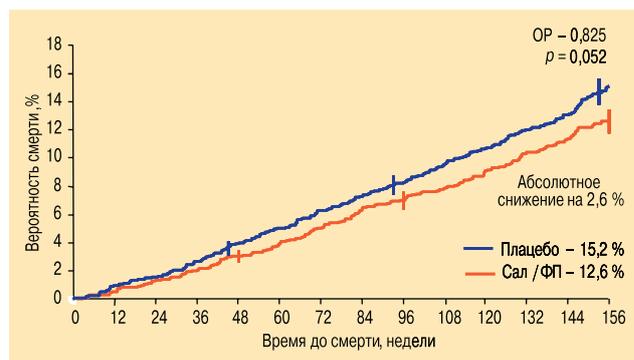


Рис. 3. Выживаемость больных ХОБЛ в течение 3 лет на фоне терапии салметеролом / флутиказоном и плацебо [54]

Что касается влияния терапии иГКС или иГКС / ДДБА на прогноз больных ХОБЛ, то и здесь результаты исследований довольно противоречивы. Согласно результатам недавно выполненного мета-анализа, основанного на 27 исследованиях (30 495 пациентов с ХОБЛ), комбинированная терапия иГКС / ДДБА приводит к снижению общей летальности больных ХОБЛ на 20 % (*OR* — 0,80; *p* = 0,005) [66].

По данным крупного канадского исследования "случай—контроль" (проанализировано 5 996 случаев смерти пациентов с ХОБЛ и 54 750 случаев выживших больных), монотерапия иГКС, по сравнению с монотерапией ДДБА, ассоциирована со снижением летальности больных ХОБЛ на 31 % (отношение шансов (*ОШ*) — 0,69; 95%-ный ДИ — 0,53—0,88), а комбинированная терапия иГКС / ДДБА приводит к снижению летальности на 27 % (*ОШ* — 0,73; 95%-ный ДИ — 0,56—0,96) [67]. При этом не было выявлено никакого заметного различия между монотерапией иГКС и комбинацией иГКС / ДДБА по влиянию на летальность больных ХОБЛ (*ОШ* — 1,07; 95%-ный ДИ — 0,93—1,23).

Совокупный анализ исследований *W.Szafranski et al.* [59] и *P.M.Calverley et al.* [60] продемонстрировал значительное снижение летальности больных ХОБЛ на фоне терапии будесонидом / формотеролом, по сравнению с монотерапией формотеролом (*ОШ* — 0,80; 95%-ный ДИ — 0,71—0,90), и также не было выявлено различий между терапией иГКС / ДДБА и монотерапией иГКС по влиянию на прогноз у пациентов с ХОБЛ (*ОШ* — 0,90; 95%-ный ДИ — 0,80—1,02) [68].

В исследовании *TORCH* терапия препаратами иГКС или иГКС / ДДБА не приводила к улучшению прогноза больных (на фоне комбинированной терапии салметеролом / флутиказоном было отмечено почти достоверное уменьшение риска смерти среди больных ХОБЛ от любых причин на 17,5 %) (рис. 3) [54]. Особенностью данного исследования является статистический анализ, уровень достовер-

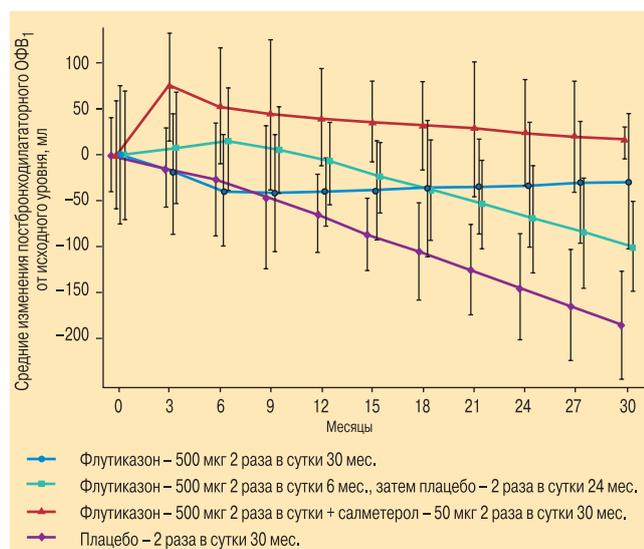


Рис. 2. Влияние различных режимов терапии на скорость ежегодного снижения ОФВ₁ [38]

ности различий (p) по выживаемости между больными групп иГКС / ДДБА и плацебо составил 0,052, что, возможно, отражает менее высокую, чем ожидалось, летальность пациентов в ходе исследования, а также достаточно высокий уровень выбывания из исследования больных в группе плацебо [57].

Недостатки проведенных исследований, посвященных эффективности иГКС у больных ХОБЛ

По мнению некоторых ведущих экспертов в области ХОБЛ, большинство РКИ, посвященных изучению роли иГКС у больных ХОБЛ, имели серьезные методологические недостатки [56, 69]. Первым недостатком этих исследований являлось требование к больным о прекращении ими приема иГКС перед рандомизацией, в том случае, если они уже принимали эти препараты. Вследствие этого на самом деле результаты исследований отражали сочетание эффектов инициации терапии иГКС и прекращения терапии иГКС.

Недавно проведенный повторный анализ одного из таких исследований показал, что влияние иГКС на вероятность развития первого обострения ХОБЛ было положительным только у тех больных, которые до вступления в исследование использовали иГКС, а перед рандомизацией, по требованию протокола, прекратили их прием ($OR = 0,7$; $p = 0,03$) [69]. В противоположность этому, у тех пациентов, которые до исследования не использовали иГКС, такой протективный эффект иГКС в ходе самого исследования не был показан ($OR = 1,1$; $p = 0,68$) [69]. Таким образом, в исследованиях, показавших снижение риска обострений ХОБЛ на фоне приема иГКС, возможно, просто был продемонстрирован эффект внезапного прекращения высоких доз иГКС, что приводило к развитию побочных эффектов, таких, например, как надпочечниковая недостаточность и другие эффекты отмены ГКС.

Вторым недостатком анализируемых исследований являлся недостаточный период наблюдения за пациентами, судьба которых обычно прослеживалась до момента прекращения приема изучаемого препарата, но не до конца периода исследования. Такой подход нарушал фундаментальный принцип клинических исследований — анализ "с намерением лечить" (*intention-to-treat*), т. е. больной, получивший хотя бы 1 дозу препарата, должен находиться под наблюдением до завершения исследования. Данный недостаток очень важен, т. к. в ходе исследований, включавших в себя больных ХОБЛ, доля пациентов, досрочно выбывших из исследования, очень высока. Результатом является системная ошибка, так, по данным мета-анализа, объединившего исследования с неполным наблюдением больных ХОБЛ, терапия иГКС снизила летальность пациентов от всех причин на 27 % ($p = 0,04$) [47], в то время как в исследовании TORCH, в котором был проведен адекватный анализ "с намерением лечить" и судьба всех больных отслеживалась до конца 3-го года наблюдения, на фоне монотерапии флутиказоном было выявлено не-

большое, но недостоверное повышение летальности больных (на 6 %, $p = 0,53$) [54].

Влиянием использования анализа "с намерением лечить" можно объяснить и результаты исследования TORCH, касающиеся эффектов терапии иГКС на скорость ежегодного снижения ОФВ₁. В этом исследовании [54, 58] в анализ по изучению снижения ОФВ₁ не были внесены данные от 18 % пациентов из группы плацебо и от 9 % пациентов из группы комбинированной терапии [58]. Так как эти выбывшие больные, вероятно, имели худшие показатели ОФВ₁ на их первоначальном визите, то наклон кривой падения ОФВ₁ у оставшихся пациентов с более высокими показателями ОФВ₁ изменен из-за "регрессии к среднему" [70].

Еще одним спорным вопросом при использовании комбинации иГКС / ДДБА является вклад каждого из компонентов препарата в эффекты терапии. Так, при повторном анализе данных исследования TORCH с помощью факториального дизайна 2×2 полных данных было показано, что снижение летальности при терапии салметеролом / флутиказоном, было связано практически только с терапией салметеролом (снижение летальности на 17 %), но не с компонентом иГКС (снижение на 0 %) [69, 71].

Поиск оптимального фенотипа для терапии иГКС

Существует значительная вариабельность ответа больных ХОБЛ на терапию иГКС. Одной из причин различия результатов проведенных исследований, посвященных изучению эффективности иГКС при ХОБЛ, может быть различие в популяции пациентов, включенных в эти исследования. ХОБЛ — гетерогенное заболевание со многими различными патофизиологическими механизмами, включая эмфизему, заболевание малых ДП и гиперпродукцию секрета, поэтому возможно, что иГКС более эффективны по влиянию на какой-нибудь отдельный компонент заболевания, но это пока мало изучено в клинических исследованиях. Больные ХОБЛ с чертами БА, т. е. с большей обратимостью бронхиальной обструкции, гиперреактивностью ДП и эозинофилией мокроты могут иметь больший ответ на терапию иГКС [72].

В исследование GLUCOLD были включены больные, ранее не получавшие терапии иГКС, со средне-выраженной бронхиальной обструкцией, и у большинства из них имелась гиперреактивность ДП и / или умеренный ответ на бронходилататоры [38]. В недавно выполненных исследованиях было показано, что подобные признаки, которые обычно считались атрибутами астмы, могут также присутствовать и у ряда пациентов с ХОБЛ [8, 16]. Возможно, подобный фенотип больных ХОБЛ является наиболее подходящим для терапии иГКС, так же как и для отказа от курения [73]. Результаты исследования GLUCOLD поднимают вопрос о том, что терапия иГКС, назначенная в первый раз "наивным" пациентам с ХОБЛ среднетяжелого течения на довольно длительный срок, может модифицировать клиническое течение ХОБЛ.

Сегодня огромный интерес представляет задача определить фенотипические маркеры заболевания (клинические или патофизиологические), позволяющие выделить пациентов, у которых терапия иГКС принесет наибольшую пользу. В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано, что такие факторы, как прекращение курения [14, 55, 74], выраженный ответ на бронхолитики [14, 15, 75], гиперреактивность ДП [43–45], эозинофилия мокроты [72, 75–79] и повышение концентрации выдыхаемого оксида азота [80] помогают предсказать положительный ответ больных ХОБЛ на терапию ГКС. Однако необходимо проведение дальнейших исследований для получения доказательств, что подобные маркеры могут предсказать замедление ежегодного снижения ОФВ₁ на фоне терапии иГКС.

Проблемы безопасности терапии иГКС и иГКС / ДДБА

При терапии больных ХОБЛ необходимо помнить о возможных нежелательных реакциях при терапии иГКС. Относительно частыми осложнениями приема иГКС являются истончение кожных покровов, ломкость кожных капилляров, петехии, которые чаще всего встречаются у пожилых пациентов, принимающих высокие дозы иГКС [81].

В нескольких наблюдательных исследованиях был отмечен повышенный риск развития остеопороза и переломов костей у больных ХОБЛ, длительное время принимавших поддерживающую терапию иГКС, однако эти данные опять же достаточно спорны [82–86]. Необходимо признать, что в открытых исследованиях существует значительный риск систематической ошибки по оценке осложнений терапии вследствие того, что более тяжелым больным обычно назначают более высокие дозы иГКС [87].

В исследовании TORCH, в котором у большой подгруппы пациентов с ХОБЛ регулярно оценивались показатели минеральной плотности костей, не было получено данных о существенном влиянии терапии флутиказоном или салметеролом / флутиказоном на развитие остеопении или остеопороза [88]. Систематический обзор и мета-анализ, включавшие в себя 13 наблюдательных исследований, посвященных терапии иГКС у пожилых больных ХОБЛ и БА, не обнаружили доказательств повышенного риска переломов костей (ОР – 1,02; 95%-ный ДИ – 0,96–1,08), за исключением такого побочного явления у больных, принимавших очень высокие дозы иГКС (ОР – 1,32; 95%-ный ДИ – 0,90–1,92) [82].

В открытых исследованиях показан умеренный риск развития катаракты при терапии иГКС, особенно при использовании высоких доз иГКС в течение длительного времени [89]. По данным одного из мета-анализов, для получения одного такого нежелательного явления (*number needed to harm*) необходимо пролечить 16 человек (95%-ный ДИ – 13–19) [90].

Согласно данным недавно проведенного исследования "случай–контроль", терапия иГКС у пожилых пациентов (средний возраст – 75 лет) не является фактором риска развития глаукомы (ОР – 1,05;

95%-ный ДИ – 0,91–1,20) [91]. Также не было обнаружено взаимосвязи между дозой иГКС и риском развития глаукомы или повышением внутриглазного давления.

По данным крупного когортного исследования (около 400 000 пациентов), терапия иГКС была ассоциирована с повышением на 34 % риска развития сахарного диабета (ОШ – 1,34; 95%-ный ДИ – 1,29–1,39) и риском прогрессирования диабета (ОШ – 1,34; 95%-ный ДИ – 1,17–1,53) [92]. Риск повышался по мере увеличения дозы иГКС и был максимальным у больных, принимавших дозы иГКС, эквивалентные дозе флутиказона, – $\geq 1\ 000$ мкг в сутки (ОШ – 1,64; 95%-ный ДИ – 1,52–1,76 и ОШ – 1,54; 95%-ный ДИ – 1,18–2,02 соответственно).

Относительно недавно в исследовании TORCH и в других РКИ было показано, что прием иГКС и иГКС / ДДБА приводит к повышенному риску развития пневмонии у больных ХОБЛ [54, 93–96]. Такой нежелательный эффект иГКС был также подтвержден и в когортных исследованиях: в канадском исследовании, основанном на анализе когорты 175 000 пациентов с ХОБЛ, был показан дозозависимый эффект терапии иГКС на вероятность развития пневмонии [97]. (Более подробный анализ о риске развития пневмонии у больных ХОБЛ во время терапии иГКС опубликован в предыдущем номере журнала [98]).

Перспективные направления терапии иГКС и иГКС / ДДБА

Механизмы благоприятного действия иГКС на течение ХОБЛ остаются до конца невыясненными, т. е. их эффективность может быть связана как с прямым влиянием препаратов на клетки воспаления, так и с непрямым их влиянием на восстановление эпителия или улучшением механизмов восстановления экстрацеллюлярного матрикса [99]. Воспаление при ХОБЛ более выражено в дистальных ДП, по сравнению с центральными [13, 100], поэтому терапия экстремелкодисперсными формами иГКС может быть более эффективна, чем терапия обычными препаратами иГКС. В двойном слепом исследовании *M. John et al.* снижение легочной гиперинфляции было более выраженным при терапии экстремелкодисперсным иГКС, по сравнению с иГКС с традиционными размерами аэрозольных частиц [101].

В недавно проведенном исследовании *P.M. Calverley et al.* (718 больных ХОБЛ) терапия экстремелкодисперсной комбинацией беклометазон / формотерол в дозе 400 / 24 мкг в сутки в течение 48 нед. оказалась сравнимой с терапией будесонидом / формотеролом в дозе 800 / 24 мкг в сутки по положительному влиянию на клинические и функциональные показатели [102]. Однако только в группе экстремелкодисперсного препарата прирост форсированной жизненной емкости легких достиг статистической достоверности, что, возможно, отражает уменьшение "воздушных ловушек" на фоне улучшения проходимости малых ДП.

Еще одной сложной проблемой является гетерогенность ХОБЛ, в т. ч. различная степень сочетания эмфиземы и поражения ДП у различных больных. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения эффективности иГКС при различных фенотипах ХОБЛ. Существует реальная возможность улучшить персонализированный подход к терапии больных ХОБЛ, т. к. терапия иГКС подавляет воспаление и замедляет ежегодное падение ОФВ₁ у пациентов, никогда ранее не принимавших иГКС, с признаками гиперреактивности ДП. Данные эффекты иГКС выглядят намного скромнее, чем те эффекты, которые достигаются у больных БА, но и они являются клинически значимыми.

Учитывая значимый риск, с которым сопряжена терапия иГКС, и огромную популяцию пациентов с ХОБЛ, в основном пожилого возраста, у которых используется эта терапия, необходимо вновь вернуться к анализу исследований и клинических рекомендаций для того, чтобы не нанести вред этим больным [103]. Более того, чтобы иметь информацию, нужную в клинической практике, необходимо проведение новых РКИ у больных ХОБЛ, с учетом различных фенотипов пациентов, с использованием наиболее полных возможностей наблюдения за больными, особенно если исследуемые ЛС должны модифицировать течение заболевания, которое развивается в течение десятилетий.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании *GlaxoSmithKline*. Мнение автора может не совпадать с мнением компании *GlaxoSmithKline*.

Литература

- Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2009. www.goldcopd.org.
- Celli B.R., MacNee W. ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
- Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
- Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002; 51: 1–16.
- Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
- Wise R.A., Tashkin D.P. Optimizing treatment of chronic obstructive pulmonary disease: An assessment of current therapies. *Am. J. Med.* 2007; 120: 4–13.
- Celli B.R. Update on the management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451–1462.
- Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
- Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. for the UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
- Rennard S.I., Anderson W., ZuWallack R. et al. Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1087–1092.
- Dahl R., Greefhorst L.A., Nowak D. et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 778–784.
- Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. 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: 1058–1069.
- Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
- 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: 1948–1953.
- Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. on behalf of the ISOLDE study investigators. 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: 1297–1303.
- Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
- Cazzola M., Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids in stable COPD. *Chest* 2004; 126: 220–237.
- Hanania N.A. The impact of inhaled corticosteroid and long-acting β -agonist combination therapy on outcomes in COPD. *Pulmon. Pharmacol. Ther.* 2008; 21: 540–550.
- Welte T. Optimising treatment for COPD – new strategies for combination therapy. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 1136–1149.
- Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 182–191.
- Finney P.A., Donnelly L.E., Belvisi M.G. et al. Chronic systemic administration of salmeterol to rats promotes pulmonary beta(2)-adrenoceptor desensitization and down-regulation of G(s alpha). *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 1261–1270.
- Giembycz M.A., Kaur M., Leigh R., Newton R. A Holy Grail of asthma management: toward understanding how long-acting β_2 -adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153: 1090–1104.
- Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 672–688.
- Stockley R.A. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; 121 (Suppl. 5): 151S–155S.
- Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56: 515–548.

26. Barnes P.J. Macrophages as orchestrators of COPD. *J. COPD* 2004; 1: 59–70.
27. Burgel P.R., Nadel J.A. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59: 992–996.
28. Saetta M., Turato G., Maestrelli P. et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1304–1309.
29. Gan W.Q., Man S.F., Senthilvelan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
30. Agusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347–360.
31. Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121 (Suppl. 5): 127S–130S.
32. Keatings V.M., Jatakanon A., Worsdell Y.M. et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 542–548.
33. Culpitt S.V., Maziak W., Loukidis S. et al. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1635–1639.
34. Loppow D., Schleiss M.B., Kanniss F. et al. In patients with chronic bronchitis a four week trial with inhaled steroids does not attenuate airway inflammation. *Respir. Med.* 2001; 95: 115–121.
35. Gan W.Q., Man S.F., Sin D.D. Effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and a meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2005; 5: 3.
36. Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1592–1596.
37. Bourbeau J., Christodoulou P., Maltais F. et al. Effect of salmeterol / fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62: 938–943.
38. Lapperre T.S., Snoeck-Stroband J.B., Gosman M.M. et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 517–527.
39. Barnes N.C., Qiu Y.-S., Pavord I.D. et al. Antiinflammatory effects of salmeterol / fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 736–743.
40. Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 552–563.
41. Ito K., Ito M., Elliott W.M. et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1967–1976.
42. Sin D.D., Lacy P., York E., Man S.F. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 760–765.
43. Sin D.D., Man S.F., Marciniuk D.D. et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 1207–1214.
44. Man P.S.F., Zhang X., Vessey R. et al. The effects of inhaled and oral corticosteroids on serum inflammatory biomarkers in COPD: an exploratory study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3: 73–80.
45. Huiart L., Ernst P., Ranouil X., Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 634–639.
46. Macie C., Wooldrage K., Manfred J. et al. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: A91.
47. Sin D.D., Wu L., Anderson J.A. et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997.
48. Lofdahl C.G., Postma D.S., Pride N.B. et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1115–1159.
49. Loke Y.K., Kwok C.S., Singh S. Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1003–1021.
50. Kiri V.A., Fabbri L.M., Davis K.J., Soriano J.B. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking. *Respir. Med.* 2009; 103: 85–90.
51. 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: 1819–1823.
52. van der Valk P., Monninkhof E., van der Palen J. et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1358–1363.
53. Wouters E.F., Postma D.S., Fokkens B. et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol / fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 480–487.
54. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
55. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of COPD: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9356): 449–456.
56. Suissa S., Barnes P.J. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 13–16.
57. Postma D.S., Calverley P. Inhaled corticosteroids in COPD – a case in favour. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 10–12.
58. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
59. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
60. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
61. Halpin D.M.G. Evaluating the effectiveness of combination therapy to prevent COPD exacerbations: the value of NNT analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 1187–1194.

62. 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: 545–555.
63. 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: 542–551.
64. de Melo M.N., Ernst P., Suissa S. Inhaled corticosteroids and the risk of a first exacerbation in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 692–697.
65. Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D, Jindal S.K. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations. A systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest* 2010; 137: 318–325.
66. Cyr M.-C., Beaulieu M.-F., Lemièrre C. et al. Effects of inhaled corticosteroids in monotherapy or combined with long-acting β_2 -agonists on mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Pharmacotherapy* 2010; 44: 613–622.
67. Kliber A., Lynd L.D., Sin D.D. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2010; 11: 56.
68. Sin D.D., McAlister F.A., Man S.F., Anthonisen N.R. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *J.A.M.A.* 2003; 290: 2301–2312.
69. Suissa S., Ernst P., Vandemheen K.L. et al. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 927–933.
70. Suissa S. Lung function decline in COPD trials: bias from regression to the mean. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 829–831.
71. La Vecchia C., Fabbri L.M. Prevention of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2211–2212.
72. Brightling C.E., Monteiro W., Ward R. et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480–1485.
73. Tashkin D.P., Altose M.D., Connett J.E. et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1802–1811.
74. Kerstjens H.A.M., Brand P.L.P., Hughes M.D. et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1413–1419.
75. Kerstjens H.A.M., Overbeek S.E., Schouten J.P. et al. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV₁ during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 868–876.
76. Verhoeven G.T., Hegmans J.P., Mulder P.G. et al. Effects of fluticasone propionate in COPD patients with bronchial hyperresponsiveness. *Thorax* 2002; 57: 694–700.
77. Leuppi J.D., Tandjung R., Anderson S.D. et al. Prediction of treatment-response to inhaled corticosteroids by mannitol-challenge test in COPD. A proof of concept. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18: 83–88.
78. Leigh R., Pizzichini M.M.M., Morris M.M. et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 964–971.
79. Brightling C.E., McKenna S., Hargadon B. et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 193–198.
80. Lehtimäki L., Kankaanranta H., Saarelainen S. et al. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 72–78.
81. Tashkin D.P., Murray H.E., Skeans M. et al. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients. Results from Lung Health Study II. *Chest* 2004; 126: 1123–1133.
82. Etminan M., Sadatsafavi M., Ganjizade Zavareh S. et al. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Drug. Saf.* 2008; 31: 409–414.
83. Hubbard R.F., Tattersfield A.F., Smith C.F. et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest* 2006; 130: 1687–1688.
84. Hubbard R.B., Smith C.J., Smeeth L. et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1563–1566.
85. Lee T.A., Weiss K.B. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 855–859.
86. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest* 2007; 13: 1599–1560.
87. Israel E., Banerjee T.R., Fitzmaurice G.M. et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 941–947.
88. Ferguson G.T., Calverley P.M., Anderson J.A. et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest* 2009; 136: 1456–1465.
89. 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: 983–990.
90. Uboweja A., Malhotra S., Pandhi P. Effect of inhaled corticosteroids on risk of development of cataract: a meta-analysis development of cataract: a meta-analysis. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2006; 20: 305–309.
91. Gonzalez A.V., Li G., Suissa S., Ernst P. Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23: 65–70.
92. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123: 1001–1006.
93. Kardos P., Wencker M., Glaab T., Vogelmeier C. Impact of salmeterol / fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 144–149.
94. Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 19–26.
95. Ferguson G.T., Anzueto A., Fei R. et al. Effect of fluticasone propionate / salmeterol (250 / 50 mg) or salmeterol (50 mg) on COPD exacerbations. *Respir. Med.* 2008; 102: 1099–1108.
96. Anzueto A., Ferguson G.T., Feldman G. et al. Effect of fluticasone propionate / salmeterol (250 / 50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009; 6: 320–329.

97. Ernst P., Gonzalez A.V., Brassard P. et al. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 162–166.
98. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Ингаляционные глюкокортикостероиды и риск развития пневмонии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2010; 5: 101–109.
99. Lapperre T.S. Airway pathology in COPD: smoking cessation and pharmacological treatment intervention. Results from the GLUCOLD study. D.Sc. Thesis. Printed by: Pasmans Offsetdrukkerij B.V., Den Haag. 2009: 1–167.
100. Grashoff W.F., Sont J.K., Sterk P.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bronchiolar mast cells and macrophages. *Am. J. Pathol.* 1997; 151: 1785–1790.
101. John M., Bosse S., Oltmanns U. et al. Effects of inhaled HFA beclomethasone on pulmonary function and symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005; 99: 1418–1424.
102. Calverley P.M., Kuna P., Monsó E. et al. Beclomethasone / formoterol in the management of COPD: A randomised controlled trial. *Respir. Med.* 2010; 104: 1858–1868.
103. Drummond M.B., Dasenbrook E.C., Pitz M.W. et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *J.A.M.A.* 2008; 300: 2407–2416.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 23.12.10
© Авдеев С.Н., 2010

УДК 616.24-036.12-085.234.032.23

