

З.Р.Айсанов, Е.Н.Калманова, О.Ю.Стулова

Эффекты фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительнодействующих β_2 -агонистов при хронической обструктивной болезни легких

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

Z.R.Aisanov, E.N.Kalmanova, O.Yu.Stulova

Effects of fixed combinations of inhaled steroids and long-acting β_2 -agonists in chronic obstructive pulmonary disease

На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. Так, в 2005 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ стала причиной > 3 млн летальных исходов (около 5 % всех смертей). Прогнозируется, что в течение следующих 10 лет этот показатель увеличится более чем на 30 % [1].

В последние годы появляется все больше данных, подтверждающих, что ХОБЛ — мультикомпонентное заболевание, включающее в себя элементы бронхоконстрикции, воспаления дыхательных путей и системного воспаления, структурные изменения (ремоделирование дыхательных путей, эмфизема), а также мукоцилиарную дисфункцию. Воспаление рассматривается как основной компонент заболевания, поражающий как легкие, так и другие органы [2–7].

Согласно GOLD, основными терапевтическими задачами являются уменьшение симптоматики, предотвращение прогрессирования заболевания, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, профилактика и лечение осложнений и обострений, а также снижение уровня смертности. При этом нежелательные явления, вызванные лечением, должны быть минимальны [8]. Традиционная терапия ХОБЛ основана на контроле симптоматики, ее цель — уменьшить клинические проявления, связанные с ограничением воздушного потока и снижением легочной функции. Поскольку симптомы ХОБЛ во многом обусловлены сложной природой заболевания, современные терапевтические подходы должны быть направлены как на симптомы, так и на воспаление, лежащее в основе прогрессирования патологии.

Лечение ХОБЛ в настоящее время включает в себя нефармакологические и фармакологические виды вмешательств в соответствии с индивидуальными потребностями пациента и планируется, исходя из тяжести заболевания, классифицируемой по постбронходилатационному объему форсированно-

го выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [8]. Из фармакотерапевтических методов на сегодняшний день рекомендуются главным образом бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) [8, 9]. Бронходилататоры длительного действия (сальметерол, формотерол, тиотропия бромид) существенно изменяют легочную функцию, снижают выраженность симптомов, потребность в экстренных бронхолитиках, повышают качество жизни и периоды между обострениями и в основном применяются для постоянной терапии прогрессирующего ухудшения симптомов [8, 9].

В настоящее время иГКС применяются в лечении пациентов ХОБЛ III–IV стадий в соответствии с классификацией GOLD [8]. Результаты крупномасштабных исследований показали, что иГКС (флутиказона пропионат, будесонид, триамсинолон) улучшают показатели постбронходилатационного ОФВ₁ и бронхиальную реактивность при стабильной ХОБЛ [10–12], сокращают частоту обострений, улучшают качество жизни у пациентов с тяжелым течением заболевания [10]. До последнего времени не было однозначных данных о том, может ли длительное лечение иГКС (> 6 мес.) замедлить скорость падения легочной функции у больных ХОБЛ [13, 14].

Использование фиксированной комбинации иГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) в одном ингаляторе оказывает значимое положительное влияние на легочную функцию, а также симптоматику и показатели обострения ХОБЛ [15–22], при сравнении с монотерапией каждым из компонентов. Системный обзор 10 исследований, в которых сравнивались эффекты фиксированной комбинации ДДБА / иГКС с плацебо и каждым компонентом в отдельности, показал противоречивые результаты по вышеперечисленным конечным точкам [23] и свидетельствует о том, что влияние комбинированной терапии может быть разным по отношению к различным параметрам у пациентов с ХОБЛ.

Актуальные вопросы применения фиксированных комбинаций при ХОБЛ

В настоящее время в мире широко используются 2 комбинированных препарата, включающие в себя иГКС и ДДБА:

- комбинация сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид®) в форме порошкового ингалятора Мультидиск® (максимальная рекомендуемая доза при ХОБЛ – 1 ингаляция (50 мкг сальметерола + 500 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки) и в форме дозированного аэрозольного ингалятора (максимальная рекомендуемая доза при ХОБЛ – 2 ингаляции (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки;
- 4,5 мкг формотерола + 160 мкг будесонида и 9,0 мкг формотерола + 320 мкг будесонида (Симбикорт®) в форме порошкового ингалятора.

Предпосылки использования фиксированных комбинаций иГКС и ДДБА при ХОБЛ

Учитывая сложную природу ХОБЛ, очевидно, что использование комбинации ДДБА и иГКС может воздействовать на легочную функцию и внелегочные показатели, подавляя как воспаления дыхательных путей, так и системные проявления. Исследования *in vitro* показали, что рассматриваемые классы препаратов могут действовать синергично: иГКС стимулируют экспрессию β_2 -адренорецепторов, а ДДБА усиливают противовоспалительный эффект иГКС, повышая активность глюкокортикоидных рецепторов [24–26]. Терапия комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат была гораздо эффективнее, чем монотерапия, в отношении ингибирования риновирусиндуцированной экспрессии нейтрофильной и лимфоцитарной продукции хемокинов в культуре клеток бронхиального эпителия [27]. Противовоспалительные эффекты комбинации ДДБА и иГКС подтверждены недавними исследованиями с использованием бронхиальной биопсии и проб мокроты, полученных у активных и бывших курильщиков со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ. Комбинация сальметерол / флутиказона пропионат, по сравнению с плацебо, продемонстрировала ряд противовоспалительных эффектов, включая существенное снижение в биоптатах количества CD8+, CD4+, CD45+-клеток и клеток, осуществляющих экспрессию генов для фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ , а также нейтрофилов в мокроте [28]. Другое исследование, в котором сравнивали эффективность комбинации сальметерол / флутиказона пропионат, флутиказона пропионата и плацебо, показало, что в группах активной терапии достоверно снижались показатели воспаления по сравнению с плацебо, однако противовоспалительный эффект комбинированного препарата был более выраженным [29].

Эффективность фиксированных комбинаций ДДБА и иГКС в отношении некоторых конечных точек

Эффективность фиксированных комбинаций ДДБА и иГКС при ХОБЛ в отношении различных исходов

(критериев эффективности) продемонстрирована в ряде рандомизированных исследований.

Влияние на легочную функцию

В ряде работ показано, что после использования сальметерола / флутиказона пропионата, по сравнению с монотерапией, показатель ОФВ₁ существенно повышался от исходного уровня в течение лечебного периода 12–52 нед. [15–17, 30, 31]. В 2 крупных исследованиях у 1 465 [15] и 691 [16] пациентов соответственно со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ сальметерол / флутиказона пропионат (50 / 500 мкг) достоверно повышал преддозовый показатель ОФВ₁, по сравнению с сальметеролом (50 мкг) и флутиказона пропионатом (500 мкг) по 2 раза в день. В дальнейшем отмена флутиказона пропионата на 1 год после 3-месячной комбинированной терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом (50 / 500 мкг) приводила к устойчивому снижению ОФВ₁ ($p < 0,001$) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($p < 0,002$) [32]. Эти результаты убедительно доказывают преимущество комбинированного препарата над сальметеролом.

Ускорение падения ОФВ₁ – важный маркер прогрессирования ХОБЛ и одна из основных целей фармакологического воздействия. Результаты TORCH – проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого параллельно-группового исследования с участием 6 112 больных ХОБЛ показали, что сальметерол / флутиказона пропионат (50 / 500 мкг) оказывает положительное воздействие на легочную функцию в среднесрочной перспективе [33].

Нормальный показатель снижения ОФВ₁ у здоровых лиц – ~ 30 мл в год [34, 35], а скорость падения постбронходилатационного ОФВ₁ у пациентов в группе плацебо в исследовании TORCH составляла 55 мл в год. Эта цифра близка к значениям, полученным в других крупных исследованиях: *Lung Health Study 1* (–52 мл / год) [36], *Lung Health Study 2* [12] (–47 мл / год), BRONCUS [37] (–54 мл / год), ISOLDE [10] (–59 мл / год), и несколько меньше, чем в исследовании EUROSCOP [11] (–69 мл / год). В группах активной терапии зарегистрирована достоверно более низкая скорость снижения ОФВ₁ (на 13–16 мл в год). Механизмы, которые могут отвечать за эти физиологические изменения (поддержание просвета дыхательных путей и снижение гипервоздушности, улучшение мукоцилиарного клиренса или спад воспаления в дыхательных путях), до конца не ясны, а их изучение не было целью исследования [28, 38, 39].

Влияние на обострения

Обострения – интегральный компонент заболеваемости ХОБЛ и важнейший фактор прогрессирования патологии, связанный с ускорением падения легочной функции и качества жизни [40, 41]. Они приводят к госпитализациям, смертности, а также влекут за собой более активное использование ресурсов здравоохранения [8].

Комбинация сальметерол / флутиказона пропионат оказалась эффективной в отношении обостре-

ния ХОБЛ. Это подтверждается результатами нескольких исследований, даже несмотря на некоторые различия в дизайне и популяции пациентов и в определении самого понятия "обострение" [15, 18–22].

В одном из недавних исследований, разработанном для изучения изменений годовых обострений у ~ 1 000 пациентов с ХОБЛ, терапия сальметеролом / флутиказона пропионатом (50 / 500 мкг 2 раза в день) в течение 44 нед. была эффективнее, чем применение сальметерола (50 мкг 2 раза в день), позволяя снизить общее количества обострений и число тяжелых обострений за год [18].

По результатам TORCH, комбинация сальметерол / флутиказона пропионат значительно эффективнее плацебо и монотерапии в отношении снижения числа среднетяжелых и тяжелых обострений [20]. В течение 3-летнего лечебного периода у больных, получавших комбинированный препарат, количество среднетяжелых и тяжелых обострений снижалось на 25 % в год по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), на 12 % – по сравнению с сальметеролом ($p = 0,02$) и на 9 % – по сравнению с флутиказона пропионатом ($p = 0,024$).

Применение сальметерола / флутиказона пропионата способствовало снижению годового числа обострений, приводящих к госпитализации, на 17 %, в сравнении с плацебо ($p < 0,03$). Показатель количества пациентов, которых необходимо лечить комбинированным препаратом в течение 1 года для предотвращения 1 обострения или 1 госпитализации, в сравнении с плацебо составил 4 и 32 соответственно.

Целью другого крупного исследования – INSPIRE (*Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing Exacerbations*) с участием 1 323 больных ХОБЛ было прямое сравнение влияния комбинации сальметерол / флутиказона пропионат с тиотропием на частоту среднетяжелых или тяжелых обострений за 2-годовалый период, а также некоторых вторичных конечных точек, которые могли иметь отношение к обострениям ХОБЛ [42].

В течение 2-летнего периода у 62 % пациентов в группе сальметерола / флутиказона пропионата и 59 % – в группе тиотропия регистрировалось как минимум 1 обострение, потребовавшее терапевтического вмешательства. Совокупная частота обострений составила 1,28 в год в группе комбинированной терапии и 1,32 в год – в группе тиотропия (отношение шансов – 0,967; 95%-ный доверительный интервал – 0,836–1,119), что указывает на отсутствие различия между показателями ($p = 0,656$). Обострения, потребовавшие назначения антибиотиков, встречались чаще в группе сальметерола / флутиказона пропионата (0,97 в год, по сравнению с 0,82 в год при использовании тиотропия; $p = 0,028$), но количество пациентов, которым потребовались системные кортикостероиды, в группе комбинированной терапии было меньше (0,69 в год), чем в группе тиотропия (0,85 в год; $p = 0,039$) [42].

Таким образом, показатели общей частоты обострений не различались между группами. При использовании сальметерола / флутиказона пропионата ко-

личество обострений, потребовавших назначения системных кортикостероидов, было меньше в сравнении с применением тиотропия, но в группе комбинированной терапии больше пациентов получали антибактериальные средства. Это косвенно доказывает, что прием сальметерола / флутиказона пропионата по-разному воздействует на пациентов, что влияет и на клиническую оценку.

Влияние на качество жизни

Качество жизни (КЖ) все чаще служит важным критерием эффективности терапии при ХОБЛ. Влияние иГКС [43] и ДДБА [44] на КЖ при ХОБЛ подробно описано в нескольких работах. Исследования, показывающие эффективность регулярной терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат [15, 18, 20] в лечении обострений, продемонстрировали и благотворное влияние этого препарата на состояние здоровья или КЖ. Это объяснимо, поскольку тяжелые симптомы и обострения тесно связаны со снижением КЖ [45].

Для оценки КЖ в этих исследованиях использовались респираторный опросник Госпиталя Св. Георгия (SGRQ) или опросник хронических респираторных болезней (CRDQ). Комбинация сальметерол / флутиказона пропионат и монотерапия каждым из компонентов достоверно улучшали КЖ к концу лечебного периода, по сравнению с плацебо. Причем изменение суммарного балла SGRQ при приеме сальметерола / флутиказона пропионата было достоверно выше, по сравнению с флутиказона пропионатом [15].

В TORCH [33] в течение всего периода исследования среднее улучшение суммарного балла SGRQ в группе получавших комбинированный препарат составило: –3,1 балла в сравнении с плацебо ($p < 0,001$); –2,2 балла в сравнении с сальметеролом ($p < 0,001$); –1,2 балла в сравнении с флутиказона пропионатом ($p = 0,017$). Комбинация сальметерол / флутиказона пропионат была значительно эффективнее, в сравнении с плацебо и монотерапией. К окончанию 3-летнего лечебного периода в группе сальметерола / флутиказона пропионата значение SGRQ не повысилось до исходного уровня. За все 3 года терапии клинически значимое улучшение SGRQ (на 4 балла) не было достигнуто ни в одной группе. Однако после 1 года терапии у пациентов, использовавших сальметерол / флутиказона пропионат, сумма баллов SGRQ составила 4. Это единственная группа, в которой такое изменение подтверждено. Данный парадокс объясняется тем, что до окончания лечебного периода в группе плацебо оставались только пациенты с исходно лучшим КЖ, что, несомненно, сгладило выраженность различий между группами сальметерола / флутиказона пропионата и плацебо.

Результаты TORCH в группе сальметерола / флутиказона пропионата, в которой значение SGRQ не повысилось до исходного показателя через 3 года терапии (и было значительно меньше в сравнении со всеми другими фармакотерапевтическими группами), очень важны, т. к. ХОБЛ является прогрессирующим

заболеванием, которое характеризуется ухудшением качества жизни с течением времени.

Анализ индивидуальных доменов в работе *P. Kardos et al.* показал, что индексы оценки симптомов и физической активности значительно улучшались у пациентов, получавших сальметерол / флутиказона пропионат, по сравнению с сальметеролом [18].

В исследовании INSPIRE [42] общий показатель SGRQ был значительно ниже в группе сальметерола / флутиказона пропионата, по сравнению с группой тиотропия, на 32, 56, 80 и 104-й нед., хотя это различие не было минимально клинически значимым. Однако доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения показателя SGRQ через 2 года, была больше в группе комбинированной терапии (32 %), чем в группе тиотропия (27 %).

За 2-недельный период интенсификации терапии у пациентов повышался общий показатель SGRQ. У больных, получавших тиотропий, сохранялся достигнутый начальный уровень улучшения; в группе сальметерола / флутиказона пропионата отмечалось статистически значимое улучшение на 2 балла во время лечения. Однако традиционно в качестве минимального клинически значимого различия служило изменение показателя SGRQ, равное 4 баллам [46]. Чтобы прояснить клиническую значимость этого факта, был проведен анализ частоты ответов на терапию, по результатам которого у значительно большего количества пациентов, получающих сальметерол / флутиказона пропионат, отмечалось изменение > 4 баллов (по сравнению с исходной оценкой), чем в группе тиотропия [42].

Влияние на диспноэ

Диспноэ – одна из основных связанных с ХОБЛ причин нетрудоспособности, а также обращения за медицинской помощью. Больные неосознанно снижают повседневную активность, пытаясь уменьшить дискомфорт, вызванный диспноэ в ответ на физическое усилие [47]. Этот параметр служил критерием эффективности в нескольких клинических исследованиях [15–18]. Комбинация сальметерол / флутиказона пропионат, по сравнению с монотерапией, значительно активнее снижала выраженность одышки [15, 16, 18].

Влияние на смертность

Влияние на продолжительность жизни пациентов ХОБЛ – самая важная цель терапии, поскольку ХОБЛ является единственной из наиболее распространенных болезней, смертность от которой продолжает возрастать.

Данные по летальности вследствие ХОБЛ содержатся в различных метаанализах, а также ретроспективных и фармакоэкономических исследованиях, в которых изучалось влияние применения иГКС отдельно или в сочетании с ДДБА [48–59]. Результаты некоторых работ позволяют предположить, что использование иГКС изолированно или в комбинации с ДДБА снижает уровень летальности среди пациентов с ХОБЛ [50, 52].

Возможное долгосрочное влияние иГКС и ДДБА на смертность больных изучалось в нескольких недавно проведенных фармакоэпидемиологических исследованиях. Анализ крупной базы данных лечения больных ХОБЛ пожилого возраста, проведенный в Канаде [50], показал, что состояние пациентов значительно улучшается при назначении иГКС вскоре после госпитализации по поводу ХОБЛ. По результатам ретроспективного 3-годичного исследования когорты пациентов, выполненного на материале базы данных общей практики Великобритании за 1990–1999 гг., регулярное использование флутиказона пропионата (в качестве монотерапии или в сочетании с сальметеролом) связано со значительным снижением уровня смертности [52].

Приведенные данные свидетельствуют, что выживаемость у пациентов с ХОБЛ может быть значительно выше при регулярной терапии иГКС, при этом эффект становится более выраженным при комбинированном использовании иГКС и ДДБА. На основании этих результатов была выдвинута гипотеза, для проверки которой было проведено исследование TORCH.

В TORCH смертность от всех причин была выбрана в качестве основной конечной точки, поскольку ХОБЛ является заболеванием с многокомпонентной патофизиологией и пациенты могут умирать от рака, болезней сердца, инсультов [61]. Известно, что уровень летальности от одной причины может снижаться, в то время как от другой – повышаться, следовательно, летальность от любых причин является унифицированным показателем (рис. 1).

При ХОБЛ причиной смерти могут стать многие заболевания, что отчасти связано с тесной зависимостью этой патологии от курения. В TORCH 35 % смертельных исходов были связаны с состоянием дыхательной системы, 27 % – с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 21 % – с раком. 10 % случаев были отнесены к другим причинам, при этом в 7 % основная причина смерти не была установлена.

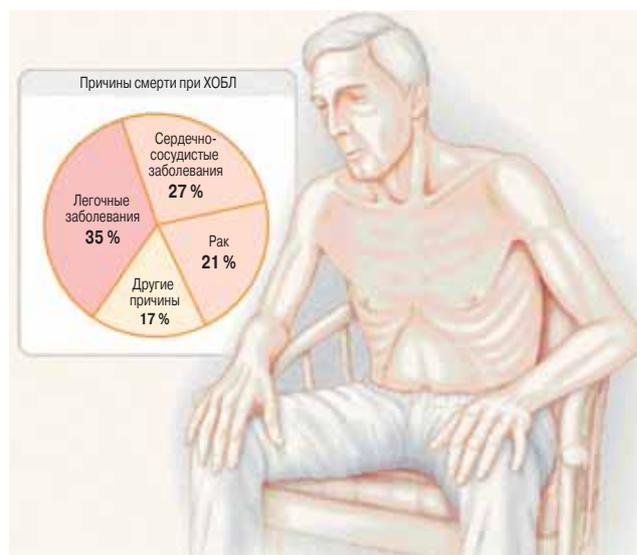


Рис. 1. Причины смерти у пациентов с ХОБЛ

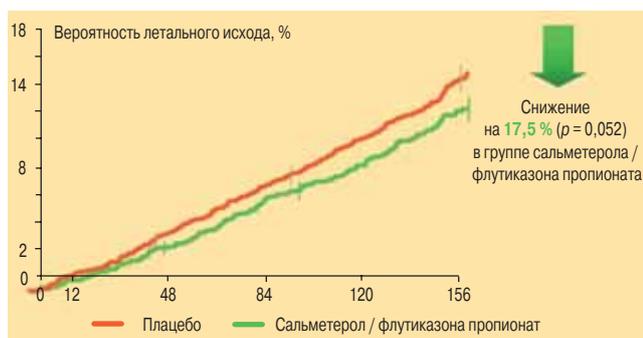


Рис. 2. Применение сальметерола / флутиказона пропионата и снижение вероятности летального исхода от любых причин

В данном исследовании преимущество комбинированной терапии перед плацебо в отношении снижения смертности не достигло заранее определенного уровня статистической значимости (рис. 2). Значение p при оценке различий в смертности от любых причин между группами комбинированной терапии и плацебо составило 0,052, что незначительно превысило заранее определенное значение – 0,050.

Однако необходимо учитывать, что пороговая величина $p \leq 0,05$ выбрана произвольно, и ведущие специалисты в области статистики сходятся во мнении, что не совсем корректно по-разному интерпретировать результаты, например при $p = 0,045$ или $p = 0,055$ [62–64].

Несмотря на то, что в TORCH преимущество сальметерола / флутиказона пропионата перед плацебо в снижении уровня смертности не достигло формально определенного уровня статистической значимости, выраженность действия комбинированного препарата (показатель риска смерти от любой причины в любое время в течение 3 лет уменьшился на 17,5 %) клинически значима и сопоставима с результатами, на основании которых делалось заключение о доказанной эффективности статинов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при сердечно-сосудистых заболеваниях и отказа от курения при ХОБЛ [65–67].

Кроме того, в силу особенностей дизайна исследования частота исключения в группе плацебо была значительно выше, чем при использовании активных препаратов. Поскольку такие средства могут

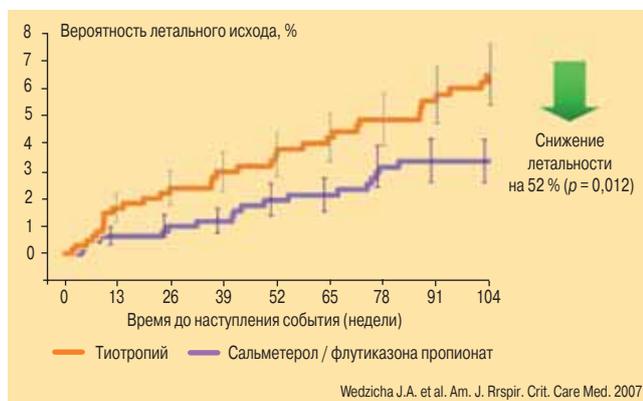


Рис. 3. Снижение летальности при использовании сальметерола / флутиказона пропионата в сравнении с тиотропиумом в течение 2 лет

ослаблять симптомы и проявления обострений (следовательно, способствовать дальнейшему участию больных в исследовании), т. н. "разбавление" эффекта из-за различной частоты исключения пациентов представляется вполне реальным.

При сравнении показателей смертности в исследовании INSPIRE между пациентами, получавшими сальметерол / флутиказона пропионат и тиотропий, было показано, что показатель смертности от всех причин был значительно ниже в группе комбинированного препарата – 21 (3 %) пациент, в то время как в группе тиотропия он составлял 38 (6 %) ($p = 0,032$). Вероятность летального исхода при этом была на 52 % ниже в группе комбинированного препарата ($p = 0,012$), чем в группе монотерапии (рис. 3). Эта разница существовала, несмотря на одинаковую частоту обострений в обеих группах.

По числу зарегистрированных фатальных случаев различие между группами было наибольшим в отношении эпизодов, связанных с сердечно-сосудистой системой. По данным метаанализа, обобщившего результаты исследования 8 002 пациентов, тиотропий не оказывает ни положительного, ни отрицательного влияния на показатель смертности, независимо от ее причин, по сравнению с плацебо [68].

Заключение

Поскольку ХОБЛ – это мультикомпонентное заболевание, которое характеризуется воспалением дыхательных путей и системными нарушениями, сочетание симптоматической и противовоспалительной терапии представляется наиболее рациональным терапевтическим подходом. Результаты крупных исследований свидетельствуют, что применение фиксированных комбинаций имеет существенные преимущества перед монотерапией существующими препаратами.

Литература

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) data fact sheet no. 315. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html.
2. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
3. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
4. Turato G., Zuin R., Miniati M. et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 105–110.
5. Keatings V.M., Jatakanon A., Worsdell Y.M., Barnes P.J. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 542–548.
6. Agusti A.G. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir. Med.* 2005; 99: 670–682.
7. Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121: 127S–130S.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated December 2007. Available from: www.goldcopd.com.

9. Celli B.R., MacNee W., ATS / ERS committee members. 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.
10. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
11. 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.
12. 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.
13. Sutherland E.R., Allmers H., Ayas N.T. et al. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2003; 58: 937–941.
14. Soriano J.B., Sin D.D., Zhang X. et al. A pooled analysis of FEV₁ decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007; 131: 682–689.
15. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
16. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1084–1091.
17. Hanaia N.A., Darken P., Horstman D. et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mg) / salmeterol (250 mg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834–843.
18. Kardos P., Wencker M., Glaab T., Vogelmeier C. Impact of salmeterol / fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 144–149.
19. Vogelmeier C.F., Wencker M., Glaab T., Kardos P. Number needed to treat (NNT) to reduce exacerbations in severe COPD comparing salmeterol / fluticasone propionate (SFC) with salmeterol (SAL) treatment. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: A110.
20. Celli B., Calverley P.M.A., Anderson J.A., Ferguson G.T. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) study: salmeterol / fluticasone propionate (SFC) improves health status, reduces exacerbations and improves lung function over three years (abstract). *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (suppl. 50): 34s.
21. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
22. 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.
23. Nannini L., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: Art No CD003794.pub2.
24. Sin D.D., Man S.F. Corticosteroids and adrenoceptor agonists: the compliments for combination therapy in chronic airways diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 533: 28–35.
25. Adcock I.M., Maneechoesuwat K., Usmani O. Molecular interactions between glucocorticoids and long-acting beta2-agonists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: S261–S268.
26. Roth M., Johnson P.R., Rudiger J.J. et al. Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet* 2002; 360: 1293–1299.
27. Edwards M.R., Johnson M.W., Johnston S.L. Combination therapy: synergistic suppression of virus induced chemokines in airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 34: 616–624.
28. Barnes N.C., Qiu Y.S., Pavord I.D. et al. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 736–743.
29. Bourbeau J., Christodoulopoulos P., Maltais F. et al. Effect of salmeterol / fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomized controlled trial. *Thorax* 2007; 63: 938–943.
30. Stockley R.A., Chopra N., Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax* 2006; 61: 122–128.
31. O'Donnell D.E., Sciruba F., Celli B. et al. Effect of fluticasone propionate / salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130: 647–656.
32. 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 randomized controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 480–487.
33. 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.
34. James A.L., Palmer L.J., Kicic E. et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 109–114.
35. Lange P., Parner J., Vestbo J. et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1194–1200.
36. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *J. A. M. A.* 1994; 272: 1497–1505.
37. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560.
38. Johnson M., Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001; 120: 258–270.
39. Calverley P. Are inhaled corticosteroids systemic therapy for chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 721–722.
40. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik R., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
41. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418–1422.

42. Wedzicha J.A., Calverley P. M. A., Seemungal T.A. et al. for the INSPIRE Investigators. 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.
43. Man S.F., Sin D.D. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: is there a clinical benefit? *Drugs* 2005; 65: 579–591.
44. Appleton S., Poole P., Smith B. et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD001104.
45. Niewoehner D.E. The impact of severe exacerbations on quality of life and the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, suppl. 1): 38–45.
46. Jones P.W. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 880–887.
47. Reardon J.Z., Lareau S.C., ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, suppl. 1): 32–37.
48. Alsaedi A., Sin D.D., McAlister F.A. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Med.* 2002; 113: 59–65.
49. Sin D.D., Wu L., Anderson J.A. et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997.
50. Sin D.D., Tu J.V. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 580–584.
51. Sin D.D., Man S.F. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 260–266.
52. Soriano J.B., Vestbo J., Pride N.B. et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 819–825.
53. Soriano J.B., Kiri V.A., Pride N.B., Vestbo J. Inhaled corticosteroids with / without long-acting beta-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients. *Am. J. Respir. Med.* 2003; 2: 67–74.
54. Kiri V.A., Bettoncelli G., Testi R., Viegi G. Inhaled corticosteroids are more effective in COPD patients when used with LABA than with SABA. *Respir. Med.* 2005; 99: 1115–1124.
55. Mapel D.W., Hurley J.S., Roblin D. et al. Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists. *Respir. Med.* 2006; 100: 595–609.
56. Rascati K.L., Stanford R.H., Borker R. A comparison of the risk of hospitalizations due to chronic obstructive pulmonary disease in medicare patients with various medication regimens, including ipratropium, inhaled corticosteroids, salmeterol, or their combination. *Clin. Ther.* 2005; 27: 346–354.
57. Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: immortal time bias in observational studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 49–53.
58. Fan V.S., Bryson C.L., Curtis J.R. et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization: time-dependent analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1488–1494.
59. Kiri V.A., Pride N.B., Soriano J.B., Vestbo J. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal time bias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 460–464.
60. Waterhouse J.C., Fishwick D., Anderson J.A., et al. What caused death in the ISOLDE study? *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (suppl. 30): 387s.
61. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (6): 1245–1257.
62. Altman D.G. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall; 1991.
63. Pocock S.J. Clinical trials. London: John Wiley and Sons; 1984.
64. Shakespeare T.P., Gebski V.J., Veness M.J., Simes J. Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves and risk-benefit contours. *Lancet* 2001; 357: 1349–1353.
65. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
66. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–1581.
67. Wilt T.J., Bloomfield H.E., MacDonald R. et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1427–1436.
68. Barr R.G., Bourbeau J., Camargo C.A., Ram F.S. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006; 61: 854–862.

Поступила 29.10.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-085